

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marc BUQUET

Présentée et soutenue publiquement le 7 mars 2019

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférences de Parasitologie, directrice de thèse

Mr Alain THOUZEAU, Docteur en Pharmacie

Mr Benjamin SERRAZ, Docteur en Pharmacie

Mr Thomas BALTZER, Docteur en Pharmacie

Remerciements

À vous, Monsieur le président, le docteur Alain PINEAU, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

À vous, Madame la directrice de thèse, le docteur Nidia ALVAREZ-RUEDA, pour avoir toujours été à mon écoute et disponible tout au long de mes études, ainsi que pour avoir dirigé avec une grande implication ce travail.

À vous, Monsieur THOUZEAU, pour la qualité de votre encadrement lors de mon stage de fin d'étude, et pour l'engouement que vous avez suscité en moi lors de ces neuf superbes mois passés chez vous. J'ai un profond respect pour vous et ce fut un privilège de démarrer ma carrière dans votre officine.

À toi, Benjamin SERRAZ, mon plus fidèle ami, je sais d'ores et déjà que notre amitié perdurera toujours. Je te remercie pour tous les supers moments passés en ta compagnie, comme pour ton infatigable soutien dans les moments les plus difficiles.

À toi, Thomas BALTZER, pour tous les instants inoubliables que l'on a passé ces dernières années, je suis sûr que le meilleur est encore à venir. Ton amitié est très importante pour moi.

À mes parents, pour votre soutien inconditionnel et sans faille depuis toujours, je vous remercie de m'avoir tant encouragé et aidé durant ces longues études. C'est grâce à vous que je suis arrivé ici aujourd'hui.

À toute ma famille, et particulièrement à ma sœur, merci d'avoir été toujours là et pour tout le bonheur que vous me donnez.

À Emmanuelle, merci pour ton amour, ton soutien et pour toute la joie que tu m'apportes.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

À tous mes amis : Maïlis, Chloé et Patrick, JC, Mehdi, Alexis, François, Benjamin, Victor, Slim, Merwane, Romain, Tanguy, Antoine, Wissem, Thomas, Benoit, Alexandre, Cécile, FX, Emilie et tous les autres. Merci pour ces supers années et pour toutes celles à venir.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS	4
INTRODUCTION	5
1 LA TIQUE DU GENRE IXODES	8
1.1 CLASSIFICATION.....	8
1.2 MORPHOLOGIE	11
1.3 CYCLE DE DEVELOPPEMENT	17
1.4 MODE DE CONTAMINATION	21
1.4.1 <i>Interaction tique-hôte</i>	21
1.4.2 <i>Interaction Borrelia-tique</i>	22
1.5 ENVIRONNEMENT ET SAISONNALITE	24
1.6 INFECTIONS TRANSMISES PAR <i>IXODES RICINUS</i>	27
2 LA BORRELIOSE DE LYME	29
2.1 HISTORIQUE	29
2.2 EPIDEMIOLOGIE.....	31
2.2.1 <i>Aux Etats-Unis</i>	31
2.2.2 <i>En Europe</i>	33
2.2.3 <i>En France</i>	34
2.3 CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	43
2.3.1 <i>La phase précoce localisée (Stade 1)</i>	44
2.3.2 <i>La phase précoce disséminée (Stade 2)</i>	46
2.3.3 <i>La phase tardive disséminée (Stade 3)</i>	50
2.4 DIAGNOSTIC	52
2.4.1 <i>Diagnostic direct</i>	53
2.4.2 <i>Diagnostic indirect</i>	54
2.5 TRAITEMENT.....	56
2.5.1 <i>L'érythème migrant</i>	58
2.5.2 <i>La forme disséminée précoce</i>	58
2.5.3 <i>Les atteintes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques</i>	61
2.5.4 <i>Les formes disséminées tardives</i>	63
3 LES TIQUES A L'OFFICINE	68
3.1 LES MESURES DE PREVENTION PRIMAIRES.....	69
3.1.1 <i>Les mesures de prévention mécaniques</i>	69
3.1.2 <i>Les mesures de prévention chimiques : les répulsifs</i>	75
3.2 LES MESURES DE PREVENTION SECONDAIRES	82
3.3 FICHE RECAPITULATIVE – A L'OFFICINE	86
CONCLUSION	91
BIBLIOGRAPHIE	93

