

Bulletin de veille sanitaire — N° 2 / Juin 2018



Page 2 : Borréliose de Lyme : manifestations cliniques et diagnostic biologique

Page 12 : Données épidémiologiques nationales et régionales

Page 18 : Etudes menées dans les services d'infectiologie de Clermont-Ferrand et Chambéry

Page 31 : Plan national de lutte contre la borréliose de Lyme

Page 33 : Prévention de la borréliose de Lyme : initiatives en population générale et parmi les professionnels exposés

Page 41 : Projets de recherche de l'Inra de Theix (63)

| Editorial | La borréliose de Lyme en région Auvergne-Rhône-Alpes (Christine SAURA)

La région ARA fait partie des régions françaises les plus touchées par la borréliose de Lyme (BL), zoonose transmise à l'homme par des tiques infectées par une bactérie du genre *Borrelia*. Dans ce contexte et celui des controverses dont fait l'objet cette maladie, la CIRE ARA, en lien avec de nombreux partenaires nationaux et régionaux, lui consacre un BVS.

Après un rappel sur les stades et les formes cliniques de la maladie et son traitement par l'ARS ARA et les infectiologues de l'Arc Alpin, le CNR des *Borrelia* présente les outils diagnostiques, leurs limites et leur utilisation qui doit toujours être guidée par des symptômes cliniques compatibles avec la BL suite à une exposition aux tiques.

La surveillance exercée par le Réseau Sentinelles, le CNR des *Borrelia* et Santé publique France montre que le taux d'incidence de la BL en ARA est supérieur à la moyenne nationale. Stable entre 2009 et 2015, il a augmenté en 2016 mais cette tendance demande à être confirmée sur les années à venir.

Des infectiologues du CHU de Clermont-Ferrand rapportent les caractéristiques cliniques des patients suspects de BL vus en consultation ces dernières années. Des infectiologues de l'Arc Alpin décrivent le parcours de patients pensant être atteints de formes chroniques non reconnues par le corps médical et sur leur vécu qui se traduit souvent par un

sentiment d'abandon. Une équipe du CHU de Clermont-Ferrand pointe les dérives en termes de prise en charge alternative en ville de ces patients qui occasionnent des prescriptions d'analyses et des traitements antibiotiques inappropriés.

La DGS présente les grandes lignes du Plan national 2016 de lutte contre la BL qui vise à répondre aux besoins pointés par les cliniciens d'information sur la maladie, d'améliorer son diagnostic et sa prise en charge et de mobiliser la recherche pour développer les connaissances. Plusieurs articles illustrent les actions développées en ce sens dans la région : l'ONF présente les actions de protection individuelle et collective auprès de ses travailleurs. La MSA dresse un bilan des BL reconnues comme maladie professionnelle agricole en Auvergne. L'ARS ARA présente ses campagnes de prévention auprès de la population et des professionnels de santé déployées en Savoie et en Haute-Savoie.

Enfin, une équipe mixte de recherche INRA-VetAgro-Sup présente ses projets comme celui visant à établir des cartes de la variation spatio-temporelle du risque de transmission destinées à mieux cibler la prévention.

L'équipe de Santé publique France en ARA remercie tous les contributeurs à ce BVS particulièrement riche et vous souhaite bonne lecture !

| La borréliose de Lyme |

Nathalie Grangeret¹, Emmanuel Forestier², Olivier Rogeaux²

¹ Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, Délégation départementale de la Savoie

² Centre Hospitalier Métropole Savoie

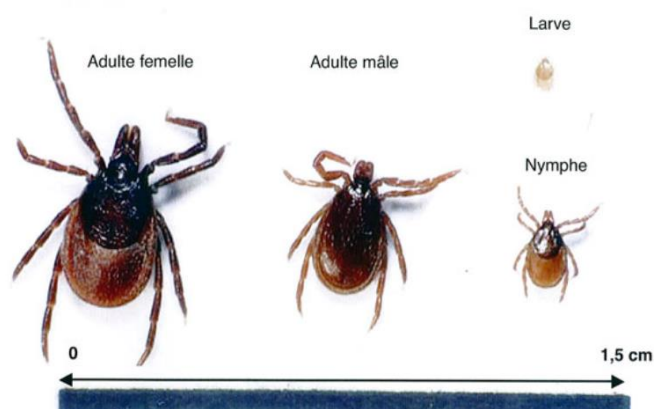
1. Généralités

La borréliose de Lyme (BL) est une zoonose transmise par les tiques du genre *Ixodes* (figure 1), due à une bactérie du genre *Borrelia*.

Plusieurs espèces de *Borrelia* sont identifiées en pathologie humaine, essentiellement *B. garinii*, *B. afzelii* et *B. burgdorferi sensu lato*.

Figure 1

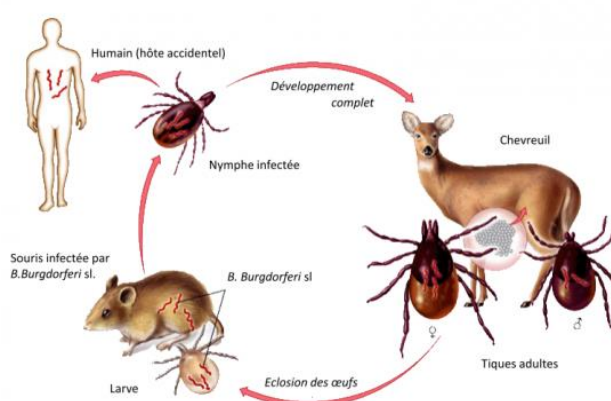
***Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) – (Source : collection Philippe Parola)**



Le vecteur (la tique *Ixodes ricinus* en Europe), est hébergé par différents mammifères, mais également les oiseaux, qui peuvent transporter les tiques sur de grandes distances. L'espèce de l'hôte animal dépend du stade évolutif de la tique : petits rongeurs pour les larves et les nymphes, plus gros mammifères pour les tiques adultes (cervidés). L'Homme est un hôte accidentel, le plus souvent piqué par une nymphe, en raison de sa densité dans les zones d'endémie (figure 2). Le taux d'infestation des tiques par *B. burgdorferi* dépend des zones géographiques. Les tiques ont une activité saisonnière maximale au printemps et au début de l'automne (sauf dans l'Ouest de la France où cette activité peut être continue du printemps à l'automne).

Figure 2

Cycle de développement de la tique et acquisition de l'infection chez l'homme (d'après Talaro 2005)



La transmission à l'Homme de *B. burgdorferi* se fait lors de la piqûre (figure 3), avec passage des bactéries de l'intestin de la tique vers la glande salivaire. Elle dépend du taux d'infestation par *B. burgdorferi* et du temps de contact. Le risque existe dès la première heure d'attachement de la tique, puis augmente, et est maximal entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Le risque de transmission varie de 1 à 4% en Europe [1].

Figure 3

Morsure de tique (source privée)



2. Manifestations cliniques caractéristiques

Comme il le sera rappelé à différentes reprises dans ce document, le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments comprenant :

- le risque d'exposition,
- la symptomatologie clinique,
- la biologie.

Ce diagnostic peut être difficile, et nécessite alors une confrontation clinique multidisciplinaire et biologique.

Plusieurs classifications ont été proposées, celle retenue par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) de même que dans d'autres pays européens et aux Etats-Unis comprend trois stades, reposant sur la physiopathologie de l'infection [1].

Stade primaire, ou phase localisée primaire : infection focale cutanée, avec un stade primo-secondaire de diffusion systémique de la *Borrelia*

L'érythème migrant (EM) est la manifestation la plus fréquente (40 à 77% des cas de BL) [1] et la plus évocatrice (figure 3). Il apparaît dans un délai variant de quelques jours à plusieurs semaines (3 à 30 jours) [1]. Il s'agit d'une macule érythémateuse à croissance annulaire et centrifuge, qui s'étale progressivement sur plusieurs semaines, mesurant au moins 5 cm et pouvant atteindre plus de 30 cm de diamètre, le centre ayant tendance à s'éclaircir avec une bordure plus foncée. Il est indolore et disparaît spontanément en quelques mois. De nombreuses variantes d'aspects cliniques existent. Les formes multiples sont rares en Europe [1], traduisant une dissémination hématogène de l'infection (phase primo-secondaire).

Figure 3

Erythème migrant (à gauche) / Lymphocytome borrélien localisé au niveau du lobule de l'oreille (à droite)



D'autres manifestations : arthralgies (11 à 13% des cas de BL), myalgies (9 à 12%), fugaces et migratrices, céphalées, ont la même signification de dissémination hématogène [1].

Stade secondaire ou phase disséminée précoce : infection tissulaire focalisée, unique ou multiple

Elle n'apparaît qu'en l'absence de traitement antibiotique à la phase primaire ou lorsque celle-ci est passée inaperçue.

• **Manifestations neurologiques : neuroborrélioses précoces.** Il existe une réaction méningée cellulaire, le plus souvent lymphocytaire, qu'il faut rechercher, mais cette méningite est rarement clinique.

- **Méningoradiculites** (67 à 85% des neuroborrélioses en Europe [1]) : douleurs de topographie radiculaire, sévères, volontiers résistantes aux antalgiques. Le plus souvent dans le dermatome correspondant au point de piqûre, mais pouvant survenir à distance. Association possible, mais inconstante, à un déficit sensitif ou moteur, ou une abolition des réflexes ostéo-tendineux dans le territoire concerné.

Les localisations aux paires crâniennes sont fréquentes (50% des cas de neuroborréliose), la paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale est la plus fréquente [1].

- **Méningite isolée** (4 à 5% des neuroborrélioses) : céphalées persistantes mais peu sévères, rarement accompagnées de fébricule [1].
- **Myélites aiguës** (5% des neuroborrélioses) : paraparésie, troubles sensitifs le plus souvent proprioceptifs, ou troubles urinaires [1].
- **Encéphalites** (rares à ce stade) : céphalées, troubles confusionnels ou cognitifs, signes neurologiques focaux ou convulsions. Les anomalies IRM sont inconstantes, mais il existe le plus souvent une méningite lymphocytaire associée.

• **Manifestations rhumatologiques : "arthrite de Lyme"** (14% des borrélioses de Lyme, dans une étude prospective portant sur 132 cas en Alsace [1]).

- **Monoarthrite** d'apparition brusque, le plus souvent isolée, peu inflammatoire, évoluant par poussées brèves, de quelques jours à quelques semaines, entrecoupées de rémissions parfois incomplètes. Les grosses articulations sont les plus touchées, avec une atteinte prépondérante du genou, souvent marquée par un épanchement important mais peu douloureux.
- **Oligoarthrite** habituellement asymétrique, plutôt des membres inférieurs, avec atteinte parfois migratrice, touchant presque toujours le genou.

• **Manifestations dermatologiques :** surviennent en moyenne 1 à 2 mois après la piqûre. **Lymphocytome borrélien** : lymphocytome cutané bénin (0,32 à 2,8% des cas de BL), caractéristique de la phase secondaire (figure

3) [1]. Topographie préférentielle selon l'âge : lobule de l'oreille chez l'enfant, mamelon chez l'adulte. Tronc, visage, scrotum et hélix sont également fréquemment atteints. Les lésions sont souvent de localisation proche de l'EM. Plaque infiltrée ou nodule indolore de 1 à 5 cm de diamètre. Une adénopathie satellite est souvent présente. La confirmation histologique est nécessaire.

- **Manifestations cardiaques** : rares, elles surviennent 4 à 8 semaines après le début de l'EM [1]. Rarement symptomatiques (syncopes, malaises, dyspnée d'effort), elles se résument le plus souvent à une **myocardite à minima**, entraînant des troubles de conduction, fluctuants et intermittents, habituellement bénins et spontanément régressifs.
- **Manifestations ophtalmologiques** : incomplètement identifiées, ces manifestations sont rapportées dans 1% des formes secondaires [1]. Les symptômes ne sont pas spécifiques : douleur oculaire, baisse d'acuité visuelle, photophobie, diplopie, troubles de l'accommodation...

Stade tertiaire ou phase disséminée tardive : manifestation(s) localisée(s)

- **Manifestations neurologiques : neuroborréliose (NB) tardive**, se manifestant dans un délai supérieur à 6 mois après la piqûre, elles représentent moins de 10% de l'ensemble des cas de NB [1].
 - **Encéphalomyélites chroniques** (4 à 6% des NB européennes) [1] : tableaux cliniques polymorphes pouvant associer une atteinte médullaire (para-parésie, ataxie proprioceptive, troubles urinaires), des signes encéphaliques (déficit pyramidal, syndrome cérébelleux, troubles cognitifs en particulier mnésiques), voire une atteinte des nerfs crâniens. Les anomalies IRM sont inconstantes et non spécifiques. Le liquide cérébro-spinal montre une réaction cellulaire lymphocytaire et une hyperprotéinorachie souvent élevée.

- **Polyneuropathies sensitives axonales** (2% des NB européennes) [1] : douleurs ou dysesthésies à prédominance distale, diminution de la pallesthésie, hypoesthésie thermo-algique, abolition inconstante des réflexes ostéotendineux. L'association à une méningite lymphocytaire est rare.

• **Manifestations dermatologiques :**

- **Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)** (0,3 à 5% des borrélioses de Lyme) [1] : exceptionnelle chez l'enfant. Débute insidieusement, plusieurs mois ou années après l'infection. Erythème bleu violacé, plus ou moins infiltré, prédominant aux extrémités et en regard des surfaces articulaires. Localisations souvent multiples et asymétriques, touchant le talon le dos du pied ou de la main, les genoux, les cuisses et les fesses. A cette phase inflammatoire, de diagnostic difficile, succède une atrophie cutanée caractéristique et définitive : aspect fin et plissé, luisant, en "papier de cigarette", laissant voir par transparence le réseau veineux.
- **D'autres lésions cutanées** peuvent être associées : hypo ou hyperpigmentation, lésions finement squameuses, nodules fibrotiques, cordons linéaires scléreux... Ces lésions peuvent être accompagnées de prurit, dysesthésies, ainsi que d'une adénopathie homolatérale.

Le diagnostic d'ACA est clinique alors que les autres lésions peuvent nécessiter une biopsie.

• **Manifestations rhumatologiques** (l'incidence en Europe semble très faible) [1].

- **Arthrites** : manifestations déjà décrites à la phase secondaire, de survenue tardive, ou évolution des arthrites non traitées, ou résistantes à une antibiothérapie adaptée.
- **Myosites** : rares, polymorphisme clinique, atteinte souvent localisée associée à d'autres manifestations de la maladie.

3. Manifestations possibles

• **Manifestations neurologiques et psychiatriques**

- **Atteintes du système nerveux périphérique ou du système nerveux central**, rarement rapportées : maladie du motoneurone, polyneuropathie démyélinisante, mononeuropathie multiple, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.
- **Manifestations psychiatriques** exceptionnelles, associées à d'autres signes de la maladie.

• **Manifestations rhumatologiques**

- De nombreuses manifestations atypiques ont été rapportées (**polyarthrites**, **enthésopathies axiales et/ou**

périphériques), mais avec uniquement des données sérologiques pour soutenir le diagnostic. La présence de *B burgdorferi* ou de son ADN dans les articulations ou tendons a rarement été retrouvée.

- Des **myalgies chroniques** ont été décrites, associées à la présence d'ADN dans le muscle.

• **Manifestations dermatologiques**

La responsabilité des *Borrelia* à l'origine des morphées et lichens scléreux a été évoquée, mais est contestable.

4. Syndrome post-Lyme

Il correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives alléguées au décours d'une infection à *B. burgdorferi* documentée sur le plan

biologique et correctement traitée [1]. Aucune étude scientifique ne permet actuellement de démontrer le lien entre ces symptômes et une infection active à *Borrelia*.

5. Indications d'antibiothérapie de la borréliose de Lyme

• Après une piqûre de tique

L'antibioprophylaxie systématique n'est pas recommandée après une piqûre de tique. Elle peut se discuter au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination (piqûres multiples, long délai d'attachement (> 3 jours), ou sur des terrains particuliers : sujet immunodéprimé, piqûres multiples chez la femme enceinte [2], enfant de moins de 8 ans. Dans ces 2 dernières situations, l'amoxicilline (1g x 3/j ou 50mg/kg/j) pendant 10 jours est recommandée. La doxycycline 200mg monodose est à privilégier dans les autres situations [1].

• Modalités thérapeutiques de la BL

Les attitudes thérapeutiques recommandées pour les différentes phases évolutives de la maladie, et situations

cliniques, sont résumées dans le tableau 1. Les recommandations françaises de la SPILF [1] sont similaires aux recommandations européennes de 2015 de l'EUCALB/ESGBOR (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis / ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis). Seules les durées préconisées sont sensiblement différentes.

• Faut-il prescrire des antibiotiques de façon prolongée ?

Une antibiothérapie bien conduite (molécule, dose, durée) permet de guérir définitivement le patient dans la plupart des cas. En cas d'échec, un avis spécialisé est requis. Aucune étude n'a démontré à ce jour l'intérêt de traitements antibiotiques séquentiels ou prolongés sur plusieurs mois.

Tableau 1

Modalités de l'antibiothérapie de la borréliose de Lyme

Atteinte	ATB	Posologie		Durée	
		Adulte	Enfant	SPILF	EUCALB/ESGBOR
Erythème migrant (EM)	AMX	1g x 3	50mg/kg	14-21j	14j
	ou DXC	100mg x 2	4mg/kg**	14-21j	14j
	ou AZM	500mg	20mg/kg	10j	500mg J1 puis 250mg 4 jours
	ou CFR-AX	500mg x 2	30-40mg/kg	14-21j	14j
Paralysie faciale (PF) isolée	AMX	1g x 3	50mg/kg	14-21j	-
	ou DXC	100mg x 2	4mg/kg**	14-21j	-
	ou CFX*	2g x 1	50-100 mg/kg	14-21j	-
Autre atteinte neurologique (dont PF avec méningite)	CFX*	2g x 1	50-100 mg/kg	21-28j	14j
	ou DXC	200mg x 1	4mg/kg**	21-28j	21j
Arthrite aiguë	DXC	100mg x 2	4mg/kg**	21-28j	21j
	ou AMX	1g x 3	50mg/kg	21-28j	21j
Arthrite récidivante ou chronique	DXC	100mg x 2	4mg/kg**	30-90j	21j
	ou CFX*	2g x 1	50-100 mg/kg	14-21j	21j
Lymphocytome	DXC	100mg x 2	4mg/kg**	14-21j	Idem traitement EM
Acrodermatite chronique atrophiante	DXC	100mg x 2	4mg/kg**	28j	21j
	ou CFX*	2g x 1	50-100 mg/kg	14j	21j
Atteinte cardiaque	CFX*	2g x 1	50-100 mg/kg	21-28j	21j

Abréviations : AMX : amoxicilline ; AZM : azithromycine ; CFX* : ceftriaxone ; CFR-AX : cefuroxime-axétil ; DXC** : doxycycline ;

*administration IV ou IM / **en 2 prises par jour ; contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, chez la femme enceinte ou allaitante

6. Références bibliographiques

[1] SPILF. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives (Texte long). 16ème [Conférence de consensus](#) en thérapeutique anti-infectieuse. Institut Pasteur, 13/12/2006.