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des tiques (Hoogstral et Aeschlimann 1982)	8
Figure 2 : Classification des tiques (Camicas et al., 1998 et extrait)	10
Figure 3 : Capitulum d'une tique (d'après Bussi�ras et Chermette)	12
Figure 4 : Pièces buccales de la tique (Pr Alain Gervais, Université de médecine de Genève)	13
Figure 5 : Morphologie d'une tique (Zoopole, d'après Estrada-Pena et al., 2004)	15
Figure 6 : Différentes parties de la tique <i>Ixodes scapularis</i> (d'après l'Institut National de Santé Publique du Québec)	16
Figure 7 : <i>Ixodes ricinus</i> (adultes femelle et m�le, nymphe, larve) – INVS, extrait de la collection Philippe Parol	17
Figure 8 : Nymphe gorgée (gauche) et non gorgée (droite) (photo du CNR Borrelia)	18
Figure 9 : Cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i> et des différents hôtes (InVS, d'après J. Gray et B. Kaye)	20
Figure 10 : Repas sanguin d'une tique (extrait du site Ameli)	24
Figure 11 : Cas confirmés de Lyme aux Etats-Unis selon les mois de 2001 à 2017	26
Figure 12 : Willy Burgdorfer (d'après https://irp.nih.gov/)	30
Figure 13 : Nombre de cas de Lyme confirmés et probables aux Etats-Unis (d'après le CDC)	32
Figure 14 : Tableau indiquant le nombre de cas estimés pour 100 000 habitants en France métropolitaine (2009-2017)	37
Figure 15 : Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Maladie de Lyme en France métropolitaine	38
Figure 16 : Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la Borréliose de Lyme par région en France métropolitaine 2016 (Réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire.	39
Figure 17 : Taux d'incidence annuels régionaux estimés des cas de Borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine en 2017	40
Figure 18 : Distribution des cas selon les tranches d'âge (Réseau Sentinelles 2017)	41
Figure 19 : Distribution des cas selon l'existence d'une piqûre de tique avant les symptômes cliniques rapportés (Réseau Sentinelle 2017)	41
Figure 20 : Distribution des cas selon l'existence d'un érythème migrant ou de manifestations disséminées précoces ou tardives (Réseau Sentinelle 2017)	41
Figure 21 : Erythème migrant (www.infectiologie.com)	44
Figure 22 : Lymphocytome Borr�lien (www.infectiologie.com)	47
Figure 23 : Neuroborréliose précoce (Pr Alain Gervais, Université de médecine de Genève)	48
Figure 24 : Acrodermatite chronique atrophiante (D'après le journal International de Médecine)	51
Figure 25 : Tableau recommandé en cas d'érythème migrant isolé (HAS rapport juin 2018)	57
Figure 26 : Chevreuil (d'après http://www.corif.net)	72
Figure 27 : Poules mangeuses de tique (Gironde - www.chassepassion.net)	73
Figure 28 : <i>Steinernema carpocapsae</i> (d'après http://www.biocontrolnetwork.com)	74
Figure 29 : <i>Beauveria bassiana</i> (d'après http://www.elfram.com)	75
Figure 30 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé-2016)	79
Figure 31 : Utilisation d'un tire-tique (Santé Publique France)	83
Figure 32 : Erythema migrans (D. Lipsker)	
Figure 33 : Erythema migrans (d'après fracademic)	84
Figure 34 : Erythema migrans (D. Lipsker)	
Figure 35 : Erythema migrans (d'après l'OBS le plus)	84

Introduction

La Borréliose de Lyme est une maladie infectieuse d'origine bactérienne, non contagieuse, présente dans les régions tempérées d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord.

Il s'agit de l'anthropozoonose (maladie se transmettant de l'animal à l'Homme) la plus fréquente de l'hémisphère Nord et la prévalence de cette pathologie semble s'accroître au cours des années.

Cette infection est due à des spirochètes du genre *Borrelia*, transmis à la suite de piqûres de tiques du genre *Ixodes*.

On recense 850 espèces de tiques dans le monde, dont 41 en France, ces dernières sont également incriminées dans la transmission de nombreux autres agents pathogènes, tels que des virus ou des protozoaires.

Bien que les premiers symptômes de la maladie de Lyme (ou Borréliose de Lyme) furent identifiés à la fin du 19ème siècle, il s'agit d'une infection de découverte récente. L'agent étiologique : *Borrelia burgdorferi*, ne fut découvert que dans les années 1980.

La potentielle gravité des symptômes, la fréquence et la composante émergente de cette pathologie constituent un enjeu de Santé Publique majeur que nous étudierons à travers ce travail.

Ce mémoire se déclinera en 3 parties :

Nous nous intéresserons dans un premier temps à l'arthropode responsable de la transmission de l'infection, les tiques, et plus précisément au genre *Ixodes*. Elles sont retrouvées dans nos régions ainsi que dans l'ensemble des zones tempérées de l'hémisphère Nord. Nous étudierons leur mode de contamination et de transmission du spirochète *Borrelia burgdorferi sensu lato*, et découvrirons que le développement et la survie de ces arthropodes sont tributaires de l'environnement et de la saisonnalité.

Nous présenterons dans la deuxième Partie la maladie de Lyme et les différentes formes cliniques rencontrées, de l'érythème migrant, désormais emblématique de la Borréliose de Lyme, jusqu'au large éventail de symptômes survenant lors des phases chroniques, leur diagnostic (parfois complexe) ainsi que leur prise en charge.

Enfin, dans la troisième Partie, nous verrons comment le pharmacien d'officine est un acteur de santé capital face à cette pathologie, de par sa qualité de conseil ainsi que son pouvoir d'information et d'orientation. Nous aborderons alors les différents moyens de prévention, individuels comme collectifs, ainsi que la conduite à tenir en cas de piqûre de tique.

Partie I

La tique du genre *Ixodes*

1 La tique du genre *Ixodes*

1.1 Classification

Les tiques sont des arthropodes acariens considérées aujourd'hui comme les principaux vecteurs de maladies, après les moustiques. Les tiques appartiennent au sous-embanchement des chélicérates (présence de chélicères). Ils se caractérisent par un corps segmenté recouvert d'un squelette externe, d'une cuticule et d'appendices articulés (*figure 1*).

Embranchement	Sous-Embranchement	Classe	Sous Classe	Ordre	Familles	Groupes Sous-Familles	Genres	
Arthropode	Chélicérate	Arachnides	Acarien	Ixodida	Argasidae	<i>Argasinae</i>	<i>Argas</i>	
						<i>Ornithodori-nae</i>	<i>Ornithodoros</i>	
							<i>Otobius</i> <i>Antricola</i> <i>Nothoaspis</i>	
					Nuttalliellidae		<i>Nuttalliella</i>	
					Ixodidae	Metastricata	Prostricata	<i>Ixodes</i>
								<i>Amblyomma</i> <i>Aponomma</i>
<i>Hyalomma</i>								
<i>Cosmiomma</i> <i>Dermacentor</i> <i>Rhipicentor</i> <i>Anomalohimalaya</i> <i>Nosomma</i> <i>Rhipicephalus</i> <i>Boophilus</i> <i>Margaropus</i> <i>Haemaphysalis</i>								

Figure 1 : Classification des tiques (Hoogstral et Aeschlimann 1982)

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Ce sont des ectoparasites par intermittence, c'est-à-dire des parasites externes qui ne doivent rencontrer un hôte que lorsqu'ils doivent se nourrir. Ils appartiennent à l'ordre *Ixodida* et sont représentés par plus de 800 espèces (1).