[2] Haut conseil de santé publique. [Avis relatif à la borréliose de Lyme](#). Février 2016.

| Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme |

Benoît Jaulhac¹, Sylvie De Martino¹, Nathalie Boulanger¹, Emmanuelle Vaissière²

¹Centre National de Référence des *Borrelia*, CHU de Strasbourg

²Santé publique France, CIRE Auvergne-Rhône-Alpes

1. Activités du CNR des *Borrelia*

Le CNR des *Borrelia* a différentes missions :

- développer et diffuser des méthodes pour le diagnostic biologique des différentes formes de borréliose ;
- développer des techniques de typage de *Borrelia* ;
- évaluer les tests sérologiques commercialisés ;
- apporter son expertise aux professionnels de santé ;
- participer à la surveillance entomologique du vecteur et caractériser l'écologie de *Borrelia* ;
- participer à la surveillance épidémiologique humaine ;
- contribuer à l'alerte à Santé publique France de tout événement inhabituel.

La surveillance entomologique consiste à collecter des tiques du genre *Ixodes*, voire du genre *Dermacentor* dans des zones aux écosystèmes différents (zones rurales ou forestières *versus* zones urbaines ou périurbaines ; zones de plaine *versus* zone de montagne ; zone de climat continental *versus* climat océanique).

Les tiques sont ensuite ramenées au laboratoire pour la recherche d'agents infectieux. La stase nymphale étant la plus répandue dans l'environnement et la plus incriminée

dans les piqûres chez l'homme, c'est cette stase qui est analysée pour la recherche de ces agents infectieux. Par biologie moléculaire (PCR) l'ensemble des espèces du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato est recherché mais également *Borrelia miyamotoi* (agent de fièvre récurrente), *Anaplasma phagocytophilum* (autre bactérie transmise potentiellement à l'homme par *Ixodes*) voire des agents infectieux émergents.

En fonction des zones géographiques étudiées, sont établis : la densité en tiques, le taux d'infestation des tiques, la diversité des espèces de *Borrelia* hébergées par ces tiques ainsi que le risque acarologique (risque de transmission d'infections par les tiques) selon l'agent infectieux étudié. Différents sites géographiques dans l'Est de la France et aussi depuis 2016 dans l'Ouest sont ainsi analysés et comparés entre eux. L'évolution annuelle des densités de tiques et du risque acarologique est présentée dans les rapports d'activité du CNR des *Borrelia*.

Le CNR des *Borrelia* développe aussi une approche protéomique par spectrométrie de masse pour identifier ces tiques (avec mise en place d'une banque de données).

2. Tests biologiques utilisés dans la borréliose de Lyme

Après une piqûre de tique infectante, 95% des sujets font une séroconversion sans signe clinique [1]. Seuls 5% des sujets développent une infection clinique. Le diagnostic de la borréliose de Lyme (BL) ne repose donc pas uniquement sur des résultats de sérologie, mais bien sur un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques, dont l'utilité est d'étayer ou non la suspicion clinique de BL.

S'il existe des techniques de diagnostic biologique direct (examen direct au microscope, culture de la bactérie, amplification génique de l'ADN spécifique par PCR), la sérologie reste actuellement la technique la plus couramment utilisée en laboratoire (figure 1). Elle se déroule en deux temps : un test de première intention, le plus souvent par une technique ELISA, suivie, si le résultat ELISA est positif ou douteux, d'une confirmation de la spécificité de ces anticorps par une seconde réaction appelée immuno-empreinte ou Western blot, selon les recommandations [2, 3].

La première étape (technique ELISA) consiste à mettre en évidence des anticorps (IgM et /ou IgG) dirigés contre des

antigènes de la bactérie. Lors de cette première étape, il est recherché une sensibilité maximale. Sa bonne sensibilité se faisant parfois au détriment de sa spécificité, ce premier test est susceptible de générer des résultats faussement positifs. Pour les exclure, un test de confirmation (immuno-empreinte ou Western blot) est effectué dans un second temps. Il identifie spécifiquement les anticorps dirigés contre les différents antigènes des différentes espèces de *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

En optimisant la sensibilité puis la spécificité, l'association de ces deux techniques sérologiques permet de se rapprocher de l'objectif recherché : détecter tous les cas d'infection disséminée et être certain que ces cas aient été en contact avec les pathogènes. Les performances minimales recommandées par l'EUCALB/ESGBOR (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis / ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis) sont une spécificité de 90% en ELISA et 95% pour le Western blot [2].

Figure 1

Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme

Diagnostic biologique direct

L'objectif est de mettre en évidence la présence de la bactérie ou de son ADN spécifique

Examen direct

La bactérie en culture est observée au microscope à fonds noir à partir d'un prélèvement (biopsie cutanée par exemple). La principale difficulté réside dans la rareté des spirochètes et leur localisation intra-tissulaire nécessitant souvent plusieurs semaines de culture pour se positiver. Pratiqué directement sur un prélèvement, l'examen direct n'est qu'exceptionnellement positif.



Borrelia burgdorferi sensu lato, source : CDC

Mise en culture de *Borrelia*

La mise en culture reste la méthode de référence (spécificité 100%). Cependant, elle est réservée à quelques laboratoires spécialisés (comme le CNR). La culture est lente (2 à 8 semaines). Il s'agit d'une technique peu sensible (10 à 50% selon le stade clinique).

Recherche directe par amplification génique (PCR)

Plutôt utilisée en milieu hospitalier, elle présente une bonne sensibilité sur les lésions cutanées et sur le liquide synovial (60 à 90%), mais une sensibilité faible dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (<10% à 40%). Une PCR positive ne traduit pas nécessairement une infection active.

Diagnostic biologique indirect

L'objectif est de mettre en évidence la réponse de l'organisme à l'infection par la détection d'anticorps spécifiques dans le sang (IgG et IgM).

Test ELISA (1^{ère} intention)

Le principe du test ELISA repose sur la fixation d'antigènes spécifiques dans des microcupules avec lesquels réagiront les anticorps présents chez le patient (IgG, IgM ou anticorps totaux).



En cas de
sérologie positive
ou douteuse

Test du Western blot (confirmation)

Le principe est basé sur la séparation des antigènes de *Borrelia* sur gel de poly-acrylamide et leur transfert sur une membrane, sur laquelle réagissent les anticorps présents chez le patient

3. Manifestations cliniques de la borréliose de Lyme et diagnostic biologique

Le choix des tests biologiques appropriés s'effectue au regard des manifestations cliniques et du développement de l'immunité qu'elles génèrent (figure 2).

Durant la phase primaire localisée de la maladie, caractérisée par l'érythème migrant, les IgM n'apparaissent que 4 à 6 semaines après la morsure de tique et seulement dans 50% des cas [4]. Le diagnostic repose alors sur l'examen et l'histoire clinique du patient uniquement.

L'observation d'un érythème migrant pathognomonique, justifie la mise en route d'un traitement antibiotique sans autre investigation complémentaire. A ce stade, la sérologie peut donc être faussement négative et ne doit donc pas être réalisée. En cas de doute, si l'érythème migrant est atypique et dans un contexte épidémiologique adéquat, l'analyse directe de biopsie cutanée par culture et/ou PCR peut être indiquée après avis spécialisé.

Au cours de la phase précoce disséminée, dont les manifestations sont moins spécifiques, les anticorps sont présents dans 70 à 90% des cas. Ainsi, devant un résultat négatif, il est recommandé de refaire un dosage 4 à 6 semaines plus tard afin de rechercher une ascension des anticorps. Pour les formes neurologiques, la sérologie doit être en parallèle réalisée sur le LCR ; la réalisation le même jour d'une sérologie dans le sang et le LCR permet, en cas de positivité des sérologies, la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'IgG spécifiques. En complément, le LCR peut également être analysé par PCR si les manifestations cliniques évoluent depuis moins de 3 semaines et que la réponse humorale est encore absente.

Il faut noter que la sensibilité de la PCR sur le LCR est faible (<10% à 40%) [4].

Au cours de la phase disséminée tardive, les manifestations cliniques peuvent également manquer de spécificité, cependant les anticorps sont presque toujours présents. L'examen sérologique reste toujours à privilégier en première intention. Cependant, à ce stade, les techniques directes, culture et amplification génique par PCR peuvent être réalisées sur prélèvements tissulaires ciblés après avis spécialisé.

Figure 2

Sensibilité des tests sérologiques, type d'anticorps présents et examens complémentaires en fonction des trois phases de la borréliose de Lyme

Stade	Manifestations cliniques	Sensibilité	Indication de la sérologie	Classe d'anticorps	Examens complémentaires
Phase localisée primaire	Erythème migrant	50%	Non	IgM	PCR sur biopsie si forme atypique
Phase disséminée précoce	Atteintes neurologiques ou Neuroborréliose aiguë ¹	70-90%	Oui ² dans le sang ET dans le LCR	IgM ou IgG selon la durée de la maladie Synthèse intrathécale spécifique	PCR dans le LCR (<3 semaines d'évolution)
	Atteintes articulaires ³	Proche de 100%	Oui dans le sang	IgG	PCR dans le liquide articulaire
Phase disséminée tardive	Atteinte cutanée Acrodermatite chronique atrophiante	Proche de 100%	Oui	IgG	Biopsie cutanée : PCR et histologie
	Autres atteintes neurologiques ⁴ ou articulaires ⁵ => examens biologiques identiques à la phase disséminée précoce				

¹ Méningoradiculites, paralysie faciale, syndrome méningé

² En cas de résultat négatif, refaire un contrôle sérologique 3 semaines plus tard

³ Mono ou oligoarthritis, grosse articulation (genou)

⁴ Méningoradiculites chroniques, rarement encéphalites et myélites chroniques

⁵ Mono ou oligoarthritis chroniques récidivantes

4. Interprétation et limite des tests sérologiques

Une sérologie négative ne permet pas, lors de la phase précoce de l'infection en présence d'un érythème migrant, d'écarter une BL du fait du décalage entre le début de l'infection et l'apparition des anticorps. De rares cas de formes disséminées séronégatives ont été décrits en cas de déficit immunitaire avéré [5], ils sont exceptionnels. A l'inverse, une étude thérapeutique incluant des sujets suspects de borréliose chronique mais séronégatifs pour *Borrelia burgdorferi sensu lato*, a révélé l'absence de bénéfice de traitement prolongé par antibiotiques [6].

Une sérologie positive ne signifie pas forcément que les symptômes soient en relation avec une maladie de Lyme, elle traduit uniquement un contact avec *Borrelia* [8], mais ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'un processus infectieux évolutif. Il peut s'agir d'une cicatrice sérologique d'une infection ancienne, souvent asymptomatique, traitée ou non. Ceci est particulièrement vrai pour les personnes fréquemment exposées aux tiques professionnellement (forestiers), ou lors des loisirs (randonneurs).

Un test ELISA positif avec des IgG positifs et des IgM négatifs est fréquemment rencontré au stade disséminé tardif des différentes manifestations neurologiques, articulaires ou cutanées de la BL [2]. Un taux d'IgG très élevé est caractéristique de l'acrodermatite chronique atrophique (ACA).

La présence d'IgG spécifiques peut aussi évoquer une maladie ancienne guérie (cicatrice sérologique).

La persistance des anticorps dans l'organisme peut s'observer plusieurs années, même après un traitement efficace [7]. Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à *B. burgdorferi sensu lato*.

Attention, la réalisation systématique des sérologies chez les patients présentant des symptômes non spécifiques ne fournit aucune information clinique utile quant à l'étiologie des symptômes [8]. L'observation de signes cliniques

compatibles avec une forme de BL suite à l'exposition aux tiques, doit guider le diagnostic.

Les cas où la sérologie de Lyme n'est pas indiquée

- Erythème migrant
- Piqûre de tique sans signes cliniques
- Symptômes non spécifiques isolés : asthénie, arthralgies diffuses, myalgies
- Patients asymptomatiques
- Contrôle après traitement

Bien comprendre les limites des tests sérologiques aide à leur interprétation :

Les antigènes (protéines des *Borrelia*) entrant dans la composition des réactifs ELISA ou immunoblot peuvent être spécifiques et communes à plusieurs espèces de *Borrelia* mais aussi à d'autres spirochètes comme *T. pallidum* (agent de la syphilis). Il existe aussi un risque de réactions croisées avec d'autres pathologies infectieuses (EBV, HSV, CMV) ou des pathologies auto-immunes (facteur rhumatoïde, anticorps anti nucléaires).

L'insuffisance de standardisation des tests (choix des antigènes, critères d'interprétation des immunoblots) ne permet pas la comparaison directe de résultats de tests inter-laboratoires.

Une étude a été conduite en 2014 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le CNR, auprès de 525 laboratoires de biologie médicale pratiquant le dépistage sérologique de la BL [9]. Chaque laboratoire avait reçu 3 échantillons de sérums à tester, chacun correspondant à une situation clinique. L'étude a montré des performances satisfaisantes aussi bien en IgG qu'en IgM pour la plupart des réactifs de dépistage par ELISA. En revanche, l'interprétation des résultats confrontés au contexte clinique était parfois plus délicate.

5. Autres tests biologiques

D'autres tests sont proposés pour le diagnostic de la BL, malgré des performances biologiques et cliniques insuffisantes, non validées ou non validées à ce jour selon une méthodologie acceptable en médecine humaine. Ces diverses techniques comprennent : la microscopie à fond noir sur prélèvement de sang total, les tests de transformation lymphocytaire (LTT), le dosage du CD57 des cellules NK, les tests de détection rapide (TDR) et d'autodiagnostic [11]. Leur positivité non spécifique est parfois mise en avant par des sujets présentant des troubles chroniques non spécifiques et séronégatifs. Cela

mène fréquemment vers des errances diagnostiques et thérapeutiques sans réel bénéfice et parfois dommageable pour la santé de ces patients [12, 13].

A côté de ces tests, l'utilisation inadaptée d'outils biologiques classiques éprouvés peut également mener à des erreurs d'interprétation. Ainsi la réalisation de l'immuno-empreinte en première intention notamment chez des patients séronégatifs en ELISA expose, en l'absence d'anticorps spécifiques en ELISA, à l'observation d'artéfacts faibles faussement interprétés comme positifs.

6. Références bibliographiques

Pour en savoir plus : consulter la [plaquette sur le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme](#), élaborée par la DGS en décembre 2015

- [1] Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE, Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? Eur J Epidemiol 1998 Feb;14(2): 117-23.
- [2] Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 2011 Jan;17(1):69-79.
- [3] SPILF. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives (Texte long). 16ème [Conférence de consensus](#) en thérapeutique anti-infectieuse. Institut Pasteur, 13/12/2006.
- [4] HCSP : [Avis et rapport](#) relatif à la borréliose de Lyme (04/12/2014).
- [5] Gampourou F, Taithe F, Moisset X, Clavelou P. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient treated by rituximab. Rev Neurol (Paris). 2016 Feb;172(2):166-7.
- [6] Berende A, ter Hofstede HJ, Donders AR, van Middendorp H, Kessels RP, Adang EM, Vos FJ, Evers AW, Kullberg BJ. Persistent Lyme empiric antibiotic study Europe (PLEASE)—design of a randomized controlled trial of prolonged antibiotic treatment in patients with persistent symptoms attributed to Lyme borreliosis. BMC Infect Dis. 2014 Oct 16;14: 543.
- [7] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, et al. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to Borrelia burgdorferi 10-20 years after active Lyme disease. Clin Infect Dis (2001) 33: 780-5.
- [8] Markowicz M, Kivaranovic D, Stanek G. Testing patients with non-specific symptoms for antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato does not provide useful clinical information about their aetiology. Clin Microbiol Infect. 2015 Dec;21(12):1098-103.
- [9] ANSM. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Identification bactérienne et antibiogramme : Staphylococcus aureus mecA+ et Staphylococcus epidermidis mecA+. [Sérologie de la borréliose de Lyme](#). Octobre 2015
- [10] Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de lyme (hors techniques de biologie moléculaire) [Rapport ANSM](#) Janvier 2017.
- [11] Jaulhac B. Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme. Bull. Acad. Natle Méd., 2016, 200, n°7, séance du 20 septembre 2016.
- [12] Halperin JJ. Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. Infect Drug Resist. 2015 May 15; 8:119-28.
- [13] Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms misdiagnosed as "chronic lyme disease". JAMA Intern Med. 2015 Jan;175(1):132-3.

Emmanuelle Vaissière¹, Alexandra Thabuis¹, Elisabeth Couturier²

¹ Santé publique France, Cire Auvergne-Rhône-Alpes

² Santé publique France, Direction des maladies infectieuses

1. Principes de la surveillance

Pour mener sa mission de surveillance de la borréliose de Lyme (BL), Santé publique France s'appuie sur deux dispositifs existants : le réseau Sentinelles et le Centre national de référence (CNR) des *Borrelia*.

Cette surveillance est complétée par des études ponctuelles d'incidence de la BL menées dans certaines régions par les Cire, comme en Rhône-Alpes entre 2006 et 2008.

Les bases médico-administratives peuvent également constituer une source de données. Ainsi, l'exploitation des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), permet de suivre les tendances et variations géographiques des hospitalisations liées à la BL.

Comme dans tout système de surveillance épidémiologique, il est nécessaire d'avoir une définition de cas épidémiologique de BL (cas certains/cas probables) avant de les recenser, d'autant que la BL se présente sous de multiples formes cliniques (tableau 1). Les définitions de cas utilisées dans les dispositifs de surveillance (réseau Sentinelles, CNR, études Cire) sont basées sur les critères cliniques et biologiques de l'EUCALB/ESGBOR (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis / ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis) définis en 1996 après consultation d'experts cliniciens et biologistes de 12 pays européens, puis révisés en 2011 [1].

Tableau 1

Définitions de cas épidémiologiques de la borréliose de Lyme d'après Stanek, et al.

Cas certains

- Erythème migrant (EM) unique de plus de 5 cm.
- Arthrite de Lyme* avec sérologie sanguine positive** et avec présence d'IgG spécifiques.
- Neuroborréliose de Lyme* avec sérologie sanguine positive** et une ponction lombaire retrouvant soit une synthèse intrathécale d'anticorps positive (SIT) ; soit, si la SIT n'est pas réalisée, une lymphocytose et une sérologie positive dans le LCR.
- Lymphocytome borrélien* avec sérologie sanguine positive**.
- Acrodermatite chronique atrophique* avec sérologie sanguine positive** et avec présence d'IgG spécifiques.
- Manifestation cardiaque* avec une sérologie sanguine positive** en dehors d'autres étiologies plausibles.
- Manifestation ophtalmologique* avec sérologie sanguine positive** en dehors d'autres étiologies plausibles.
- Paralysie faciale chez un enfant de moins de 15 ans avec sérologie sanguine positive**, sans ponction lombaire.

Cas possibles

- Neuroborréliose de Lyme* avec sérologie sanguine positive** en l'absence de ponction lombaire en dehors d'autres étiologies plausibles.

* Selon [les définitions de cas cliniques de Stanek](#), et al. [1].

** Une sérologie sanguine positive est définie comme une sérologie Elisa positive (IgG ou IgM) confirmée par Western Blot positif (IgG ou IgM).

2. Surveillance par le réseau Sentinelles, 2009-2016

Le Réseau Sentinelles surveille la BL depuis début 2009. Seuls les cas certains sont retenus pour produire les estimations d'incidence nationale et régionales.

En 2016, le Réseau Sentinelles estime à environ 54 647 [45 468 - 63 826] le nombre de personnes atteintes de BL en France métropolitaine, dont 11 680 cas [8 048-15 312] en Auvergne-Rhône-Alpes (ARA) (soit 21% des cas nationaux).

En 2016, au niveau national, le taux d'incidence annuel était de 84 cas pour 100 000 habitants [70-98], en forte augmentation par rapport à 2015 où il était de 51/100 000 [38-64]. Entre 2009 et 2015, les taux d'incidence annuels estimés avaient été relativement stables.

La surveillance du Réseau Sentinelles montre également une diversité géographique des incidences régionales. Les incidences élevées (>100/100 000) concernent les régions de l'Est et du Centre de la France, alors que les incidences basses (<50/100 000) sont observées à l'Ouest et au Sud méditerranéen (figures 1 et 2). La région ARA présente une incidence élevée, avec un taux de 147/100 000 [101-193] en 2016.

Ce taux masque toutefois un contraste entre les deux anciennes régions : 105 [41-169] en ex-Auvergne et 156 [114-198] en ex-Rhône-Alpes. Sur la période 2009-2011, le taux d'incidence annuel moyen était de 62/100 000 en Auvergne et de 76/100 000 en Rhône-Alpes. Sur la période 2012-2015, il était de 55/100 000 en Auvergne et de 111/100 000 en Rhône-Alpes (figure 1).

Comme au niveau national, en 2016, l'incidence de la BL a augmenté, bien que cette augmentation ne soit pas statistiquement significative.

Elle a aussi augmenté dans d'autres régions (figure 2). Des fluctuations de l'incidence annuelle de la BL ont été régulièrement observées en France et dans d'autres pays européens, c'est pourquoi l'augmentation observée en 2016 reste à confirmer en 2017. Il est aujourd'hui trop tôt pour conclure à l'observation d'une véritable augmentation de l'incidence ou au fait que cette augmentation soit due à une meilleure sensibilisation des patients et des médecins à la BL, qui a pu contribuer à une augmentation des consultations et des diagnostics.

Figure 2

Estimation du taux d'incidence annuel en 2016 par région, France (Source : réseau Sentinelles)

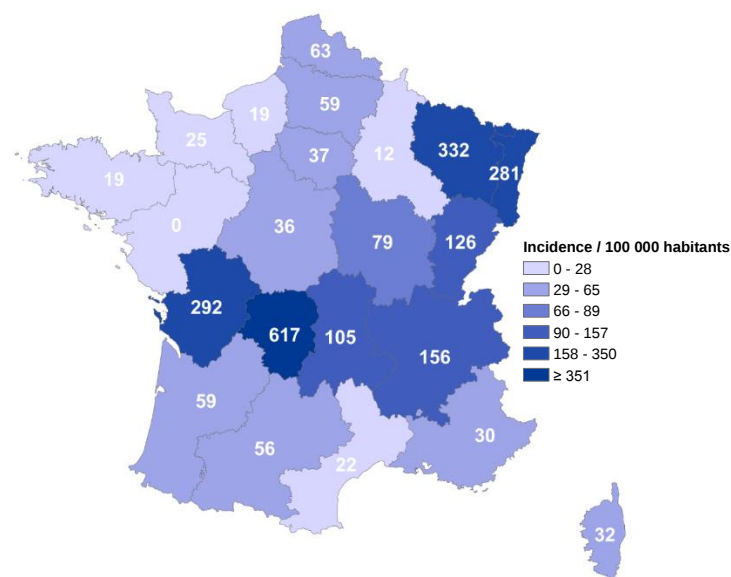
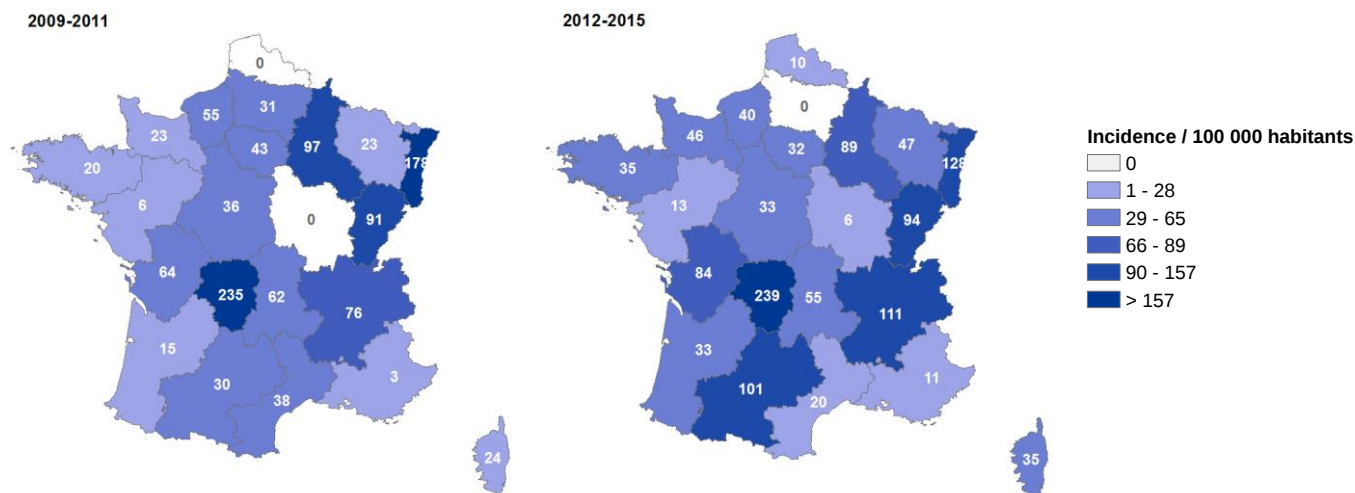


Figure 1

Estimation du taux d'incidence annuel moyen sur les périodes 2009-2011 et 2012-2015 par région, France (Source : réseau Sentinelles)



Le Réseau Sentinelles en quelques chiffres

Le Réseau Sentinelles est composé de 1 300 médecins généralistes libéraux (soit 2,2% de la totalité des médecins généralistes libéraux en France métropolitaine) et depuis octobre 2015, d'une centaine de pédiatres libéraux, volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français.

En Auvergne-Rhône-Alpes, 264 médecins généralistes et 25 pédiatres libéraux étaient inscrits au réseau Sentinelles au 1^{er} janvier 2016. La région bénéficie d'une des meilleures couvertures au niveau national [2].

En 2016, le Réseau Sentinelles collectait de façon continue des informations sur 8 indicateurs de santé : 7 maladies infectieuses (diarrhée aiguë, borréliose de Lyme, oreillons, syndromes grippaux, urétrite masculine, varicelle et zona) et un indicateur non-infectieux (acte suicidaire).

Le réseau poursuit trois objectifs principaux :

- la constitution de grandes bases de données en médecine générale et en pédiatrie, à des fins de veille sanitaire et de recherche ;
- le développement d'outils de détection et de prévision épidémique ;
- la mise en place d'études cliniques et épidémiologiques.

3. Surveillance par le CNR des *Borrelia*, 2002-2010

Le CNR Institut Pasteur a animé, de 2002 à 2011, une surveillance départementale de la BL basée sur un réseau de médecins volontaires, majoritairement des médecins généralistes. Ce réseau a été mis en œuvre dans neuf départements, dont trois situés en ex-Auvergne : Allier, Cantal et Puy-de-Dôme, permettant pour ces départements de disposer de données d'incidence (tableau 2). Ces incidences départementales ont été estimées par extrapolation à partir du nombre de cas observés par les médecins volontaires en prenant en compte le taux de participation des médecins.

Tableau 2

Taux d'incidence départementale de la maladie de Lyme pour 100 000 habitants par an, Auvergne, 2006-2010 (source : CNR)

Département	Incidence / 100 000 basse et haute
Allier	44 - 62
Cantal	65 - 128
Puy-de-Dôme	91 - 117

Cette surveillance épidémiologique était associée à une surveillance vectorielle (densité, taux d'infection des tiques par *Borrelia burgdorferi*) visant à évaluer le risque de transmission à l'Homme (ou risque acarologique). Dans l'Allier et le Puy-de-Dôme, les collectes de tiques effectuées sur la période 2004-2005, ont retrouvé en moyenne 5 nymphes infectées pour 100 m² (densité de nymphes infectées parmi les plus faibles au niveau

national). La densité maximale de nymphes infectées a été relevée en Alsace : 26/100 m² en 2003-2004 [4].

Dans la plupart des départements inclus dans le dispositif de surveillance du CNR, il a été démontré une corrélation positive entre le risque acarologique et l'incidence humaine, à l'exception du Puy-de-Dôme où l'incidence élevée de la borréliose de Lyme est associée à un risque acarologique faible.

Le CNR des *Borrelia*

Le CNR des *Borrelia* a été créé en 2002. Jusqu'en 2011, il était basé à l'Institut Pasteur-Paris (Unité de génétique moléculaire des Bunyavirus) avec un laboratoire associé, le laboratoire de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg/Faculté de Médecine de Strasbourg. Le laboratoire de Strasbourg a été nommé CNR en 2012.

Le CNR contribue à la surveillance épidémiologique humaine, à celle du vecteur (*Ixodes ricinus*) et du réservoir (faune sauvage). Ses missions sont aussi de contribuer au développement et à l'évaluation des méthodes diagnostiques des borrélioses ainsi que des méthodes d'identification et d'analyse de la diversité des *Borrelia*.

4. Etudes d'incidence régionales

En Rhône-Alpes, les données disponibles proviennent d'une étude menée par la Cire entre avril 2006 et mars 2008, incluant trois départements : Ain, Loire et Haute-Savoie. En 2004, une étude de faisabilité avait démontré l'intérêt de mettre en place un dispositif de surveillance sur ces trois départements, les plus concernés par la BL en Rhône-Alpes [5].

L'objectif principal de la surveillance était de décrire la maladie, d'en estimer l'incidence sur les trois départements ainsi que d'identifier les zones géographiques les plus à risque dans la zone d'étude et ce, afin d'informer et de promouvoir des méthodes individuelles de prévention [6].

L'étude a consisté en un recensement prospectif, sur ces deux années, des cas incidents de BL auprès des médecins généralistes et spécialistes (neurologues, rhumatologues, pédiatres, infectiologues, spécialistes de médecine interne, dermatologues, cardiologues) susceptibles de diagnostiquer cette maladie et volontaires pour être membres du réseau de surveillance. Chaque médecin recevait une brochure d'information et était invité à suivre une séance de formation. Pour chaque patient répondant à la définition de cas, un questionnaire était rempli précisant quelques caractéristiques individuelles, son exposition, ses signes cliniques, les résultats de sérologie et le traitement prescrit. Les médecins procédaient à une remontée mensuelle des cas à la Cire. En l'absence de remontée, des relances par téléphone ou par mail étaient effectuées pour s'assurer que l'absence de remontée signifiait bien l'absence de cas.

Les taux d'incidence par département et par canton ont été obtenus en extrapolant les cas signalés à l'ensemble des médecins généralistes et spécialistes exerçant dans la zone considérée. Au total, 241 médecins ont participé à la surveillance, soit environ 11% de l'ensemble des médecins. Entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2008, 669 cas (657 cas certains et 12 cas possibles) ont été inclus, dont 42% en Haute-Savoie, 33% dans la Loire et 24% dans l'Ain. Les taux d'incidence associés à ces départements sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3

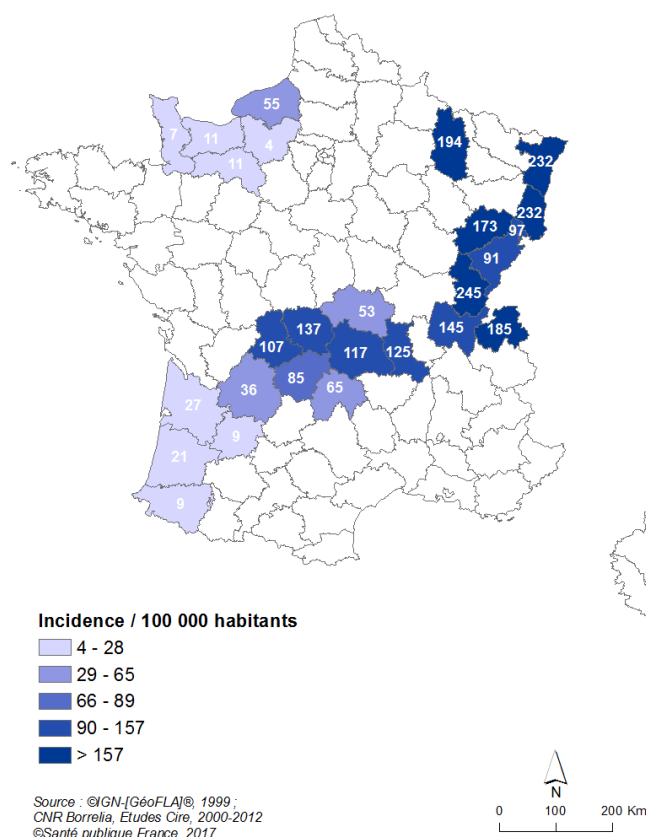
Taux d'incidence départementale de la maladie de Lyme pour 100 000 habitants par an, Rhône-Alpes, 2006-2008 (source : Cire Rhône-Alpes/InVS)

Département	Incidence / 100 000 basse et haute
Ain	140-145
Loire	125-126
Haute-Savoie	175-185

D'autres études de ce type ont été réalisées en Alsace, Aquitaine, Limousin, et Franche-Comté (figure 3). La surveillance des maladies transmises par les tiques (borréliose de Lyme, encéphalite à tique, anaplasmose granulocytaire humaine) a été reconduite en Alsace, sur la période 2014-2015 [7] (figure 3).

Figure 3

Estimation des incidences départementales, France, 2000-2012 (Sources : études InVS/Cire, surveillance CNR)



5. Hospitalisations en lien avec la borréliose de Lyme

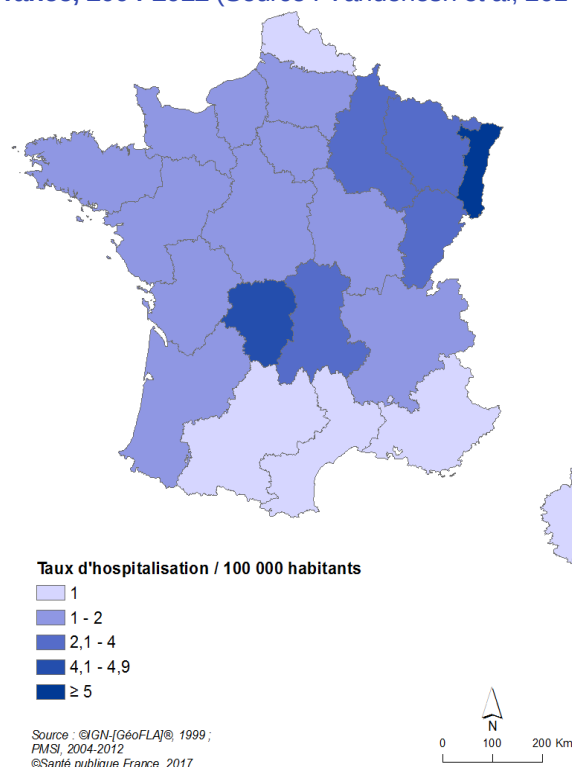
Créé dans l'objectif de mesurer l'activité des établissements de soins pour l'attribution de ressources, le PMSI contient l'ensemble des données médicales et administratives, relatives aux séjours hospitaliers qu'ils soient de courte ou de longue durée. Les praticiens sont entre autres tenus de renseigner le diagnostic à l'aide de la Classification internationale des maladies (CIM 10). Plusieurs codes sont rattachés aux différentes manifestations cliniques de la borréliose de Lyme. Ainsi, la sélection des séjours hospitaliers à partir de ces codes permet d'évaluer le nombre d'hospitalisations en lien avec la borréliose de Lyme.

L'analyse des taux d'hospitalisation sur la période 2004-2012 fait apparaître le même gradient observé avec les données du réseau Sentinelles [3].

En Auvergne, le taux d'hospitalisation annuel moyen sur cette période était compris entre 2,1 et 4/100 000 habitants et compris entre 1 et 2/100 000 en Rhône-Alpes (figure 3). En France, il était de 1,55/100 000 (IC95% : 1,42-1,70).

Figure 2

Taux d'hospitalisation régional annuel moyen pour la BL, France, 2004-2012 (Source : Vandenesh et al, 2014)



6. Synthèse des données disponibles

Auvergne-Rhône-Alpes est une région où l'incidence de la BL est **plus élevée que l'incidence nationale** et au sein de laquelle des **disparités importantes** sont observées (de 53 cas/100 000 dans l'Allier à 185 cas/100 000 en Haute-Savoie).

Les données d'incidence sont issues de plusieurs sources de données rendant difficiles les comparaisons entre régions et entre départements. Des différences existent quant au type d'études, que ce soit en termes de méthodes de recueil de données, de périodes d'étude, de définitions de cas, ou de tests biologiques utilisés.

Si les données issues du réseau Sentinelles permettent une bonne couverture du territoire national, il faut prendre en compte ses limites (possible non représentativité des médecins participants [8], incidences estimées à partir d'un faible nombre de cas recensé).

Toutefois, l'ensemble de ces sources de données tend à montrer que les régions de l'Est et du Centre de la France sont plus fortement impactées.

7. Références bibliographiques

Article élaboré à partir du dossier thématique sur la [borréliose de Lyme](#) disponible sur le site internet de Santé publique France

[1] Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. janv 2011;17(1):69-79.

[2] Réseau Sentinelles, Bilan annuel 2016.

[3] Vandenesch A, Turbelin C, Couturier E, Arena C, Jaulhac B, Ferquel E, Choumet V, Saugeon C, Coffinieres E, Blanchon T, Vaillant V, Hanslik T. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. Eurosurveillance, Volume 19, Issue 34, 28 August 2014.

[4] Chapuis JL, Ferquel E, Patey O, Vourc'h G, Cornet M. [Borréliose de Lyme : situation générale et conséquences de l'introduction en Île-de-France d'un nouvel hôte, le tania de Sibérie. Numéro hors-série. Zoonoses : pour une approche intégrée de la santé à l'interface Homme-Animal.](#) Bull Epidemiol Hebd 2010;(HS):6-8

[5] Cellule Interrégionale d'Epidémiologie de Rhône-Alpes. Etude de faisabilité dans la perspective de la mise en place d'un réseau de surveillance de la maladie de Lyme en Rhône-Alpes, 2004.

[6] Deffontaines G. [Estimation de l'incidence de la borréliose de Lyme dans 3 départements de la région Rhône-Alpes \(Ain, Loire et Haute-Savoie\), Avril 2006 - Mars 2008.](#) Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. Août 2014, 36 p.

[7] [Étude d'incidence de la Borréliose de Lyme en Alsace, l'étude ALSA\(CE\)TIQUE 2014-2015](#)

[8] Souty C, Turbelin C, Blanchon T, Hanslik T, Le Strat Y, Boëlle P-Y. Improving disease incidence estimates in primary care surveillance systems. Population health metrics. 2014;12(1):19.

| Caractéristiques des patients consultant pour borréliose de Lyme au service des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand en 2015-16 |

Jean Beytout, Paule Letertre, Magali Vidal, Natacha Mrozek, Henri Laurichesse, Olivier Lesens

Service des maladies infectieuses, CHU de Clermont-Ferrand

1. Introduction

La maladie de Lyme est devenue un véritable sujet de débat médiatique. Les témoignages de patients, atteints de formes douloureuses et handicapantes longtemps méconnues ont fait sensation. Le polymorphisme de la symptomatologie détaillée par les médias, la littérature grand public [1] et les réseaux sociaux font que beaucoup peuvent se croire atteints de cette infection. Les patients qui souffrent de symptomatologies persistantes (algies chroniques, asthénie, perturbations des fonctions supérieures...) s'en trouvent motivés à consulter. Pour répondre à cette demande croissante nous ne disposons que de peu de moyens permettant de discriminer les borrélioses vraies des improbables et aussi de dissiper les inquiétudes.