Elles se différencient en trois familles (*figure 2*) :

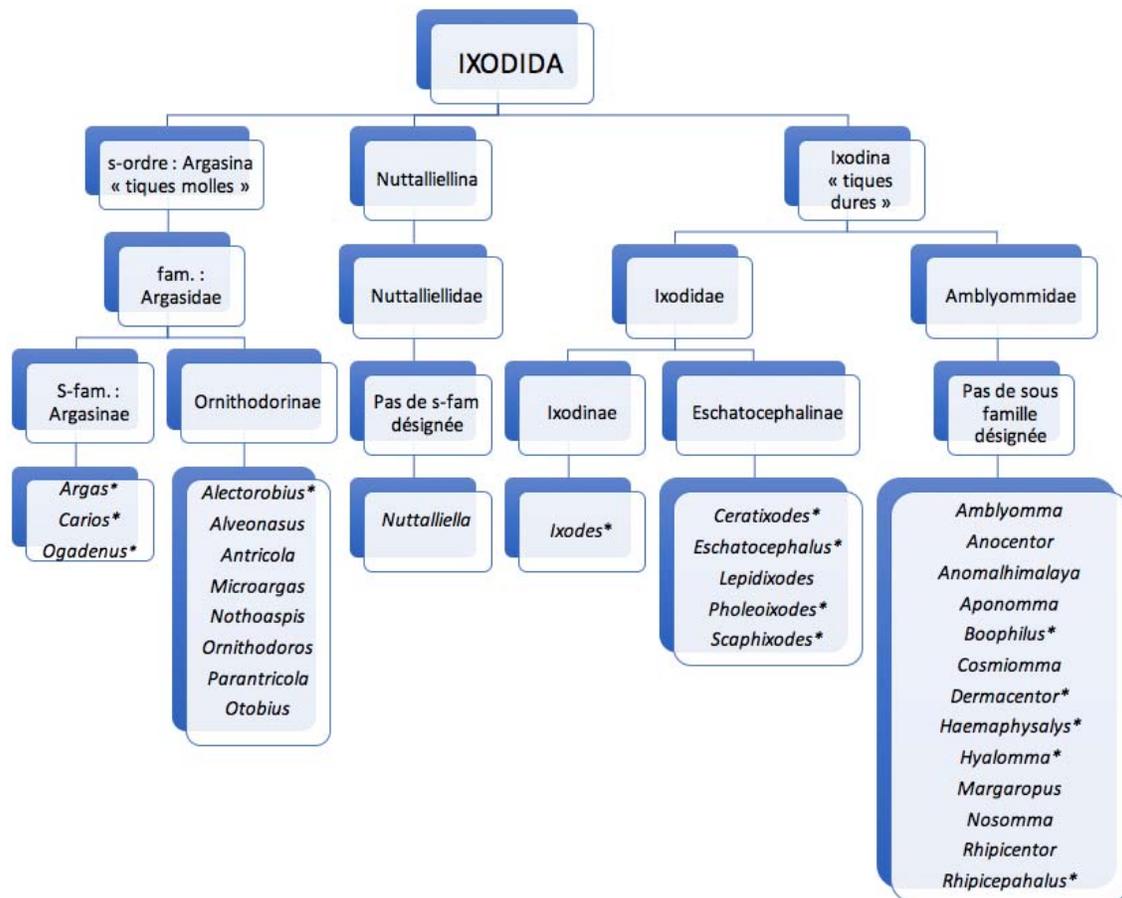
- La famille *Ixodidae* contient le plus grand nombre de représentants (670 espèces). Ce sont les tiques dures, celles qui nous intéresseront dans notre travail.
- La famille *Argasidae* comporte environ 180 espèces et correspond à la famille de tiques molles.
- Les *Nuttalliellidae* (1).

Les tiques rejoignent la classe des arachnides, du fait de leurs quatre paires de pattes et de leur corps en deux parties : l'abdomen (*opistoma*) et le céphalothorax (*podosoma*) ; ainsi que la sous-classe des acariens (ce sont par ailleurs les plus grands acariens existants). Elles sont composées d'un corps globuleux ou idiosome (*opistoma* + *podosoma*) et d'un gnathosome correspondant à la région antérieure.

Elles sont hématophages, c'est-à-dire qu'elles se nourrissent de sang et ce à tous les stades de développement, d'où le risque de transmission de maladies. Elles prélèvent leurs repas sanguins le plus souvent chez les mammifères, mais peuvent aussi se nourrir du sang d'oiseaux ou même de reptiles, l'Homme se retrouve ainsi dans la position d'un hôte accidentel. Ce repas sanguin sera nécessaire pour effectuer chacun de leurs stades de développement ou mues (2).

Les agents pathogènes transmis sont nombreux :

- Des virus (arbovirus...).
- Des bactéries (*Borrelia*...).
- Des protozoaires (*Babesia*, *Piroplasma*...).
- Des nématodes (filaires...).



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

Figure 2 : Classification des tiques (Camicas et al., 1998 et extrait)

Les tiques vectrices représentent un risque zoonotique très important, car elles se nourrissent à la fois de la faune sauvage et de l'Homme. En Europe, l'espèce *Ixodes ricinus* est le vecteur de la Borréliose de Lyme, son aire de distribution se chevauche au Nord-Est de l'Europe avec *Ixodes persulcatus*, qui est l'espèce la plus présente en Asie. En Amérique du Nord, *Ixodes scapularis* est l'espèce vectrice au Canada, ainsi que dans l'Est et le Midwest des Etats- Unis, dans l'Ouest il s'agit d'*Ixodes pacificus* (3).

D'autres espèces d'*Ixodes* participent à la transmission de spirochètes, mais leur rôle enzootique reste mineur en raison de leur étroit spectre d'hôtes. Ainsi, *Ixodes hexagonus* est associé à la transmission de spirochètes chez les hérissons en Europe, *Ixodes spinipalpis* chez les lapins d'Amérique et chez les néotomas (petits rongeurs américains). Tandis que *Ixodes uriae* transmet les spirochètes aux oiseaux marins des zones côtières et des îles septentrionales (4).

1.2 Morphologie

Concernant la morphologie, nous nous intéresserons aux tiques dures, puisqu'elles sont responsables de la Borréliose de Lyme, par l'intermédiaire de *Ixodes ricinus*.

Toutes les tiques dures de la famille *Ixodidae* sont constituées de deux parties : le gnathosome ou *capitulum* à l'avant (partie rostrale) et l'idiosome à l'arrière, formé d'une cuticule extensible et souple. Elles possèdent quatre paires de pattes à l'âge adulte, ainsi qu'au stade de nymphe et seulement trois paires de pattes au stade de larve. Elles présentent un dimorphisme sexuel (5).

Les parties chitinisées du corps d'*Ixodes* comprennent : le *scutum* (écusson dorsal) et le *coxae* ou les plaques ventrales. Leur sillon anal est en forme d'arche. À noter qu'elles sont dépourvues d'yeux ou d'ornementations, de même que les autres tiques de la famille des *Ixodidae*.

Le *capitulum* (figures 3 et 4), sur la partie antérieure, porte trois pièces buccales. Ces dernières permettent la fixation à l'hôte et la prise du repas sanguin (5) :

- Les chélicères (en position dorsale), pouvant être rétractées dans une gaine protectrice, servent à percer et à dilacérer les tissus et ainsi, à faciliter la pénétration de l'hypostome. Elles vont permettre d'aider l'action chimique de la salive pour attaquer la peau.
- Les palpes (ou pédipalpes, en position latérale), composés de quatre articles ayant une fonction sensorielle, via des soies sensorielles. Ces palpes restent à la surface de la peau lors de la fixation de la tique et n'ont ainsi pas de rôle perforant. Ils permettent à la tique de trouver le site idéal pour piquer.
- Le rostre ou hypostome (position ventrale), garni de dents, permet à la tique de s'insérer solidement et profondément dans l'hôte. Il s'agit de la pièce piqueuse.