En Auvergne, où l'infection est connue de longue date comme à l'origine de polyradiculonévrites (décrites par Bujadoux et Guérin en 1922), le nombre des cas de Borrélioses de Lyme (BL) diagnostiquées au CHU de

Clermont-Ferrand s'est élevé progressivement (données du PMSI). Un observatoire régional des borrélioses avait été mis en place il y a 12 ans sur les quatre départements de la région en relation avec le centre national de référence des *Borrelia* de l'institut Pasteur : une proportion importante des cas recensés était des patients de la consultation du service des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand. Avec la médiatisation récente de la maladie, le nombre de consultants n'a cessé de croître : leurs motifs de consultation se sont beaucoup diversifiés. Il nous a paru utile de faire le point sur la fréquentation des structures hospitalières référentes pour la région Auvergne au cours des années 2015 et 2016 de manière à estimer la répartition des formes cliniques et des motifs de consultation et participer à définir les caractéristiques actuelles de cette pathologie.

2. Méthode

Les dossiers des patients examinés en consultation pour « maladie de Lyme » de janvier 2015 à décembre 2016 ont été revus de manière systématique. Les observations des consultants étaient saisies selon le modèle suivant : signes cliniques, histoire de la maladie, contamination et/ou contexte épidémiologique, données biologiques, traitement(s), évolution. Seuls ont été retenus les dossiers où les données étaient renseignées et exploitables, et pour lesquels l'accord des patients avait été obtenu.

L'objectif de notre étude était de préciser la répartition de la probabilité de diagnostic de BL pour chaque dossier à partir des critères cliniques, épidémiologiques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs communément admis [2,3].

- Certains critères cliniques peuvent être suffisants pour présumer du diagnostic de BL. C'est le cas de l'érythème migrant (EM) récent ; la notion d'un antécédent d'EM peut également venir à l'appui du diagnostic de formes chroniques. D'autres formes cliniques sont également très évocatrices telles l'acrodermatite chronique atrophique (ACA) ou une paralysie faciale (PF), surtout si elle est bilatérale. De nombreuses présentations sont de diagnostic beaucoup plus incertain : ainsi, le

diagnostic différentiel des formes neurologiques est à faire avec différentes pathologies inflammatoires ou dégénératives du système nerveux. Enfin les douleurs diverses (musculaires, articulaires...) ou les manifestations subjectives (paresthésies) sans substratum anatomique sont fréquentes.

- La notion de piqûres de tiques fréquentes à l'occasion de l'exercice d'une profession (agriculteur-éleveur, forestier...), d'un antécédent précis lors d'une activité de loisir (randonneur, cueilleur de champignons...), d'un lieu de vie (rural) exposé et la notion de cas de BL avérés dans l'entourage soumis à la même exposition, contribuent à accréditer l'hypothèse d'une borréliose.
- La confirmation biologique par la mise en évidence de l'agent bactérien de manière directe (exemple : détection par amplification génique de *Borrelia* sur un prélèvement cutané ou une biopsie de synoviale) est rare.
- La sérologie de la BL est d'interprétation difficile : elle est souvent négative lors d'une primo-infection récente pourtant authentifiée par un EM. Sa positivité au test de dépistage - surtout en IgM - est de signification incertaine si elle n'est pas confirmée par la mise en évidence des anticorps significatifs vis-à-vis des protéines constitutives

de *Borrelia* par Western Blot. Il faut cependant le confronter à la clinique : ainsi, une simple positivité en IgM peut correspondre à une primo-infection récente, ou à une réaction croisée ; la positivité des IgG vis-à-vis de plusieurs protéines spécifiques est en faveur d'une infection ancienne (cicatrice sérologique) ou une infection évoluant depuis plusieurs mois. Mais, même la positivité d'une sérologie ne suffit pas à authentifier une symptomatologie douteuse. L'évolution quantitative ou qualitative des anticorps ne contribue guère au diagnostic ni à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement.

- La mise en évidence d'une sécrétion intra-thécale d'immunoglobulines spécifiques constitue un argument majeur en faveur de l'imputabilité de *Borrelia* dans un tableau neurologique.

- L'examen histologique donne des arguments de présomption en faveur de certaines formes (lymphocytome cutané bénin ou ACA).
- L'amélioration sous antibiothérapie constitue un argument en faveur du diagnostic, surtout si elle est objectivée par la régression d'une manifestation objective (signe cutané ou symptôme neurologique). La régression des douleurs ou d'autres manifestations subjectives (douleurs, fatigue...) sous traitement antibiotique est toujours plus sujette à caution.

La réunion de ces critères nous a permis de proposer une classification des dossiers des patients consultés pour suspicion de BL allant de cas « certains » à « exclus » en passant par « probables », « possibles » et « improbables » (tableau 1).

Tableau 1

Evaluation de la validité diagnostique des observations en fonction des données cliniques, biologiques, épidémiologiques et thérapeutiques

Borreliose de Lyme	certaine	- EM caractéristique consécutif à une piqûre de tique avérée <u>ou</u> confirmation par PCR. - Syndrome neurologique associé à une sécrétion intra-thécale d'IgG spécifiques. - Paralysie faciale consécutive à un EM récent (< 3 mois). - Myocardite avec bloc auriculo-ventriculaire + EM récent et/ou sérologie positive en IgM. - Lymphocytome cutané bénin caractéristique par sa localisation, son histologie et/ou la positivité de la PCR ou une sérologie positive et l'efficacité de l'antibiothérapie. - ACA clinique et histologique + PCR positive ; efficacité de l'antibiothérapie. - Monoarthrite ou oligoarthrite + PCR positive sur biopsie ou liquide synovial.
	probable	- EM $\pm$ séroconversion ou sérologie positive en IgM Osp C - Symptomatologie neurologique évocatrice (méningo-radiculite, PF, névrite optique...) consécutive à une morsure de tique et sérologie positive en IgM. - Myocardite + sérologie positive en IgM + régression complète spontanée ou après antibiothérapie. - Lymphocytome cutané bénin + sérologie positive (en IgG) + réduction par antibiothérapie. - ACA + sérologie positive (en IgG) + amélioration sous traitement antibiotique. - Mono- ou oligo-arthrite + sérologie positive (IgG et/ou IgM) + amélioration sous antibiothérapie.
	possible	- Symptomatologie neurologique atypique + sérologie positive (IgM et/ou IgG) sans notion d'Ac dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et/ou notion de piqûre de tique + amélioration sous traitement antibiotique. - Aspect cutané incertain + sérologie positive (IgG ou IgM) + amélioration incomplète sous antibiothérapie. - Myocardite + sérologie positive (IgM et/ou IgG) ou notion de piqûre de tique + régression incertaine. - Polyarthrite + sérologie positive (IgG et/ou IgM) + amélioration sous antibiotiques (+ anti-inflammatoires). - Douleurs musculaires et/ou articulaires, malaises et/ou fatigue et/ou perturbations cognitives + sérologie positive (IgG et/ou IgM) + efficacité antibiotiques et anti-inflammatoires.
	improbable	- Symptomatologie neurologique peu évocatrice + sérologie incertaine et absence d'antécédent d'EM + pas d'amélioration sous traitement antibiotique seul. - Aspect cutané incertain + sérologie incertaine + pas d'amélioration sous antibiotiques. - Fibromyalgie, malaises, fatigue chronique, troubles sensoriels ou cognitifs + sérologie incertaine + exposition à tique incertaine + pas d'amélioration par antibiotiques $\pm$ anti-inflammatoires.
	exclue	- Symptômes peu évocateurs (Ex : signes respiratoires) et/ou sérologie négative ou infirmée par le Western blot et/ou diagnostic d'une autre pathologie (rickettsiose à <i>R s/ovaca</i>, yersiniose ou pathologie neurologique ou maladie inflammatoire [polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite...]). - Symptômes peu évocateurs + sérologie négative + absence d'exposition à des tiques + inefficacité de l'antibiothérapie.

3. Résultats

• Caractéristiques socio-démographiques des cas

De janvier 2015 à décembre 2016, 171 dossiers ont été analysés. Selon la classification retenue, 49 cas (29%) ont été classés comme « certains ou probables », 79 (46%) comme « possibles » et 43 (25%) comme « improbables ou exclus ». La répartition des cas en fonction de la probabilité de diagnostic et du sexe est donnée dans le tableau 2.

Tableau 2

Répartition des cas en fonction de la probabilité du diagnostic et caractéristiques démographiques de la série

Cas	Hommes	Femmes	Total (%)
Certains ou probables	27	22	49 (28,7%)
Possibles	34	45	79 (46,2%)
Improbables ou exclus	12	31	43 (25,1%)
Total	73	98	171 (100%)

Le nombre des consultants a augmenté de manière significative entre 2015 (78 soit 46%) et 2016 (93 soit 54%). La prédominance féminine est manifeste (98 de sexe féminin ; 73 masculin ; sex-ratio = 0,74). L'âge médian est de 52 ans (extrêmes : 6 et 79 ans). Seize patients (9%) ont été examinés à l'occasion d'une hospitalisation ; les autres (155 patients soit 91%) ont consulté en externe.

Les trois quarts des patients résidaient en Auvergne (n=129) : 61 dans le Puy-de-Dôme (36%), 29 dans l'Allier (17%), 23 dans le Cantal (13%) et 16 en Haute-Loire (9%). Les 42 autres patients (25%) résidaient hors de la région, dont 30 dans des départements limitrophes de l'Auvergne (18%) [7 dans la Loire (4%), 7 dans la Creuse (4%), 5 en Corrèze (3%), 4 dans la Nièvre (2%), 4 en Lozère (2%), 3 dans l'Aveyron (2%)] et 12 à distance de l'Auvergne (7%) [dont 4 en région parisienne (2%) et 4 en Rhône-Alpes (2%)].

• Caractéristiques cliniques des cas

Les formes cliniques observées sont regroupées en fonction de la localisation de la symptomatologie prédominante alléguée. Le niveau de validation estimé est indiqué pour chacune de ces formes cliniques dans la figure 1.

▪ Formes cutanées (n=40 soit 23%)

Nous n'avons retenu dans la rubrique « formes dermatologiques » que les patients venus consulter pour l'authentification et/ou le traitement d'une pathologie

dermatologique avérée ou présumée : par exemple, il ne figure ici que les patients atteints d'un EM récent isolé. La majorité des cas (70%) était classés comme « certains/probables ». Parmi les formes dermatologiques improbables ou exclues, nous signalons 2 cas de rickettsioses à *Rickettsia slovaca* (infection transmise par piquûre de tique), 2 dermatites sans rapport avec *Borrelia*.

▪ Formes neurologiques (n=25 soit 15%)

Les patients atteints de formes neurologiques étaient hospitalisés dans différents services du CHU de Clermont-Ferrand (Maladies infectieuses, Neurologie, Médecine interne, Pédiatrie) ; un cas provient du CH d'Aurillac. La moitié des cas étaient classés comme « certains/probables ». Les cas certains (confirmés par la mise en évidence d'une sécrétion intra-thécale d'immunoglobulines spécifiques dans le LCR) ont régressé sous traitement antibiotique à l'exception d'un cas. Nous avons considéré comme « possibles » et traité aussi des patients dont le diagnostic était plus incertain (y compris des cas « improbables » dont le diagnostic présumé pouvait être celui de sclérose en plaque ou de sclérose latérale amyotrophique) : un de ces patients dont la symptomatologie neurologique s'est améliorée objectivement de manière durable a pu être reclassé dans les cas « probables ».

▪ Formes articulaires (n=14 soit 8%)

Les patients atteints de formes articulaires classiques (monoarthrites ou oligo-arthrites) ont été principalement pris en charge par des rhumatologues : 3 cas ont pu être confirmés par la détection de *Borrelia* dans le liquide synovial. Les autres, dont la symptomatologie était moins évocatrice mais dont la sérologie était positive, et 1 cas de « polyarthrite » contemporain d'un érythème chronique migrant ont régressé sous traitement antibiotique - le plus souvent associé à un traitement anti-inflammatoire (« cas possible »).

▪ Myocardites (n=5 soit 3%)

Parmi les myocardites 2 étaient associées à un EM récent. Les 2 cas « possibles » sont 2 myocardites observées chez des patients dont la sérologie était positive (en IgG) qui ont régressé de manière significative sous traitement antibiotique.

▪ Manifestations douloureuses diffuses (n=87 soit 51%)

La majorité des patients venus consulter pour maladie de Lyme se plaignaient de manifestations douloureuses diffuses (articulaires, musculaire ou tendineuses – faisant souvent porter le diagnostic de fibromyalgie) et/ou de malaises, et/ou d'une fatigue persistante. Ils arboraient le plus souvent les résultats d'examen de laboratoires avec une sérologie positive et certains même sont venus consulter en craignant d'être atteints d'une maladie de Lyme malgré une sérologie négative ou douteuse. Aucun

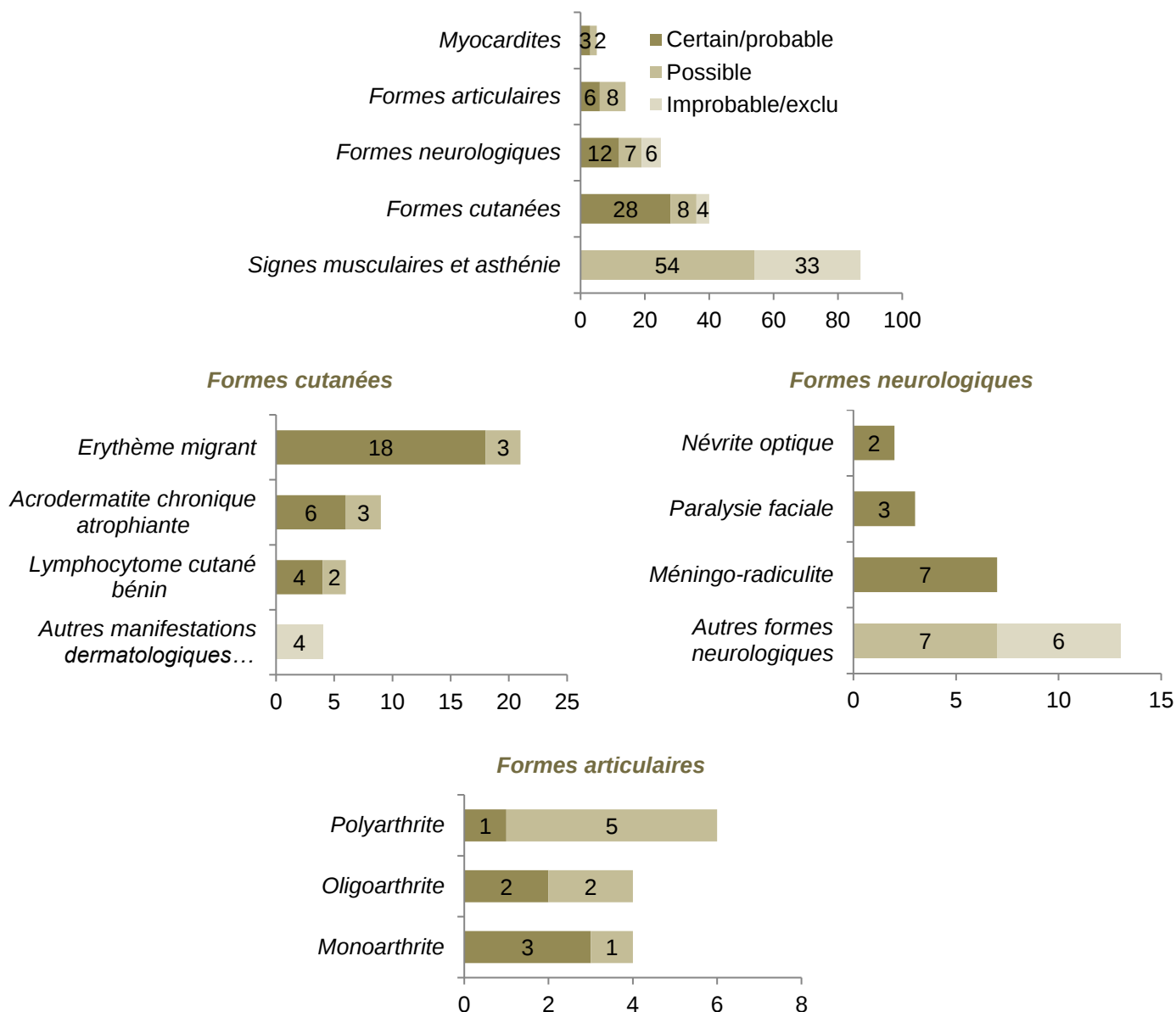
de ces cas n'a été retenu comme « certain/probable » mais, au mieux comme « possibles » (la majorité).

Dans bien des cas, la symptomatologie et le contexte font évoquer une maladie inflammatoire mais le bilan est souvent décevant ne mettant guère en évidence que des perturbations du bilan immunitaire peu significatives en dehors de quelques cas de polyarthrite rhumatoïde (2 cas), pelvispondylite rhumatismale (2 cas), rhumatisme psoriasique (1 cas), connectivite mixte (2 cas) ou de thyroïdite (7 cas). Pour plusieurs d'entre eux, l'apparition ou l'augmentation de la symptomatologie au décours d'une morsure de tique, la positivité de la sérologie nous ont conduit à proposer un traitement antibiotique d'épreuve de 1 mois par doxycycline qui, associée souvent à

l'hydroxychloroquine, a pu provoquer une amélioration transitoire ou durable : de tels cas ont été classés ici comme des maladies de Lyme « possibles ». Les cas pour lesquels la sérologie est négative ou non significative (simple positivité en IgM non confirmée par le Western Blot), sans antécédents d'exposition à des piqûres de tique et/ou dont le traitement antibiotique a été infructueux ont été « exclus ». Il en est de même de ceux chez qui un autre diagnostic a pu être confirmé [Yersiniose à *Y. enterocolitica* (6 cas), Rickettsiose à *R. slovaca* (4 cas), tularémie (1 cas)] ; nous avons également considéré comme improbables les observations où la symptomatologie inflammatoire semblait correspondre à une pathologie inflammatoire fruste ou inclassée dont la symptomatologie a régressé sous traitement anti-inflammatoire exclusif.

Figure 1

Répartition des cas en fonction des localisations et de la validité du diagnostic



La proportion de personnes de sexe féminin était particulièrement élevée parmi les patients souffrant de manifestations articulaires ou musculaires (64%) ainsi que dans les groupes improbables (72%) ou possibles (57%) alors qu'il existait une prédominance masculine chez les

patients atteints de formes neurologiques certaines (75%) et dans le groupe de l'ensemble des observations « probables ou certaines » (55%).

4. Discussion

Les résultats de cette série 2015-2016 ont été comparés à l'étude effectuée sur la région Auvergne entre 2007 et 2011. Les définitions de cas étaient identiques entre les deux études mais dans la précédente, seuls les cas certains ou probables avaient été retenus (103 observations). Le diagnostic de neuroborréliose avait été confirmé chez 15 patients (14,5%) dans une proportion un peu inférieure à la proportion observée dans l'étude 2015-2016 (12 cas soit 24,5%) avec une répartition comparable des méningo-radiculites et des paralysies faciales. Le nombre et l'incidence des formes cutanées secondaires ou tertiaires (10 soit 9,8% en 2007-2011 contre 10 soit 20,4% en 2015-2016) était significativement moindre et celle des arthrites (12 soit 11,7% en 2007-2011 contre 6 soit 12,2% en 2015-2016) étaient comparables. La sous-série de cette étude 2007-11 regroupant les patients pris en charge au service des maladies infectieuses que nous avons publiée [4], comporte un nombre annuel moyen de cas « certains ou probables » (21/an) assez proche de celui de la série 2015-16 (25 cas/an). C'est le nombre moyen de consultants qui a augmenté (86/an en 2015-16 contre 73/an en 2007-11) alors que les proportions des cas « possibles » et « improbables ou exclus » sont difficiles à comparer compte tenu des modifications intercurrentes des techniques diagnostiques et sérologiques et de leur interprétation.

Cette nouvelle série 2015-2016, en prenant en compte « toutes personnes venues consulter pour ce motif » sans préjuger du caractère probable, possible ou exclu, comporte une proportion importante de tableaux cliniques imprécis, avec des manifestations essentiellement subjectives, hétérogènes et peu spécifiques (fatigue, douleurs diffuses intermittentes ou chroniques avec retentissement important sur la vie personnelle et sociale). Souvent, les patients consultent en s'étant auto-diagnostiqués, ayant reconnu les symptômes des observations communiquées sur Internet et/ou ayant été influencés par les descriptions et les « scores » proposés par certains sites ou par des articles de presse. Cette pression médiatique peut contribuer à favoriser l'accumulation de cas présentant des syndromes cliniques proches (ayant pu faire évoquer à certains « une épidémie méconnue ») [1]. Il est effectivement à noter une certaine

homogénéité clinique et biologique entre ces cas auto-diagnostiqués : les patients souffrent plus volontiers au repos ; on ne met pas en évidence de signes objectifs d'atteinte musculaire, articulaire ou neurologique et il n'existe pas ou peu de signes inflammatoires biologiques. La sérologie de la maladie de Lyme est parfois positive (mais ne permet pas de confirmer la réalité d'une infection active) ou - plus souvent - douteuse (positive alors en ELISA IgM avec un Western Blot négatif ou ne concernant qu'un anticorps vis-à-vis d'un antigène non significatif). La notion précise d'un EM, de morsures de tiques dans les antécédents constituent des éléments de présomption en faveur d'une BL ; la recherche d'autres pathologies (infectieuses ou inflammatoires) est, par ailleurs, le plus souvent négative. Il est alors difficile de ne pas considérer de tels cas comme de « possibles » borrélioses. Un traitement d'épreuve de 1 mois par doxycycline est habituellement proposé : une amélioration sous ce traitement contribue à renforcer la présomption et peut même arriver à les faire considérer comme « probables » ; un échec amène à proposer le cas comme « improbables ». Chez de nombreux patients de cette série souffrant de douleurs chroniques articulaires et/ou musculaires, aucune autre étiologie que la BL n'est mise en évidence. S'agirait-il de maladies inflammatoires latentes ? L'infection à *Borrelia* interviendrait alors comme une stimulation antigénique révélatrice : l'amélioration transitoire sous traitement par chloroquine observée chez plusieurs patients de notre série serait en faveur de cette hypothèse.

Plusieurs équipes dans de nombreux pays s'attachent à définir ces observations atypiques et les nombreux patients dont la symptomatologie subjective persiste malgré un traitement antibiotique conséquent [5]. De nombreux progrès sont nécessaires pour en confirmer le diagnostic et surtout pour soulager les patients. Le rôle d'un syndrome dépressif pour expliquer une symptomatologie persistante ne peut être retenu systématiquement [6]. Mais une étude neuropsychologique montre que le pronostic est favorablement influencé par la précocité et la qualité du traitement de la maladie de Lyme [7]. Il paraît donc important de reconnaître la BL à ses premiers signes pour pouvoir la traiter tôt.

5. Références bibliographiques

[1] Perronne C. La vérité sur la maladie de Lyme. Odile Jacob. Paris. 2017. 298p.

[2] Société de pathologie Infectieuse de langue Française. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. 2006. Texte court 17p.

[3] Haut Conseil de la Santé Publique. La borréliose de Lyme. Collection Avis et Rapports 2014. 84p.

[4] Beytout J, Lesens O, Gourdon F, Laurichesse H. Auvergne : l'autre région de la borréliose de Lyme. D'après l'activité d'un service d'inféctiologie. Poster F-09. JN1 2013.

[5] Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. Swiss Medical Weekly, 2016; 146 10.4414/smw.2016.14353

[6] Zomer TP, Vermeeren YM, Landman GW, Zwerink M et al. Depressive symptoms in patients referred to a tertiary Lyme center: high prevalence in those without evidence of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 2017; 65: 1689-94.

[7] Bechtoldt KT, Rebman AW, Crowder LA, Johnson-Greene D, Aucott JN. Standardized symptom measurement of individuals with early Lyme disease over time. Arch Clin Neuropsychology 2017;32:129-34.

| Parcours et vécu des patients se pensant être atteints par la maladie de Lyme chronique |

Emmanuel Forestier, Amélie Revil-Signorat, Fanny Gonnet, Anne-Claire Zipper

Service de maladies infectieuses, Centre hospitalier Métropole Savoie

1. Introduction

A côté des formes bien connues de la borréliose de Lyme, ces 25 dernières années ont été marquées en Europe et aux Etats-Unis par l'émergence de la notion de maladie de Lyme chronique. Cette entité est évoquée par des médecins et associations de malades pour expliquer des symptômes subjectifs chroniques très variés (fatigue, arthralgies, troubles neuropsychologiques...) [1]. Les sociétés savantes de maladies infectieuses européennes et américaines relèvent qu'une minorité de patients garde des signes subjectifs à type d'asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives plus de 6 mois après une borréliose de Lyme correctement traitée.

Elles insistent cependant sur le fait qu'il n'existe pas de lien démontré avec la persistance d'une infection active à *Borrelia* [2-4]. Cette controverse génère des conflits récurrents entre défenseurs et opposants de la notion de maladie de Lyme chronique [5-7].

Nous rapportons les résultats d'une étude qualitative ayant visé à analyser le cheminement diagnostique et le vécu de patients pensant être atteints de maladie de Lyme chronique, mais dont le corps médical a réfuté le diagnostic.

2. Matériel et Méthodes

Un échantillonnage ciblé a été réalisé en recrutant des patients via l'association de malades France Lyme. Il s'agit d'une association française fondée en 2008 qui a pour objectif d'échanger et de diffuser des informations sur les maladies transmises par les tiques et d'en assurer la prévention. Une annonce expliquant l'objet de l'étude a été déposée sur son site Internet (francelyme.fr) en septembre 2013.

Les critères d'inclusion étaient : des personnes pensant être atteintes de la maladie de Lyme mais dont le corps médical a réfuté le diagnostic, résidant en Rhône-Alpes, et disponibles pour un entretien en octobre ou novembre 2013.

Un formulaire de consentement éclairé était remis à chaque participant et son accord de participation était

recueilli par oral. Le protocole a été validé par le Correspondant Informatique et Libertés.

Un guide d'entretien a été élaboré à partir des éléments de bibliographie, des objectifs du travail et des hypothèses précoces. Il a été testé auprès de deux patients puis ajusté au cours de l'étude.

Les entretiens semi-directifs individuels ont été menés par deux étudiantes dans le cadre de leur thèse d'exercice en médecine générale. Elles ont réalisé de manière consensuelle une analyse thématique des entretiens, discutée ensuite avec un médecin spécialiste en infectiologie et un médecin spécialiste en médecine générale formé en socio-anthropologie.

3. Résultats

Le cheminement diagnostique

Treize personnes (9 femmes, 4 hommes ; âge moyen 45,7 ans) ont été inclus dans l'étude. Elles ont toutes ressenti initialement des phénomènes qualifiés « d'étranges et inexplicables », avec systématiquement des douleurs diffuses et une sensation de fatigue intense, souvent associées à d'autres signes fonctionnels (vertiges, ralentissement idéo-moteur...).

Devant leur persistance, elles ont présumé l'existence d'une origine commune à ces troubles. Elles ont alors eu un long parcours médical de plusieurs années avec de multiples examens réalisés.

Elles souhaitaient toutes ardemment trouver la cause de ces symptômes pour deux raisons : d'une part, sortir de l'anxiété de l'inconnu et des interrogations culpabilisantes sur leur propre responsabilité dans les troubles ressentis ;

d'autre part, elles espéraient voir découler d'un diagnostic précis un suivi médical et un traitement adaptés.

Les résultats négatifs ont donné lieu à deux attitudes ambivalentes : d'un côté, l'exclusion d'une pathologie grave les a soulagées ; d'un autre côté, cela a accentué le sentiment que leurs symptômes n'étaient pas reconnus ni entendus.

A ce stade, le diagnostic de maladie de Lyme chronique a été évoqué par le patient lui-même dans 6 cas, dont 2 après avoir vu un reportage dans les médias, et par leur médecin dans 7 cas.

Une fois le diagnostic de maladie de Lyme chronique évoqué, plusieurs éléments ont conduit les personnes interrogées à le retenir. D'abord, 9 d'entre elles ont insisté sur le rôle d'Internet qui leur a permis de trouver des sites, avec des listes de signes permettant de poser le diagnostic de maladie de Lyme chronique, ou des forums comportant des témoignages de personnes disant être atteintes de cette affection, et présentant des signes similaires aux leurs. Ensuite, tous les patients ont souligné l'importance de l'existence d'une cause identifiée à leurs symptômes, validée par des éléments objectifs. Ainsi, 12 ont rapporté une piqûre de tique, et 8 ont eu une sérologie de Lyme considérée comme positive. Trois de ces sérologies avaient été réalisées dans un laboratoire utilisant des techniques non validées en France. Par ailleurs, 6 patients ont expliqué la diversité de leurs symptômes et la difficulté du diagnostic par la complexité de la physiopathologie présumée de la maladie de Lyme chronique. Enfin, l'efficacité des traitements antibiotiques sur tout ou partie de leurs symptômes a été un argument en faveur du diagnostic souligné par 8 personnes. Huit participants ont également rapporté une supposée réaction d'Herxheimer survenue selon eux après la prise d'antibiotiques et qui les a confortés dans le diagnostic de maladie de Lyme chronique.

Le vécu de la maladie

Le vocabulaire traduisant une souffrance intense a été relevé chez 12 personnes. Cette souffrance était physique,

liée à des douleurs et une fatigue permanentes. Elle était aussi grandement psychologique, pour plusieurs raisons.

D'abord, 11 personnes ont exprimé un manque d'écoute, voire du mépris, ou de l'incompétence des médecins consultés, entraînant un sentiment d'abandon par la médecine allopathique. Ce manque de reconnaissance a pu engendrer des réactions de colère et de violence, et un nomadisme médical. Onze personnes ont décrit avoir eu une démarche très active dans la reconnaissance de leur supposée maladie. Un patient est même parvenu à imposer à son médecin sa demande thérapeutique. Les personnes ont expliqué l'attitude des médecins par leur incapacité à élucider l'origine de leurs symptômes. Dix ont rapporté que l'origine psychologique de leurs symptômes avait été évoquée à un moment de leur parcours médical, entraînant le plus souvent la rupture du suivi avec le médecin ayant suggéré cette hypothèse. L'errance médicale de 11 personnes a pris fin lorsqu'ils ont rencontré un médecin qui a confirmé le diagnostic de maladie de Lyme chronique, surtout apprécié pour son écoute et son empathie.

Par ailleurs, 6 participants ont souligné la problématique du regard des autres et du sentiment de ne pas être crus, exacerbée par le caractère invisible de leurs symptômes. Ils ont relaté un mal-être, une solitude et un sentiment d'abandon. Les relations étaient parfois difficiles avec leurs proches, ayant pu conduire à une rupture sentimentale. Un patient a exprimé son souhait que la maladie de Lyme chronique soit reconnue afin de légitimer son statut de malade face aux autres.

Enfin, certains patients ont développé une peur de la tique, influant sur leur mode de vie. Ils se sont déclarés préoccupés pour eux, mais aussi pour leurs proches. La crainte d'une transmission sexuelle ou materno-fœtale a créé une culpabilité chez des mamans. A l'échelle de la société, 3 patients ont exprimé une inquiétude quant au risque majeur supposé pour la santé publique.

4. Discussion

La polémique autour de la maladie de Lyme chronique est apparue aux Etats Unis au début des années 1990 [8]. La présentation clinique polymorphe et la capacité de *Borrelia* à donner une infection chronique en l'absence de traitement antibiotique, ont conduit certains médecins à diagnostiquer une maladie de Lyme chronique chez des patients ayant eu un diagnostic de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique.

Malgré la publication de nombreuses études n'ayant pas retrouvé de lien entre ces symptômes et une infection active par *Borrelia*, ni d'efficacité des traitements antibiotiques pour les traiter, la polémique n'a cessé de grandir à la faveur d'un relais important dans les médias et sur Internet. Elle a fait l'objet de nombreux articles de controverse scientifique, mais est aussi devenue un sujet de débat impliquant les pouvoirs publics [5-7].

Ainsi, aux Etats-Unis, les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) sur la prise en charge et le traitement de la maladie de Lyme ont été contestées après leur publication en 2006, en raison de conflits d'intérêts supposés entre certains auteurs des recommandations et des compagnies d'assurance qui auraient refusé de rembourser des traitements antibiotiques prolongés [7]. Elles ont finalement été ré-analysées, puis validées par un panel d'experts indépendants [9].

En France, le Haut Conseil de Santé Publique a été saisi et a rendu un rapport exhaustif sur le sujet en 2014 [11]. En 2016, les infectiologues français ont publié un article de réponse aux différentes controverses soulevées par de nombreux médias [12]. Enfin récemment, un plan gouvernemental visant à « éviter le sentiment d'abandon et l'errance thérapeutique auxquels sont confrontés des malades de Lyme » a été présenté aux associations de malades [13].

L'analyse de nos entretiens permet de mieux comprendre comment les patients sont arrivés à ce diagnostic présumé de maladie de Lyme chronique. D'abord, le relais médiatique important et la diffusion par Internet d'informations provenant de patients, d'associations de malades et de scientifiques défendant l'existence de la maladie de Lyme chronique jouent à l'évidence un rôle majeur pour porter à la connaissance du grand public, mais aussi des médecins généralistes, l'existence de cette entité. Il est ainsi intéressant de noter que le diagnostic de maladie de Lyme chronique a été évoqué chez 7 personnes par leur médecin généraliste, alors même qu'aucune société savante de maladies infectieuses ne recommande sa recherche. Ensuite, contrairement à des pathologies comme la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique, les patients accordaient de l'importance au fait qu'il existe pour la maladie de Lyme chronique une

étiologie bien identifiée, l'infection par *Borrelia*, et des éléments objectifs pour l'étayer (piqûre de tique, action bénéfique ou péjorative (réaction d'Herxheimer) des antibiotiques). Surtout, une place importante était accordée à la sérologie de Lyme. Ainsi, 5 des 8 patients ayant eu une sérologie validée négative, ont eu une autre sérologie par une technique non validée. Et même en cas de sérologie négative selon une technique validée ou non, le diagnostic a été retenu avec l'argument que ce test n'est pas suffisamment fiable.

Tous les patients ont décrit un long et difficile parcours médical, marqué par des conflits récurrents avec les médecins. Le principal point de discordance a été lié au fait que l'origine psychologique de leurs troubles a été soulevée pour la plupart d'entre eux. Une meilleure formation des médecins, généralistes notamment, apparaît donc indispensable pour améliorer la prise en charge de ces patients. D'un côté, les signes cliniques des phases précoces et tardives de la maladie de Lyme doivent être mieux connus des médecins pour ne pas évoquer ce diagnostic par excès. Les situations où une sérologie de Lyme ne doit pas être prescrite sont aussi à rappeler, conformément à la conférence de consensus de 2006 [3]. D'un autre côté, les médecins doivent connaître l'existence des controverses autour de la maladie de Lyme chronique. Ils doivent être capables de les expliquer à leurs patients, tout en gardant une écoute attentive de leurs plaintes, et en prenant le temps nécessaire pour les rassurer.

Enfin, il est indispensable de proposer une aide et un suivi pour le traitement symptomatique de ces troubles, tout en reconnaissant les limites des thérapeutiques validées. En effet, le sentiment d'abandon des patients a été souligné par les participants à notre étude. Il explique sans doute en grande partie l'insatisfaction des patients, le nomadisme médical, et l'adhésion à des théories non validées sur la maladie de Lyme chronique.

5. Conclusion

En attendant une amélioration des techniques diagnostiques permettant d'établir sans ambiguïté l'existence ou non d'une infection active à *Borrelia* chez des personnes se pensant atteintes de maladie de Lyme chronique, une meilleure formation des médecins sur la borréliose de Lyme en général, et les controverses qui la concernent en particulier, est indispensable.

On peut ainsi espérer limiter le risque d'errance de ces patients, et mieux soulager leurs souffrances tant psychologiques que physiques.

6. Références bibliographiques

- [1] Stricker RB et al. Lyme disease: point/counterpoint. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3(2):155-65.
- [2] Wormser GP 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(9):1089-134.
- [3] SPILF. Lyme borreliose: diagnostic, therapeutic and preventive approaches. Short text. *Med Mal Infect* 2007;37(4):187-93.
- [4] Nemeth J et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
- [5] Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):149-57.
- [6] Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):143-8.
- [7] Auwaerter PG et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):713-9.
- [8] Aronowitz RA. Lyme disease: the social construction of a new disease and its social consequences. *Milbank Q.* 1991;69(1):79-112.
- [9] Lantos PM et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;51(1):1-5.
- [10] Cameron DJ et al. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(9):1103-35.
- [11] Borréliose de Lyme. Etat des connaissances: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=465>
- [12] Hansmann Y et al. Lyme disease: The French Infectious Diseases Society's statement. *Med Mal Infect* 2016;46(7):343-5.
- [13] Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques 2016: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf

| Analyse des prescriptions liées à une prise en charge alternative de patients suspects de borréliose de Lyme |

Olivier Lesens, Eloïse Mabru, Jean Beytout, Paule Letertre, Olivier Baud

Service des maladies infectieuses, CHU de Clermont-Ferrand

1. Introduction

Le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme (BL) sont actuellement au centre d'une polémique dont la presse s'est fait l'écho et qui a même fait l'objet d'un rapport ministériel [1-4]. L'absence d'éléments de certitude quant au diagnostic, notamment biologique, a contribué au développement d'hypothèses alternatives, à ce jour non prouvées sur le plan scientifique, qui se sont structurées et amplifiées via les réseaux sociaux [5]. Avec l'appui d'associations de patients et de la presse, une légitimité s'est construite autour de quelques leaders d'opinion médecins, relayés par des praticiens généralistes qui se sont faits une spécialité des formes chroniques de BL [5]. Des recommandations ont même été publiées par l'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) aux Etats-Unis [6].

Cette prise en charge en dehors des recommandations officielles repose sur les hypothèses suivantes :

1- la persistance de la *Borrelia* dans l'organisme serait responsable de symptômes chroniques et nécessiterait une antibiothérapie prolongée, dont la durée est à l'appréciation du médecin.

2- L'activité insuffisante des antibiotiques nécessiterait l'adjonction d'autres molécules non antibiotiques, principalement l'hydroxychloroquine.

3- la persistance des symptômes serait également liée à des co-infections notamment par *Anaplasma phagocytophilum* (responsable de l'anaplasmose) et *Ehrlichia chaffeensis* (responsable de l'ehrlichiose), deux bactéries transmises par les tiques dont l'incidence est faible en France. D'autres pathogènes sont supposés être incriminés : des bactéries (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*), des parasites et des mycoses.