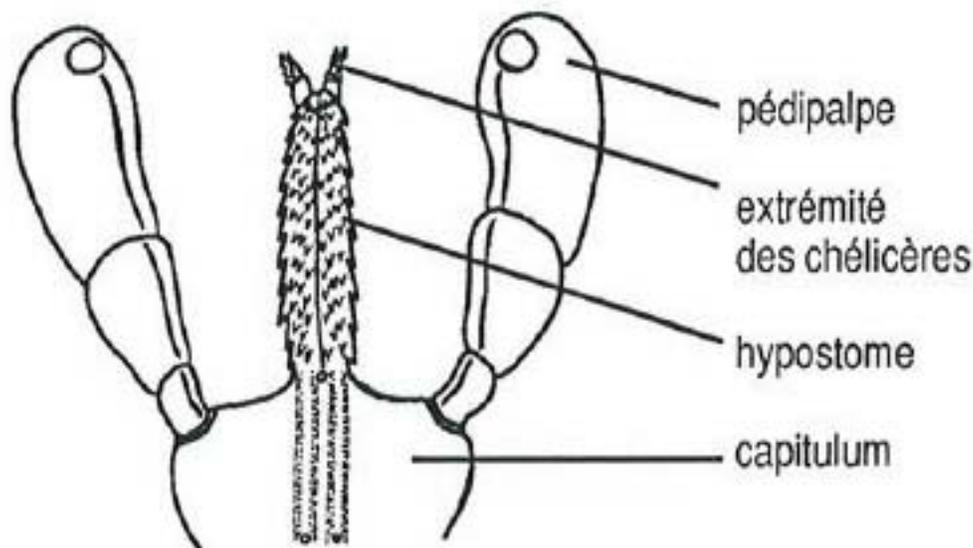


Figure 3 : Capitulum d'une tique (d'après Bussi ras et Chermette)



Figure 4 : Pièces buccales de la tique (Pr Alain Gervaix, Université de médecine de Genève)

Ce *capitulum* est positionné différemment chez les deux principales familles, permettant facilement de les comparer. Le genre *Ixodes* se caractérise par la présence d'épines coxales externes, servant probablement de structures d'accrochage et de cornes ventrales à la base du *capitulum*. La tique, une fois solidement attachée à l'hôte, produit une salive chargée notamment en substances anticoagulantes, permettant de léser la peau. Cette salive peut également contenir des agents infectieux, c'est ainsi que peut se transmettre la Borréliose de Lyme.

Les huit pattes s'insèrent en ligne sur la face ventrale (5).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Sur la face dorsale, la cuticule porte une plaque sclérifiée : l'écusson ou *scutum*, couvrant environ la moitié du dos d'une tique à jeun, la totalité chez les mâles. Ce scutum est présent à tous les stades de la tique. Ces écussons permettent ainsi aisément de différencier les mâles des femelles, qui ne sont distinguables qu'à l'âge adulte. Chez la femelle, le *scutum*, d'apparence hexagonale ou arrondie, recouvre le tiers antérieur du parasite, parfois jusqu'à la moitié du dos. Chez les mâles, il en recouvre la totalité (*figure 5*). À noter que les Argasidés ne possèdent pas cet écusson dorsal (6).

Le reste du tégument est à l'inverse très lâche, ce qui permet à la tique de se dilater lorsqu'elle se nourrit (lors de la phase de gorgement).

Les tiques possèdent des organes des sens, des pores et des soies distribuées sur l'ensemble du corps, leur procurant, par mécano-proprioception, une sensibilité aux vibrations, à la température ou encore aux mouvements d'airs ; ainsi que des propriétés chimio-sensorielles (capacités olfactives et gustatives).

Elles sont ainsi sensibles au gaz carbonique, à l'hygrométrie, aux phéromones ou encore à l'acide lactique et à certains métabolites exhalés par les ruminants. Le genre *Ixodes* se caractérise également par la présence d'un gonopore en position postérieure (7).