A partir de ces hypothèses, des recommandations ont été publiées par l'ILADS. Dans ces recommandations, la nature des traitements et la durée sont laissées au « jugement clinique » du praticien. A l'heure où l'OMS lance une alerte concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques et où un « plan Lyme » a été lancé le 29 septembre 2016, il est légitime de porter un regard critique sur les conséquences pratiques des prises en charge alternatives des patients suspects de « maladie de Lyme chronique », en terme de prescription d'examen complémentaires et d'antibiothérapie.

2. Méthode

Les dossiers anonymisés de 16 patients suivis par un même médecin généraliste (également anonyme), prenant en charge des patients suspects de BL chronique ont été analysés en double aveugle par deux médecins du Service des maladies infectieuses et une pharmacienne. Le risque épidémiologique (exposition aux tiques en fonction du lieu de vie, de l'activité de travail et/ou de loisir) a été catégorisé de faible à élevé par les évaluateurs quand il était

renseigné. Ont été relevés également les symptômes et le pronostic après traitement, catégorisés en « pas ou peu d'amélioration » ou « amélioration de la symptomatologie ». Les prescriptions d'examen complémentaires et d'antibiotiques n'ont été retenues qu'en présence du résultat et/ou de la prescription (rendus anonyme au préalable). Le coût du traitement a été calculé sur les bases du prix donné par le VIDAL.

3. Résultats

Seize dossiers ont été analysés. Il s'agissait de 9 femmes et 7 hommes, âgés de 25 à 64 ans (âge médian : 43,5 ans). Une comorbidité susceptible d'être un diagnostic différentiel était retrouvée dans 11 cas (69%). Une consultation spécialisée en infectiologie, médecine interne

et rhumatologie a été retrouvée dans respectivement 5, 4 et 3 cas avec la notion d'hospitalisation pour 5 personnes.

Le risque épidémiologique était non évaluable pour 4 patients et jugé élevé chez 3, moyen chez 3 et faible chez 6. La symptomatologie comprenait essentiellement des

arthralgies (12/16), une fatigue (12/16), des douleurs musculo-squelettiques (10/16), des troubles du sommeil (6/16).

Les autres symptômes étaient des céphalées (4/16), des troubles de mémoire (3/16), de concentration (2/16), des malaises (2/16) et des troubles psychiatriques (1/16). Une moyenne de 16 sérologies (dont maladie de Lyme) étaient réalisées (extrêmes : 2-27 ; médiane 19). Le western blot BL était positif dans 3 cas (IgG dans un cas), l'Elispot dans 2 cas. Parmi les autres sérologies, 7 étaient positives (*Candida* : 1 ; toxocarose : 1 ; HSV : 1 ; *Helicobacter pylori* : 1 ; toxoplasmose : 1 ; babésiose : 2 ; *Chlamydia pneumoniae* : 2). La prescription de sérologies (nombre, type) et parfois leur répétition apparaissait variable d'un patient à l'autre, sans qu'une correspondance puisse être retrouvée entre la nature de la prescription et la nature des symptômes. Deux PCR babésiose et bartonelle étaient réalisées (négatives). Les autres examens comprenaient les

sous populations lymphocytaires (14/16), les IgE spécifiques (8/16), les anticorps anti-transglutaminases (10/16), tous sans anomalie.

Les 16 patients ont donné lieu à la prescription d'en moyenne 7 molécules par patient (extrêmes : 4-12 ; coût moyen par patient : 287 euros) pour un total de 113 molécules et un coût de 4604,30 euros. Les molécules les plus utilisées étaient le métronidazol et le fluconazol (13/16), l'hydroxychloroquine (11/16), la doxycycline et l'azythromycine (10/16). Les autres molécules prescrites étaient le pyrantel (9/16), la clarithromycine (8/16), l'albendazole (7/16), la roxythromycine (7/16), l'amoxicilline, le cotrimoxazol, la disulone (4/16), l'amoxicilline-acide clavulanique, la ceftriaxone, la rovamycine, le fenticonazole (3/16), l'atovaquone et le flubendazole (1/16). En termes de pronostic, la prise en charge ne modifiait pas ou peu la symptomatologie chez 12/16 patients (2 étaient non évaluables).

4. Discussion

L'analyse des dossiers de patients suspects de BL chronique et pris en charge en ville apparaît riche d'enseignements, même si l'étude est limitée par le faible nombre de dossiers et des données parfois manquantes qui sous-estiment les prescriptions d'examens complémentaires et de traitements. Sur le plan clinique, la symptomatologie d'une partie des patients correspond sans doute à un cadre nosologique connu qui regrouperait la fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique. Pour d'autres, les symptômes paraissent intriqués à une ou plusieurs affections déjà connues du patient (sciatique, polyarthrose...). La participation d'une origine infectieuse de ces symptômes reste à démontrer. En Australie, connue pour être indemne de BL, il est intéressant de constater que les mêmes prises en charge alternatives diagnostiques et thérapeutiques sont décrites [7,8]. Sur le plan des explorations biologiques, on constate une inadéquation entre les symptômes et les sérologies demandées, une anarchie de la prescription qui apparaît différente d'un patient à l'autre, même lorsque la symptomatologie est similaire et enfin une répétition inutile des sérologies. Les sérologies de Lyme sont prescrites sans que le résultat n'influe en quoi que ce soit sur la prise en charge. Certains

examens étaient envoyés à des laboratoires vétérinaires. Les résultats des nombreuses autres sérologies ne paraissent avoir aucun impact sur la nature du traitement administré. Dans ce domaine, l'utilisation d'un nombre important de molécules sans qu'on puisse détecter une logique de prescription, tant sur la nature de la molécule que sur la durée de prescription, doit alerter sur les dérives de telles pratiques, d'autant qu'elles paraissent ici peu efficaces. La récente étude randomisée parue dans le New England journal of medicine confirme pourtant l'inutilité des traitements prolongés, que ce soit par doxycycline ou l'association clarithromycine et hydroxychloroquine dans le traitement des symptômes persistants après une BL traitée [9]. Cependant, cette étude met également en évidence la très médiocre qualité de vie de ces patients, même si celle-ci s'améliore progressivement sur un an, que ce soit dans le groupe traitement ou placebo [9]. Ceci amène à nuancer la critique justifiée de ces prises en charge alternatives : le médecin a manifestement pris le temps de l'écoute avec une volonté de prendre en charge des patients qui se sentent incompris et rejetés par le système de soin classique. C'est sans doute un des points qui doit alimenter notre réflexion.

6. Références bibliographiques

- [1] [Rapport du HCSP](#). Borréliose de Lyme; 2014,
- [2] Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Med*. 2015;44(7-8):828-31
- [3] Hansmann Y, Cazenave-Roblot F, Weinbreck P, Michelet C, Caumes E. Lyme disease: where is the controversy?. *Presse Med*. 2015 Jul-Aug;44(7-8):697-9.
- [4] Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, Salomon J, Michelet C, Rabaud C, Roblot F; Société de pathologie infectieuse de langue française. Lyme disease: The French Infectious Diseases Society's statement. *Med Mal Infect*. 2016;46(7):343-345.
- [5] PG Auwaerter, JS Bakken, RJ Dattwyler, *et al.* Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis*, 11 (2011), pp. 713–719
- [6] 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. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(9):1103-35.
- [7] Irwin PJ, Robertson ID, Westman ME, Perkins M, Straubinger RK. Searching for Lyme borreliosis in Australia: results of a canine sentinel study. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):114.
- [8] Isaacs D. Lyme disease or a lemon? *J Paediatr Child Health*. 2016;52(12):1051-1052.
- [9] Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, van den Hoogen FH, Donders AR, Evers AW, Kullberg BJ. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1209-20.

Christine Ortmans¹

¹ Direction générale de la santé, sous-direction de la veille et sécurité sanitaire

1. Contexte

Plusieurs facteurs environnementaux (réchauffement climatique, modification des milieux, accroissement de la faune sauvage) contribuent à l'expansion des tiques sur le territoire et donc aux maladies qu'elles sont en capacité de transmettre. La plus connue d'entre elles, la maladie de Lyme, fait l'objet de débats et controverses, en raison de son polymorphisme clinique, des difficultés diagnostiques et de prise en charge des formes tardives. Dans leur ensemble les maladies transmises par les tiques restent insuffisamment documentées au regard de la diversité des agents pathogènes qu'elles hébergent.

Le 29 septembre 2016, le Ministère de la Santé a lancé un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. Construit en concertation avec de nombreux partenaires (associations de patients, agences de sécurité sanitaire, ARS, équipes de recherche, professionnels de santé, vétérinaires, professionnels de la forêt...), ce plan répond à plusieurs besoins :

- Renforcer l'information de la population et des professionnels de santé pour prévenir l'apparition de nouveaux cas
- Améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients
- Mobiliser la recherche afin d'améliorer les connaissances sur la maladie de Lyme et les autres maladies transmises par les tiques.

2. Gouvernance du plan

Un comité de pilotage, présidé par le directeur général de la santé, se réunira une fois par trimestre et réunira les pilotes des actions, notamment la Direction de la sécurité sociale (DSS), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Santé publique France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Haute Autorité de Santé (HAS), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), ainsi qu'un représentant des ARS. Deux

fois par an, ce comité de pilotage accueillera également les associations de patients et la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT). Une première réunion s'est tenue le 19 janvier 2016.

L'objectif de ce comité de pilotage est de faire le point sur l'avancement des travaux et d'identifier et de valider les nouvelles actions à mettre en place.



3. Quelle déclinaison en Auvergne-Rhône-Alpes?

Certaines actions nécessitent une déclinaison territoriale par les ARS dans le cadre de leurs futurs schémas régionaux de santé, dont un volet est consacré aux maladies vectorielles.

Les travaux régionaux mis en avant dans ce BVS⁶ (campagne d'information en Savoie et Haute-Savoie, travaux de recherche de l'Inra, réflexion des Hospices civils de Lyon sur la structuration d'une filière de soins dédiée, etc.), dont certains ont été initiés avec le lancement du plan national, s'inscrivent dans les axes stratégiques définis par le Ministère de la santé.

⁶ Attention, ils ne sont pas exhaustifs

Le plan comprend 15 actions, réparties en 5 axes stratégiques.

Axe stratégique 1 : Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche One Health – Une seule santé

Action 1 - Renforcer la surveillance des différentes tiques sur le territoire

Action 2 - Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces

Action 3 - Tester l'efficacité des répulsifs contre les tiques et préciser les modalités de leur utilisation, notamment pour les travailleurs

Axe stratégique 2 – Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques

Action 4 - Généraliser sur l'ensemble du territoire la surveillance des maladies transmissibles par les tiques

Action 5 - Développer l'information sur les mesures de protection à l'orée des forêts et des sentiers de randonnée

Action 6 - Intégrer un volet sur les maladies vectorielles dans les schémas régionaux de santé et les autres politiques de santé régionales ou locales

Action 7 - Faire évoluer les messages et supports de prévention, en lien avec les associations et en prenant en compte les résultats des sciences participatives et comportementales

Axe stratégique 3 – Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades

Action 8 - Elaborer un protocole national de diagnostics et de soins (PNDS) pour les maladies transmissibles par les tiques

Action 9 - Désigner des centres spécialisés de prise en charge dans les régions

Action 10 - Evaluer l'opportunité d'inscrire la maladie de Lyme dans la liste des affections de longue durée (ALD)

Axe stratégique 4 – Améliorer les tests diagnostiques disponibles

Action 11 - Renforcer le contrôle qualité des laboratoires de biologie médicale et le contrôle de la qualité des notices des tests

Action 12 - Evaluer la performance des tests actuellement commercialisés

Axe stratégique 5 – Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques

Action 13 - Développer de nouveaux outils de diagnostic post-exposition vectorielle s'appuyant sur les nouvelles technologies, y compris en s'inspirant des méthodes diagnostiques vétérinaires

Action 14 - Mener des études sur l'épidémiologie et la physiopathologie des maladies transmissibles par les tiques

Action 15 - Mettre en place une cohorte de recherche prospective de suivi des patients suspects de maladie de Lyme

Pour en savoir plus :

- Page dédiée du site du Ministère de la santé
- Lien vers la [version détaillé du plan](#)

| Prévention de la borréliose de Lyme |

Emmanuelle Vaissière¹, Jacques Lehmann², Corinne Planchette²

¹ Santé publique France, Cire Auvergne-Rhône-Alpes

² Office national des forêts, Direction territoriale Auvergne-Rhône-Alpes, référent santé et sécurité au travail

1. Contexte

En améliorant les connaissances sur les groupes de population et les secteurs géographiques plus à risque, la surveillance de la borréliose de Lyme (voir article "Surveillance de la borréliose de Lyme", p.12) permet d'orienter les actions de prévention. La prévention de la borréliose de Lyme, qui est essentiellement individuelle, a pour objectifs la reconnaissance précoce des signes de la maladie et la mise en œuvre de moyens de protection contre les morsures de tiques.

La **prévention individuelle** suppose une bonne information du public, mais également des professionnels de santé, pour qui le diagnostic n'est pas toujours aisé.

La **prévention collective** passe, quant à elle, par le contrôle des zones de prolifération des tiques.

2. Protection individuelle contre les morsures de tiques

La meilleure prévention consiste à se protéger des morsures de tiques toute l'année, et en particulier d'avril à novembre, durant la période de prolifération des tiques : il est conseillé d'emprunter les sentiers lors d'une balade en forêt, d'éviter le contact avec les herbes hautes des prairies ou les buissons dans les parcs et jardins [1, 2].

Le choix de **vêtements longs couvrant les bras et les jambes et fermés** (bas du pantalon rentrés dans les chaussettes ou fermés par un élastique) diminue le risque d'accrochage des tiques sur la peau. Des habits clairs présentent l'avantage de faciliter la découverte de tiques. Le port d'un chapeau est également recommandé, car la détection des tiques dans le cuir chevelu est difficile.



Des **répulsifs contre les tiques** existent et peuvent être appliqués directement sur la peau ou sur les vêtements. Toutefois, il n'est pas conseillé de les utiliser chez les enfants de moins de 30 mois [avis HCSP]. Il faut préciser que si l'efficacité de ces produits est bien connue contre les moustiques, elle reste à évaluer vis-à-vis des tiques (voir encadré ci-contre).



Efficacité des répulsifs

Le plan national de lutte contre la maladie de Lyme prévoit l'évaluation de l'efficacité des répulsifs utilisés contre les tiques (**action n°3**).

L'évaluation par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) des dossiers soumis dans le cadre réglementaire pour des produits revendiquant une action répulsive vis-à-vis des tiques comprend systématiquement une évaluation de leur efficacité, ainsi que des évaluations des risques pour l'homme – particulièrement les travailleurs en forêt et l'environnement, le tout contribuant à la définition des conditions d'emploi.

Pour autant, un travail spécifique pour **l'ensemble des moyens de lutte «chimique»** contre les tiques pourrait être mené.

Description de l'action :

Si l'Anses fonde généralement son évaluation sur les études fournies par les vétérinaires et les connaissances disponibles, elle mettra en place une convention de recherche et développement (CRD) avec les institutions capables de rechercher des tests expérimentaux permettant de mesurer l'efficacité des produits biocides.

Autres partenaires : Direction générale de la prévention des risques (DGPR), Centre national d'expertise sur les vecteurs (CNEV)

La morsure de tique étant indolore, un **examen soigneux de tout le corps** est fortement préconisé au retour d'activités en pleine nature. Il permet de retirer les tiques, peu de temps après leur attachement, réduisant ainsi le risque de transmission des bactéries. Certaines zones du corps sont propices à l'attachement des tiques : zones de plis, derrière les oreilles et le cou (en particulier chez les enfants), aisselles, région génitale et cuir chevelu.

En cas de morsure, la tique doit être retirée le plus rapidement possible. L'application préalable de produit doit être proscrite. Deux méthodes existent pour retirer la tique : à l'aide d'un **tire-tique** (disponible en pharmacie) ou d'une **pince fine** (figure 1). Dans tous les cas, la manœuvre doit être réalisée de manière délicate pour éviter que l'appareil buccal de la tique ne se casse dans la plaie. Le retrait de la tique doit être suivi d'une **désinfection** de la zone de morsure par un antiseptique courant, ou par simple lavage à l'eau et au savon. Il faut noter que la désinfection ne réduit pas le risque de transmission de *Borrelia*.

Les semaines suivant la morsure de tique, une surveillance s'impose à la recherche d'une zone de rougeur (> 5cm) autour de la morsure, qui doit amener à consulter un médecin. Une mise à jour des vaccinations, en particulier tétanos, est recommandée.

Comme rappelé précédemment, il n'est pas nécessaire de débiter un traitement antibiotique préventif après une morsure de tique pour les raisons suivantes :

- seule une partie des tiques est infectée par *Borrelia*
- la transmission de la bactérie à partir d'une tique infectée n'est pas systématique
- dans la majorité des cas, la transmission de la bactérie n'entraîne pas d'infection.

L'antibiothérapie peut être discutée dans quelques cas particuliers : femmes enceintes et enfants de moins de 8 ans (voir article "La borréliose de Lyme", p.5).

Figure 1

Méthodes de retrait de la tique et désinfection de la plaie (Source : plaquette SpF)

1 (a) - Utilisation d'un tire-tique

Engager le crochet en abordant la tique sur le côté jusqu'à ce qu'elle soit maintenue

Puis soulever le crochet très légèrement et tourner. La tique doit se détacher au bout de 2 à 3 tours.



1 (b) - Utilisation d'une pince fine

Saisir fermement la tique à sa base en tirant sans torsion



2 - Désinfecter après le retrait de la tique (antiseptique courant ou lavage à l'eau et au savon)



3. Protection collective

Le contrôle des zones de prolifération des tiques en milieu naturel est illusoire. En revanche, l'entretien des jardins individuels et des parcs urbains peut créer des conditions moins favorables au développement des tiques.

La tonte des parties enherbées et le débroussaillage, effectués régulièrement, permettent d'éclaircir et assécher l'environnement (figure 2). Or, les tiques ont besoin d'humidité pour survivre.

Figure 2

Débroussaillage le long des sentiers (Source : ONF)



4. Quelle prévention pour les professionnels les plus exposés?

Les professionnels travaillant en pleine nature (bûcherons, sylviculteurs, gardes forestiers, gardes-chasse, gardes-pêche, etc.) sont les plus exposés au risque de morsure de tique.

Focus sur la prévention menée à l'Office National des Forêts (ONF) - J. Lehmann

Parmi les professionnels les plus exposés, les agents de l'ONF sont régulièrement informés du risque de transmission de la borréliose de Lyme par les tiques.

Les recommandations de protection individuelle restent identiques à celles énoncées plus haut, avec quelques spécificités. En plus du pantalon, le port de **guêtres** est préconisé (voir ci-contre), sauf si l'agent porte déjà un pantalon anti-coupeure (les guêtres diminuent en effet la continuité de la protection anti-coupeure). Après une journée de travail en forêt, il est conseillé de ne pas mélanger ses vêtements de travail avec les vêtements des autres membres de la famille. Les conseils portent également sur le bon entretien et le lavage régulier des tenues de travail.



Photo: N. Boulanger, Centre National de Référence Borrelia, Strasbourg

Chaque agent exposé dans le cadre de son activité professionnelle est équipé de tire-tiques (petit et grand

modèle), de façon à garantir une extraction correcte de la tique dont la taille peut être variable. Après désinfection, une surveillance du site de morsure est préconisée durant 6 semaines après la morsure. Des répulsifs leur sont proposés, tout en recommandant une utilisation ponctuelle, réservée aux zones très infestées, et sans contact direct avec la peau (application sur les vêtements) en raison de possibles effets secondaires.