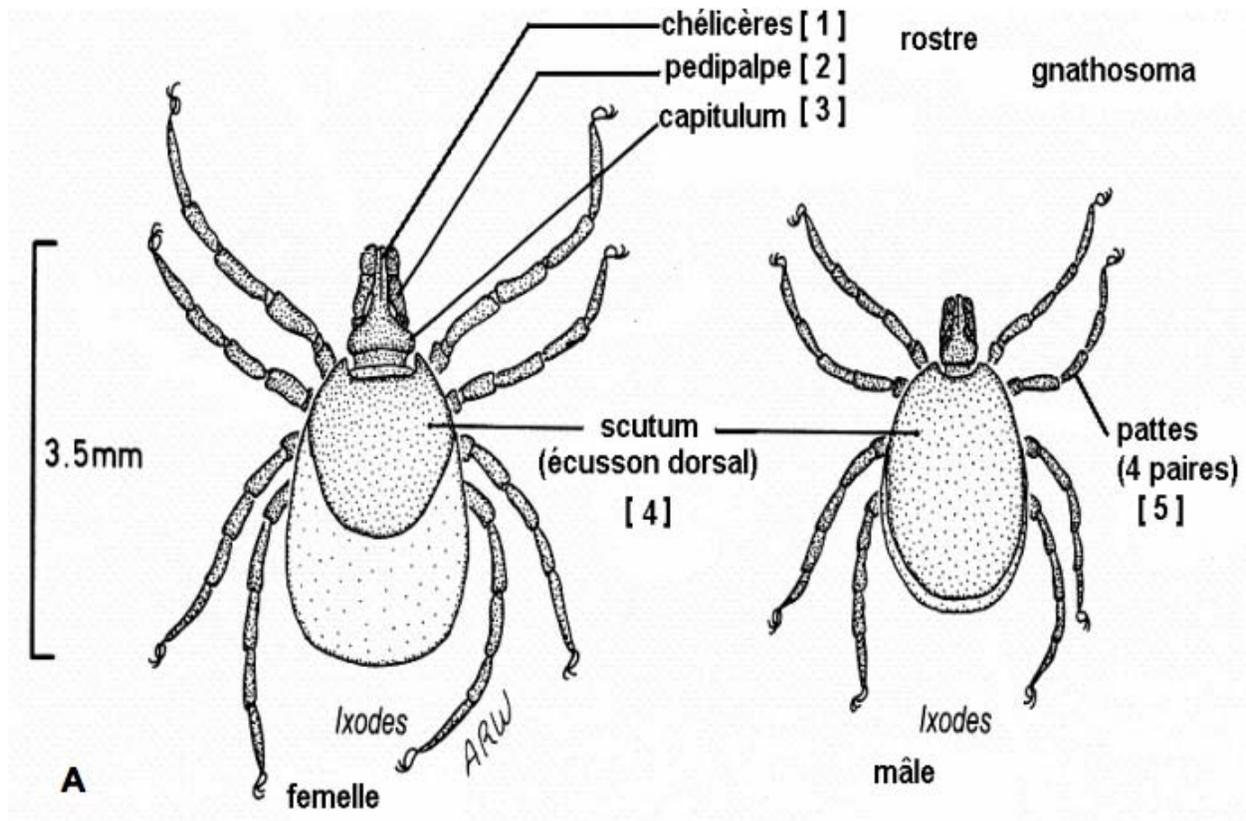


Figure 5 : Morphologie d'une tique (Zoopole, d'après Estrada-Pena et al., 2004)

La transmission de *Borrelia burgdorferi sensu lato* par les tiques du genre *Ixodes* est possible grâce à trois organes internes présents chez l'acarien (figure 6) :

- Des glandes salivaires, organisées en grappes d'acini et remplissant une fonction de sécrétion, qui, lors de la piqûre, vont faciliter le percement de la peau. Un ciment est également déposé, ce qui facilite la fixation de la tique. De plus, la salive de la tique comporte des substances anti-coagulantes, anti-inflammatoires et d'insensibilisation primordiales à la réussite du repas sanguin chez l'hôte. On recense également des substances hygroscopiques. Elles permettent à la tique de survivre sur l'hôte dans des conditions à faible degré hygroscopique, ainsi qu'une fonction de concentration du sang, par l'évacuation de l'eau provenant du sang absorbé vers la plaie de fixation dans l'hôte.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

- Un tube digestif, qui est constitué d'un estomac et de cæcums, nombreux et diverticulés, où est dégradée l'hémoglobine en protéines absorbables.
- Un appareil génital de très grande importance chez la femelle, car il permet la ponte de très grandes descendances. L'ovaire, en forme de « U », occupe un volume important. Celui-ci se prolonge par un oviducte, puis par un utérus arrondi et enfin le vagin, tubulaire, débouchant sur le gonopore. Lors de l'accouplement, le mâle dépose un spermatophore dans l'utérus de la femelle. Les spermatozoïdes subissent une maturation dans les voies génitales de la femelle. La ponte par le gonopore permet la sortie d'environ 5 000 œufs.