Des campagnes d'information sont mises en place au sein de l'ONF avec pour support des brochures élaborées par le pôle de santé et sécurité au travail (voir ci-contre). De la documentation sur la maladie de Lyme est disponible sur le site intranet.

En Auvergne-Rhône-Alpes un diaporama complet sur la maladie et les moyens de prévention a été réalisé par les CHSCT de l'ONF avec l'appui du CNR des *Borrelia*. Il a vocation à sensibiliser le personnel (du comité de direction jusqu'aux agents de terrain) sur les moyens de protection existants et la conduite à tenir après morsure de tique. A l'ONF, une morsure de tique peut faire l'objet d'une déclaration d'incident ou d'accident.



5. Références bibliographiques

[1] Santé publique France. Prévention de la borréliose de Lyme. Repères pour votre pratique. [Document destiné aux professionnels de santé](#) - Actualisation des connaissances : avril 2016

[2] Santé publique France. [Maladies vectorielles, les connaître pour se protéger : Maladie de Lyme](#).

[3] Haut Conseil de Santé Publique. Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. 29 janvier 2010.

[4] Mutualité sociale agricole. [La maladie de Lyme. Comment s'en protéger?](#)

| Reconnaissance de la borréliose de Lyme en maladie professionnelle agricole en MSA Auvergne entre 1999 et 2010 |

Marie-Eve Baillon, Ollivier Ramousse

Mutualité sociale agricole Auvergne

1. Contexte

La MSA

Troisième des grands régimes de protection sociale après le Régime Général (RG) et le Régime Social des Indépendants (RSI), la Mutualité Sociale Agricole (MSA) est en charge des exploitants et salariés agricoles.

Exposition professionnelle aux tiques en agriculture

De nombreux métiers de l'agriculture comportent des activités professionnelles et des déplacements dans les milieux naturels (cultures, prairies, landes, forêts, mais également zones urbaines pour les paysagistes...) et par toutes saisons. Ces conditions de travail exposent aux contacts de toutes sortes d'organismes vivants (mammifères, oiseaux, rongeurs qu'ils soient domestiques ou sauvages, mais également arthropodes...) et donc aux maladies transmissibles de type zoonoses.

La Borréliose de Lyme, maladie professionnelle

Certaines de ces zoonoses figurent aux tableaux des maladies professionnelles (MP). La MSA, comme le RG, possède un système de prise en charge des maladies professionnelles organisé par tableaux. La borréliose de

Lyme figure au tableau MP 5 bis du régime agricole depuis le 19 mars 1999. Auparavant, depuis 1988, elle était inscrite dans le tableau 5, celui de la leptospirose qui avait été créé en 1976. Cet historique n'est pas sans importance, les outils de recueils automatisés étant basés sur les numéros des tableaux. C'est d'ailleurs pourquoi notre étude débute en 1999 avec l'individualisation du tableau 5 bis.

La Santé Sécurité au travail

La Santé et Sécurité au Travail (SST) est l'un des services réunis dans le « guichet unique » de la MSA. La SST de la MSA a intégré le risque zoonose, sous le programme « zoono-surveillance ». C'est même le second système de « surveillance » à avoir été organisé (en 2010) après celui concernant la toxicologie des produits phytosanitaires. De même qu'un médecin de la Caisse Centrale de MSA (CCMSA) est référent pour le risque zoonose, dans chacune des 35 caisses de MSA, il existe un binôme « zoono-surveillance » formé d'un médecin du travail et d'un conseiller en prévention.

2. Objectif

Faisant suite aux travaux des années 1990 (travaux réalisés à partir d'une sérothèque de 4500 ressortissants de la MSA pour le seul département du Puy-de-Dôme, en partenariat avec le CHU de Clermont-Ferrand) [1-3], l'objectif était

d'établir pour les années 1999 à 2010 un bilan régional (au sens de l'ancienne région Auvergne, c'est-à-dire Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme) des MP [4, 5].

3. Matériel et méthode

La première phase fût celle du recensement des MP 5 Bis par une requête « infocentre », la seconde étape celle de l'étude des dossiers médicaux.

Il convient de préciser qu'il existe un décalage important entre le nombre de borrélioses de Lyme reconnues en maladie professionnelle dans un cadre légal (maladie médico-légale) et la réalité épidémiologique de cette pathologie dont les données d'incidence sont présentées en p.12. En effet, 5 filtres successifs s'intercalent entre la survenue de la maladie et in fine sa reconnaissance en MP.

- **Filtre 1** : le patient consulte-t-il ?
- **Filtre 2** : le médecin traitant fait-il le diagnostic de la « maladie réelle » ?
- **Filtre 3** : le médecin traitant pense-t-il à l'origine « professionnelle » de la maladie et en informe-t-il son patient ?
- **Filtre 4** : le patient déclare-t-il la maladie professionnelle à son organisme de protection sociale ?
- **Filtre 5** : la maladie est-elle jugée « conforme au tableau » par le médecin conseil, et donc acceptée à ce titre ?

4. Résultats

Il y avait au total 27 cas pour 26 individus (2 déclarations pour le même patient homme exploitant).

Sexe, profession et âge

Les 27 cas de MP auvergnats étaient essentiellement des hommes (22 hommes pour 5 femmes) et des exploitants (24 exploitants pour 3 salariés) (tableau 1). L'âge moyen à la déclaration était de 46,5 ans (de 22 à 60 ans).

Tableau 1

Distribution des cas de maladie professionnelle par statut et par sexe (n=27), 1999-2010 (source : MSA)

	EXPLOITANTS	SALARIÉS	TOTAL
Hommes	19	3	22 (81,5 %)
Femmes	5	0	5 (18,5 %)
TOTAL	24 (88,9 %)	3 (11,1 %)	27 (100 %)

Clinique

Le diagnostic a été établi en phase secondaire pour 14 cas (51,9%), primaire pour 12 cas (44,4%) et tertiaire pour 1 cas (3,7%).

Pour 22 cas (81,5%), le diagnostic a été ambulatoire. Pour 5 cas (18,5%) une hospitalisation a été nécessaire (1 cas en phase primaire et 4 cas en phase secondaire).

Sérologie

Par rapport aux recommandations de la conférence de consensus 2006, la sérologie a été demandée pour 4 cas sur 12 en phase primaire. Pour les 14 cas en phase secondaire, alors que l'ELISA était positive, le Western Blot n'a été demandé que pour 5 cas.

Thérapeutique

Pour 16 cas, le traitement antibiotique était connu. Il correspondait aux recommandations de la conférence de consensus pour les familles d'antibiotiques utilisés et pour la posologie mais pas toujours pour la durée de traitement (insuffisante pour 2 cas).

5. Discussion

En préambule, il convient de faire preuve de la plus grande prudence dans l'utilisation épidémiologique des statistiques issues des maladies professionnelles. Leur domaine est celui du « médico-légal » qui est encore plus restreint que celui du « médico-administratif ».

Evolution

Il s'agit ici d'évolution dans le sens des décisions administratives prises par les médecins conseils. La consolidation signifie qu'il existe des séquelles stabilisées dont l'importance est définie (et réparée) par un taux d'indemnité permanente partielle (IPP) défini à partir du « barème indicatif des accidents du travail et des maladies professionnelles ». Pour notre série, les taux variaient entre 4% et 20%.

Tous les cas **primaires** (12) ont été considérés comme guéris.

Pour les cas **secondaires** (14), 8 ont été considérés comme guéris, 2 sont en expertise et 4 consolidés (stabilisés avec des séquelles).

La forme **tertiaire** a été guérie. Ce cas précis rejoint le problème de la responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi* (Bb) dans des syndromes associant asthénie et algies diffuses.

Pour les 4 cas consolidés, les séquelles étaient soit neurologiques (2 méningoradiculites à localisation crânienne), soit articulaires.

Le diagnostic des atteintes neurologiques a été réalisé en milieu hospitalier :

- **Cas 1** : Homme 53 ans. 4% d'IPP pour séquelles d'une paralysie faciale droite (lèvres et paupières).
- **Cas 2** : Homme 28 ans. 15 % IPP pour troubles oculomoteurs (diplopie et nystagmus).

Le diagnostic des atteintes articulaires est moins documenté :

- **Cas 3** : Homme 57 ans. 20% d'IPP pour atteintes des poignets et chevilles.
- **Cas 4** : Homme 59 ans. 15 % d'IPP pour atteinte articulaire diffuse et asthénie. A noter que ce patient aurait présenté en 2003 un érythème migrant non traité.

Rappel des résultats

Parmi une population auvergnate d'environ 25.000 exploitants, 24 cas de MP ont été acceptés en 12 ans (entre 0 et 5 cas par an), soit **8 cas de MP reconnues / 100.000 exploitants agricoles / an**.

Différence entre MP et séropositivité chez les agriculteurs

Il nous semble intéressant de mettre en perspective, bien qu'ils portent sur des périodes différentes, les résultats des MP (1999-2010) [4,5] avec les résultats de séroprévalence (1996) [3]. Dans l'étude de 1996, le taux de séroprévalence chez les exploitants agricoles était de 16,6 %, soit 1 agriculteur sur 6 ayant été en « contact » avec *Borrelia burgdorferi*.

Ce niveau de séroprévalence signifie qu'en cas de bilan systématique d'une asthénie sans orientation clinique, 10 à 20% des agriculteurs seront séropositifs. Quelles vont être

les conséquences pour le patient si son médecin ne lui explique pas les difficultés d'interprétation de la sérologie ? Si les seules sources d'information du patient sont le visionnage d'émissions télévisées et les réseaux sociaux, il est à craindre qu'il se sente « envahi à l'intérieur de ses cellules par des bactéries en forme de serpent ».

Cette mise en perspective montre le danger des bilans sérologiques appliqués face à des signes cliniques imprécis au risque de considérer que 1 agriculteur sur 6 est un « malade qui s'ignore »...

6. Perspectives

Quelles actions mener vers le public agricole et rural ?

La MSA poursuit les actions collectives et individuelles :

Le contenu de l'information concerne avant tout la prévention primaire (détection des tiques fixées sur la peau en fin de chaque journée de travail et leur ablation rapide) et la prévention secondaire (surveillance de l'éventuelle apparition d'un érythème migrant avec consultation rapide du médecin généraliste pour mise en route du traitement).

Les canaux de communication sont collectifs ou individuels :

- Actions collectives dans le cadre événementiel (Sommet de l'élevage, Salon de l'herbe, foires forestières,...) par questionnaires (assortis de remises de prix), distribution de documents d'information, de tire-tique...

- Actions individuelles lors des contacts (visites d'entreprises, consultations médicales) avec les professionnels.

Enfin, le support du périodique « INFO SST Auvergne » a été plusieurs fois utilisé.

Et le public médical ?

Comparativement aux recommandations issues de la conférence de consensus de 2006, la pratique médicale, montre d'une part un mésusage du diagnostic sérologique et, d'autre part une antibiothérapie parfois trop courte.

Une nouvelle action de formation continue serait utile.

7. Références bibliographiques

[1] Arzouni J.P. Une enquête séro-épidémiologique dans le Puy-de-Dôme, à propos de trois maladies transmissibles par les tiques : la maladie de Lyme, la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la fièvre Q. Thèse Méd. Clermont-Fd, 1990, n°34.

[2] Arzouni J.P., Laveran H, Beytout J., Ramousse O., Raoult D. Comparison of western blot and microimmunofluorescence as tools for Lyme disease seroepidemiology. Eur. J. Epidemiol., 1993, 9(3), pp. 269-273.

[3] Magnier J. La borreliose de Lyme. Une maladie professionnelle. A propos d'une enquête auprès

d'exploitants agricoles du canton de Pionsat, Puy-de-Dôme. DES de médecine du travail. Clermont-Ferrand 1996.

Posters et communications orales :

[4] Journées Nationales des praticiens de Mutualité Sociale Agricole 2011 (Aix-en-Provence)

[5] Journées Nationales d'Infectiologie 2013 (Clermont-Ferrand)

| Campagnes de prévention de l'ARS |

Florian Marchant

Délégation Départementale de Haute-Savoie de l'Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes

Le département de la Haute-Savoie attire chaque année de nombreux touristes à toute période de l'année. Les espaces naturels remarquables permettent de proposer de multiples activités de plein air, offrant notamment diverses possibilités de balades et randonnées.

Auprès du grand public

Face à la recrudescence des signalements et de courriers relatifs aux morsures de tiques, et vu les enjeux de santé publique, la Délégation Départementale de Haute-Savoie de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes a décidé d'engager une campagne de prévention sur les tiques et la borréliose de Lyme. En 2015, une plaquette sur la tique destinée au grand public a été élaborée avec le service communication de l'ARS (figure 3) et diffusée à l'ensemble des mairies du département, ainsi qu'aux offices du tourisme, aux médecins généralistes et aux pharmacies.

La Direction départementale de la cohésion sociale (DDCS) a été associée à la démarche afin d'effectuer la diffusion auprès des clubs de sports et colonies de vacances en début de saison estivale.

Une affiche synthétique a également été diffusée afin de permettre une information des patients dans les cabinets médicaux et les pharmacies. Une deuxième campagne de sensibilisation a eu lieu en 2016 à destination des Communautés de Communes et Communauté d'Agglomération du département.

Au total, près de 9 000 plaquettes et 1 200 affiches ont été distribuées sur le département en 2015 et 2016.

Auprès des professionnels de santé

Dans son rapport du 28 mars 2014, le Haut Conseil en Santé Publique démontre que le diagnostic de la maladie de Lyme est relativement difficile, du fait de l'hétérogénéité des symptômes et parfois d'une méconnaissance de la maladie. C'est pourquoi, une plaquette d'information sur la borréliose de Lyme destinée aux professionnels de santé, et rappelant les

éléments de diagnostic et de prise en charge de cette maladie, a également été élaborée par les infirmières et médecins des délégations départementales de Savoie et Haute-Savoie, en collaboration avec des médecins infectiologues. Cette dernière a été diffusée à l'ensemble des médecins et pharmaciens des départements de la Savoie et de la Haute-Savoie. Près de 1 000 plaquettes ont été distribuées.

A terme, ces documents ont vocation à être diffusés aux autres départements de la région. Des pistes de réflexion sont également en cours afin de faire de l'information au départ des grands sentiers de randonnées et lors de manifestations sportives de plein air, fort nombreuses dans les départements alpins.

Figure 3

Plaquette d'information du grand public (Source : ARS-DD74)



| Mieux connaître les tiques et les *Borrelia* pour améliorer la prévention de la maladie de Lyme |

Gwenaél Vourc'h et son unité

Unité Mixte de Recherche Épidémiologie des maladies animales et zoonotiques (UMR-EPIA), Université Clermont Auvergne, Institut national de la recherche agronomique (INRA) - VetAgro Sup

Présentation de l'unité EPIA

L'unité Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques (EPIA) est une unité mixte de recherche (UMR) de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) - VetAgro Sup, localisée sur deux sites, le site INRA à Theix près de Clermont-Ferrand et le campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy-l'Etoile près de Lyon. Elle est constituée d'une trentaine de personnes de divers horizons (vétérinaires, épidémiologistes, statisticiens, informaticiens, chercheurs en biologie évolutive, génomique et biologie moléculaire). Elle étudie l'épidémiologie des maladies infectieuses dans les populations animales (dont certaines transmissibles à l'homme), en relation avec les processus écologiques et évolutifs, et dans le contexte de changement global.

Une partie de ses recherches porte notamment sur une meilleure compréhension des maladies à transmission vectorielle et notamment des maladies transmises par les tiques. Ces travaux ont débuté dès les années 2000 en partenariat avec d'autres unités de l'INRA, du Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN), du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et portent principalement sur la tique *Ixodes ricinus* responsable, entre autres, de la transmission des agents de la maladie de Lyme et de l'anaplasmose granulocytaire à l'animal et à l'Homme [1,2]. L'unité

s'intéresse également à d'autres espèces de tiques potentiellement invasives telles *Hyalomma marginatum* et *Rhiphicephalus sanguineus* ainsi qu'à l'identification d'interactions entre micro-organismes au sein des tiques [3].

Fin 2016, le Ministère des Affaires sociales et de la Santé a lancé un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et autres maladies transmises par les tiques. Ce plan souligne l'importance (i), d'améliorer la surveillance des populations de tiques afin de mieux connaître les facteurs influençant leur survie, leurs activités et les agents pathogènes qu'elles sont susceptibles de transmettre et (ii), de cartographier le risque d'exposition à des tiques potentiellement infectées pour sensibiliser la population aux mesures de prévention.

Dans ce contexte, les travaux menés par l'UMR EPIA contribuent à deux finalités :

- 1) Améliorer les connaissances sur les facteurs influençant les variations spatiales et temporelles de l'activité des tiques et donc le risque de transmission d'agents pathogènes par ces vecteurs ;
- 2) Améliorer les connaissances sur la diversité génétique des agents pathogènes portés et/ou transmis par les tiques afin de mieux comprendre, leur circulation entre les espèces et leur impact potentiel en santé publique.

1. Améliorer la prévention des maladies à tiques en apportant des connaissances sur la variation spatio-temporelle du risque de transmission

La prévention des maladies à tiques repose principalement sur une meilleure connaissance du risque de transmission à différentes échelles, locales ou nationales. Ce risque résulte de la combinaison entre « l'aléa » lié à l'abondance de tiques infectées dans l'environnement et l'exposition du citoyen à cet aléa.

Nos travaux réalisés à une échelle locale contribuent à une meilleure caractérisation de la variation spatiale mais aussi temporelle de l'abondance des tiques

(infectées et non infectées) dans l'environnement. En ce qui concerne la variation spatiale, nous organisons des campagnes régulières de récolte des tiques en quête d'hôtes dans l'environnement. Ces récoltes sont réalisées selon la méthode du drap, méthode dont nous avons étudié la variation d'efficacité [4] (figure 1).

Figure 1

Echantillonnage de tiques par la méthode du drap.

A gauche : Tique *Ixodes ricinus* en quête d'hôtes

A droite : Méthode du drap. Le drap simule le passage d'un animal provoquant une fixation des tiques sur ce support.

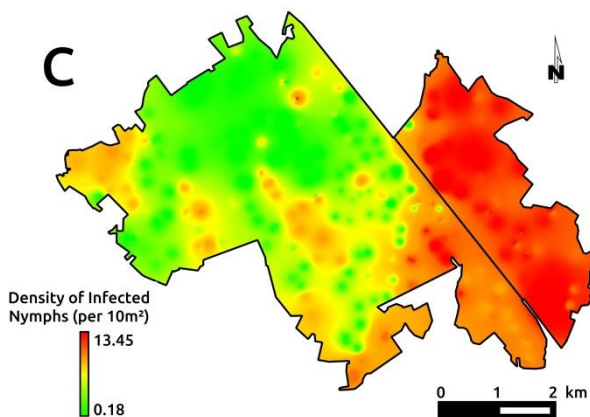


Nos recherches en forêt de Sénart (Sud de Paris) [5], dans les Combrailles (Nord de Clermont-Ferrand) [6,7], en Midi-Pyrénées et Bretagne (projet OSCAR) ont notamment montré un lien étroit entre l'abondance des tiques, la nature de la végétation de proximité et la fréquentation par des hôtes sauvages nourriciers.

Au sein même d'une forêt (forêt de Sénart), nous avons montré que l'abondance des tiques était plus importante là où il y avait plus de chevreuils et quand la forêt était composée d'arbres feuillus (figure 2).

Figure 2

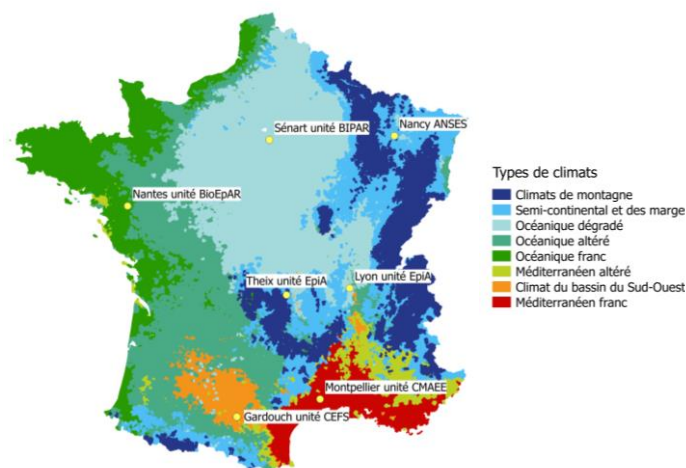
Cartes de densité de nymphes infectées par 10m² (forêt de Sénart) estimées par modélisation statistique [5].



Afin d'étudier également la variation temporelle d'activité et d'abondance des tiques nous avons développé un réseau de sept observatoires dans 7 régions de France aux climats contrastés (figure 3).

Figure 3

Localisation en France des observatoires du réseau CC-EID (« Climate Change and Emergent Infectious Diseases »).

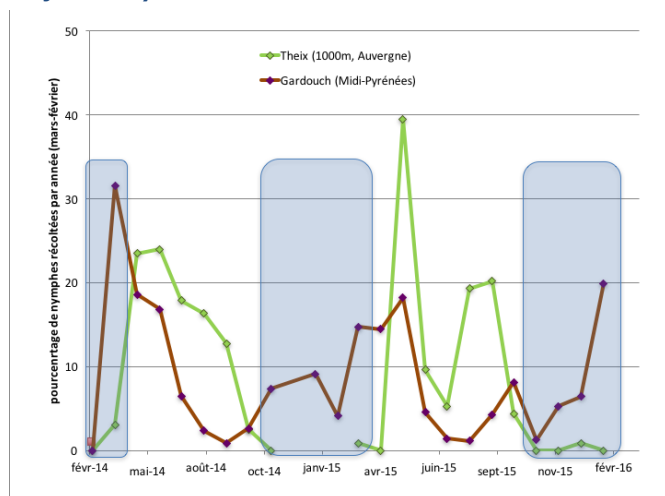


Les noms des unités ou organismes de recherche qui participent aux collectes sont précisés. Les zones climatiques ont été déterminées par Joly et al. [8]. Les sites de Nantes, Lyon et Nancy portent le nom des grandes agglomérations proches. Les sites de Sénart, Theix et Gardouch se trouvent respectivement au sud de la région parisienne, à proximité de Clermont-Ferrand et aux alentours de Toulouse.

Sur chacun de ces sites, des récoltes mensuelles et l'installation de stations météorologiques permettent de mieux appréhender les relations entre les variations d'activité des tiques et les variables météorologiques et ainsi de mieux prédire la saisonnalité de l'activité des tiques à l'aide de modèles prenant en compte les variables météorologiques. Sur les deux ans écoulés, nous observons une différence d'activité entre les sites d'Auvergne et de Midi-Pyrénées, l'activité étant maintenue en hiver dans ce dernier (figure 4). Enfin, à l'occasion d'études de terrain dans des prés et sur des chevaux en Camargue, nous avons contribué à la confirmation de l'installation d'une nouvelle espèce de tique (*Hyalomma marginatum*), vecteur du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo [9].

Figure 4

Pourcentage relatif de nymphes en quête d'hôtes sur les sites de Theix (Auvergne) et Gradouch (Midi-Pyrénées) entre mars 2014 et février 2016.



Le pourcentage est calculé par mois par rapport au nombre total de nymphes récoltées sur une année d'activité (de mars de l'année n à février de l'année $n+1$). Les périodes hivernales sont colorées en bleu.

2. Améliorer le diagnostic et traitement en apportant des connaissances sur la diversité génétique des *Borrelia*

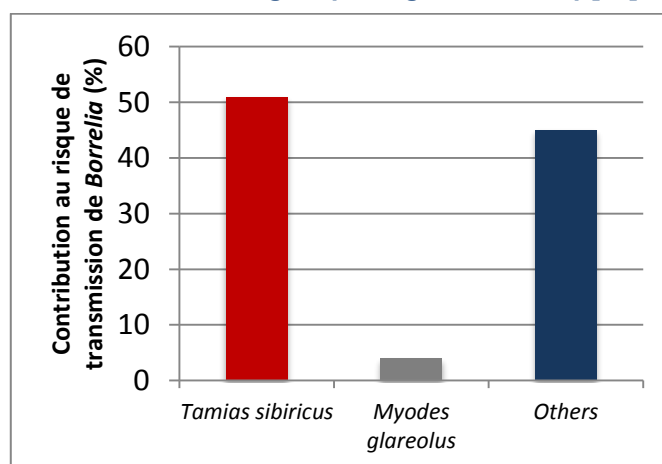
Une vingtaine d'espèces bactériennes sont décrites dans le groupe *Borrelia burgdorferi*, mais seules cinq sont pathogènes pour l'Homme. Ces espèces ont des réservoirs animaux différents tels que les petits rongeurs, les oiseaux, ou les hérissons. En se nourrissant sur un animal infecté, une tique s'infecte et peut ensuite contaminer un animal ou l'Homme lors d'un repas sanguin ultérieur. Nos travaux visent à caractériser la diversité génétique des *Borrelia* afin de comprendre la part relative de la contribution des différentes espèces d'hôtes à l'infection des tiques. Pour cela, nous comparons les génotypes de *Borrelia* portés par les tiques et ceux portés par les animaux. Ainsi, nous avons démontré qu'une espèce introduite, l'écureuil de Corée (*Tamias sibiricus*), contribuait à infecter plus de tiques dans les endroits où il était plus abondant que l'espèce native, le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) (figure 5).

L'écureuil de Corée est une espèce qui a été vendue dans les animaleries entre les années 1960 et 2010. Des relâchés intentionnels par des personnes lassées de leur compagnie ont contribué à leur installation dans plusieurs forêts péri-urbaines en Ile-de-France. En partie grâce à ces travaux, l'écureuil de Corée a été ajouté à la liste des espèces (37 espèces végétales et animales, liste établie au 4 décembre 2015) pour lesquelles il a été demandé à l'Union Européenne d'intervenir.

Nous cherchons à établir des cartes de variation d'abondances de tiques et de risque de piqûres à différentes échelles et à disposition pour les citoyens. Actuellement des cartes issues de modèles à dires d'experts présentent les variations d'activité de tiques à l'échelle Européenne (www.fleatickrisk.com). Nous cherchons à améliorer la qualité et la précision de ce modèle en utilisant des modèles statistiques que nous avons réalisés (projet CCEID-transfert) [10]. De plus, nous développons des projets combinant différentes sources de données afin d'augmenter la qualité de prévision des modèles. Ces données sont des collectes de tiques sur le terrain, de déclarations de piqûres par les citoyens (application Signalement-Tique, projet CiTique), voire d'activité sur les réseaux sociaux (projet TELETIQ). Les cartes obtenues sont destinées à améliorer la prévention des maladies à tiques en indiquant plus précisément la localisation et la temporalité du risque.

Figure 5

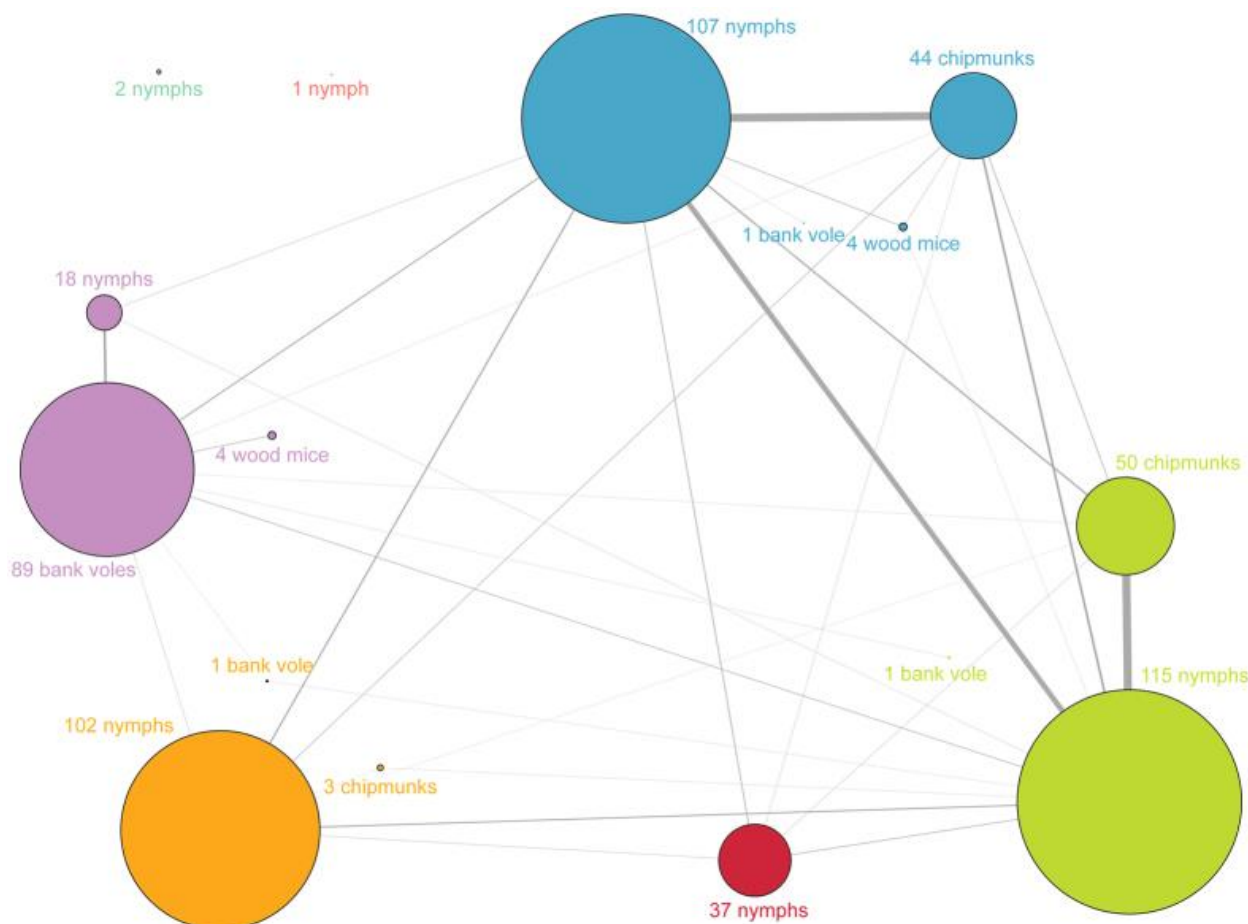
Rôle des hôtes (Ecureuil de Corée, Campagnol roussâtre, et autres dont oiseaux) sur la transmission de l'agent pathogène *Borrelia*) [11].



Notre objectif est à présent de comparer la diversité génétique des *Borrelia* trouvées dans les tiques, les animaux et l'Homme. Ces travaux devraient permettre d'identifier de nouveaux génotypes potentiellement pathogènes pour l'Homme, voire d'identifier des mécanismes d'infection afin d'ouvrir à de nouvelles pistes de recherche sur le diagnostic et le traitement.

Figure 6

Représentation graphique de la contribution des hôtes à la transmission des agents pathogènes du complexe d'espèce *Borrelia burgdorferi* [11].



Le génotype de *Borrelia* trouvés dans 488 nymphes d'*I. ricinus* infectées et récoltées en forêt de Sénart a été caractérisé. Ces génotypes ont été comparés aux génotypes de 3 espèces de petits mammifères (dont l'écureuil de Corée (chipmunks), le Campagnol roussâtre (bank vole) et le mulot sylvestre (wood mice)) par une méthode d'analyse de réseaux. Cette méthode révèle la présence de 4 cycles de transmission indépendants (groupes verts, orange, violets, bleus). L'épaisseur des traits gris entre chaque groupe est proportionnelle aux nombres de génotypes partagés entre les individus de chaque groupe.

Liste des principaux projets de recherche sur *I. ricinus* et *Borrelia* depuis 2015

Projets portés par l'UMR

- **BORRELIA** : Génomique et évolution des *Borrelia* agents de la maladie de Lyme (depuis 2009, resp ; X. Bailly UMR EPIA, divers financements)
- **CCEID et CCEID-Transfert** : Climate change and Emerging Infectious Diseases linked to tick (2014-17, resp. K. Chalvet-Monfray UMR EPIA, financement : INRA).
<http://www.accaf.inra.fr/Actions-et-Projets/Adaptation-et-sante-animale-et-vegetale/CC-EID>
- **TELETIQ** Amélioration de l'estimation et de la compréhension du risque de transmission des maladies en lien avec l'environnement : application aux maladies à tiques (2017-2018, resp. G. Vourc'h, UMR EPIA, financement : ISITE CAP2025)
- **TIQUESENART** : Cartographie des densités de tiques infectées par *Borrelia* dans la forêt de Sénart (2010-2015, resp. G. Vourc'h, UMR EPIA, divers financements)
<http://www.ara.inra.fr/Le-centre-Les-recherches/projets-et-actualites/tiques/Biomol>
<http://www.inra.fr/Entreprises-Monde-agricole/Resultats-innovation-transfert/Toutes-les-actualites/Tamia-de-Siberie>

Projets auxquels l'UMR participe

- **CITIQUE**: un projet de recherches participatives pour mieux comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques (depuis 2016, resp. JF Cosson UMR BIPAR)
<http://www.inra.fr/Grand-public/Economie-et-societe/Toutes-les-actualites/Maladie-de-Lyme-tiques-et-sciences-participatives>
<https://www.citique.fr>
- **LYMESNAP** : Incidence de l'érythème chronique migrant dans le territoire du Pays des Combrailles : étude participative en population générale par télédéclaration (2017-18, resp. O. Lesens CHU Clermont-Ferrand).
<https://www6.ara.inra.fr/lyme-combrailles>
- **OSCAR** : Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acarologique (2012-16, resp. O. Plantard UMR BIPAR Nantes, financement ANR).
<http://www.toulouse.inra.fr/Toutes-les-actualites/Limiter-le-developpement-des-maladies-a-tiques>

3. Références bibliographiques

- [1] Chastagner A., Dugat T., Vourc'h G., Verheyden H., Legrand L., Bachy V., Chabanne L., Joncour G., Maillard R., Boulouis H.-J., Haddad N., Bailly X., Leblond A. (2014). Multilocus sequence analysis of *Anaplasma phagocytophilum* reveals three distinct lineages with different host ranges in clinically ill French cattle. *Veterinary Research*, 45, 114.
- [2] Chastagner A., Bailly X., Leblond A., Pradier S., Vourc'h G. (2013). Single genotype of *Anaplasma phagocytophilum* identified from ticks, Camargue, France. *Emerging Infectious Diseases*, 19, 825-826.
- [3] Vaumourin E., Vourc'h G., Gasqui P., Vayssier-Taussat M. (2015). The importance of multiparasitism: examining the consequences of co-infections for human and animal health. *Parasites and Vectors*, 8, 545.
- [4] Bord S., Druilhet P., Gasqui P., Vourc'h, G. (2014). Bayesian estimation of abundance based on removal sampling under weak assumption of closed population with catchability depending on environmental conditions. Application to tick abundance. *Ecological Modelling*, 274, 72-79.
- [5] Vourc'h G., Abrial D., Bord S., Jacquot M., Masségla S., Poux V., Pisanu B., Bailly X., Chapuis J. L. 2016. Mapping human risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato, the agent of Lyme borreliosis, in a periurban forest in France. *Ticks and Tick-Borne Diseases* 7:644-652.
- [6] Boyard C., Barnouin J., Gasqui P., Vourc'h, G. (2007). Local environmental factors characterizing *Ixodes ricinus* nymph abundance in grazed permanent pastures for cattle. *Parasitology*, 134, 987-994.
- [7] Boyard C., Barnouin J., Bord S., Gasqui P., Vourc'h, G. (2011). Reproducibility of local environmental factors for the abundance of questing *Ixodes ricinus* nymphs on pastures. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 2, 104-110.
- [8] Joly D., Brossard T., Cardot H., Cavailhes J., Hilal M., Wavresky P. Les types de climats en France, une construction spatiale. *Cybergéo* 501, no 1 23 (2010).
<http://prodinra.inra.fr/ft?id={DDCC3C34-7355-486A-A7D2-E2509D33DC4F}>
- [9] Vial L., Stachursk, F., Leblond A., Huber K., Vourc'h G., René-Martellet M., Desjardins I., Balança G., Grosbois V., Pradier S., Gély M., Appelgren A., Estrada-Peña, A. (2016). First evidence of the establishment of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7, 1162-1167.
- [10] Cat J., Beugnet F., Hoch T., Jongjan F., Pranger O., Chalvet-Monfray K. Influence of the spatial heterogeneity in tick abundance in the modeling of the seasonal activity of *Ixodes ricinus* nymphs in Western Europe. *Experimental and Applied Acarology*. 2017. doi:10.1007/s10493-016-0099-1
- [11] Jacquot M., Abrial D., Gasqui P., Bord S., Marsot M., Masségla S., Pion A., Poux V., Zilliox L., Chapuis J.-L., Vourc'h G., Bailly X. 2016. Multiple independent transmission cycles of a tick-borne pathogen within a local host community. *Scientific Reports* 6:31273.

| Glossaire |

ACA	Acrodermatite chronique atrophiante
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARA	Auvergne-Rhône-Alpes
ARS	Agence régionale de santé
BL	Borréliose de Lyme
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
Cire	Cellule d'intervention de Santé publique France en région
CNR	Centre national de référence
DGS	Direction générale de la santé
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EM	Erythème migrant
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESGBOR	ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis
EUCALB	European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
Inra	Institut national de la recherche agronomique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MSA	Mutualité sociale agricole
NB	Neuroborréliose
ONF	Office national des forêts
PCR	Polymerase chain reaction
PF	Paralysie faciale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
SpF	Santé publique France

| Remerciements |



Nous remercions particulièrement Elisabeth Couturier et Henriette de Valk de la Direction des Maladies Infectieuses de Santé publique France pour leur contribution à ce travail.

Cire Auvergne-Rhône-Alpes

Tel : 04 72 34 31 15 - Fax : 04 72 34 41 55- Mail : cire-ara@santepubliquefrance.fr

Retrouvez ce numéro sur : www.santepubliquefrance.fr

Directeur de la publication : François Bourdillon, Directeur Général de Santé publique France

Equipe de la Cire : Elise Brottet, Delphine Casamatta, Sylvette Ferry, Erica Fougère, Philippe Pépin, Isabelle Poujol, Christine Saura (responsable), Guillaume Spaccaferri, Alexandra Thabuis, Emmanuelle Vaissière, Jean-Marc Yvon

Coordination du numéro : Emmanuelle Vaissière et Alexandra Thabuis

Diffusion : CIRE Auvergne-Rhône-Alpes - 241 rue Garibaldi - CS 93383 - 69418 Lyon Cedex 03