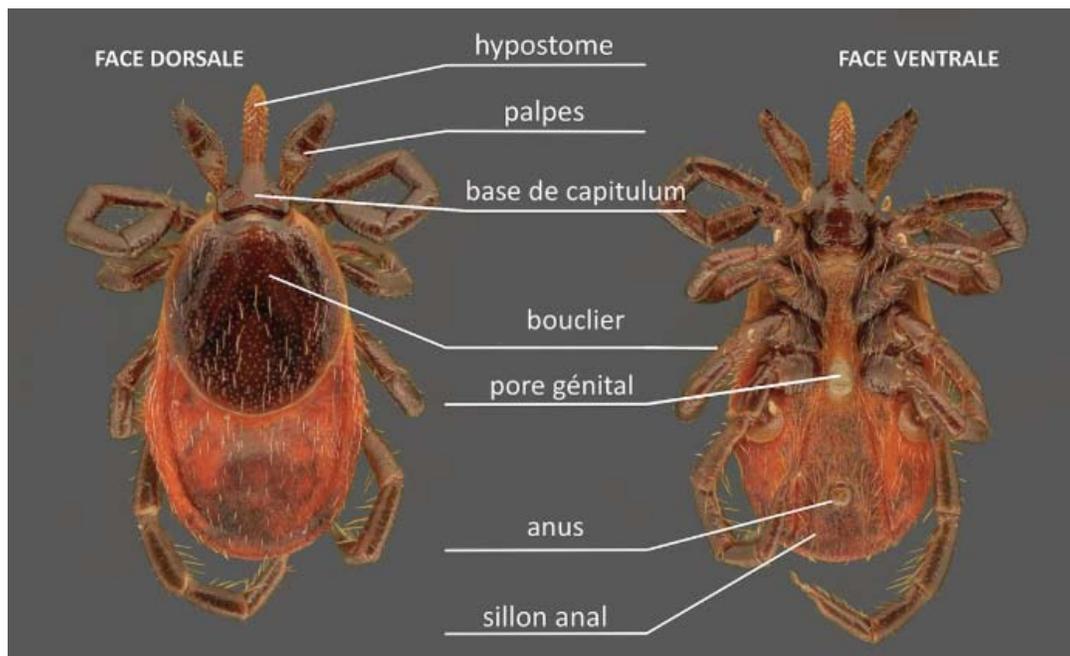


Figure 6 : Différentes parties de la tique *Ixodes scapularis* (d'après l'Institut National de Santé Publique du Québec)

1.3 Cycle de développement

Le cycle de vie d'une tique dure est composé de trois stades de développement : la larve, la nymphe et le stade adulte (*figure 7*). La longueur de ce cycle varie de 2 à 6 ans.



Figure 7 : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) – INVS, extrait de la collection Philippe Parol

Les œufs sont pondus par milliers par les tiques femelles, puis incubent dans l'environnement, pendant vingt à cinquante jours. De l'œuf va naître une larve hexapode. La dite larve se fixe sur un hôte pour se gorger de sang, puis tombe au sol pour le digérer et effectuer ses mues. Elle se transforme en nymphe (2mm) dans les quatre mois suivants, après une mue s'effectuant sous les mêmes conditions de repas sanguin, puis en adulte octopode (3-4mm) (8).



Figure 8 : Nymphes gorgées (gauche) et non gorgées (droite) (photo du CNR Borrelia)

L'accouplement a lieu sur l'hôte (souvent les réservoirs) ou sur le sol. Il est régulé par des phéromones sexuelles. La fécondation de la femelle est indispensable pour que celle-ci puisse finir son repas sanguin.

Une fois gorgées (*figure 8*), les tiques femelles accouplées se laissent tomber de leur hôte et cherchent un endroit ombragé pour effectuer leur ponte, qui comprend une très grande quantité d'œufs (jusqu'à 20 000 œufs chez les tiques *Ixodes ricinus*) (8).

Le repas sanguin constitue la base de ce développement, puisqu'il est nécessaire à chaque stade de développement de la femelle adulte, ainsi que pour la ponte des œufs (8).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

C'est ainsi que la tique *Ixodes ricinus* se contamine en bactéries *Borrelia burgdorferi sensu lato*, via le sang d'animaux contaminés, des petits mammifères le plus souvent (*figure 9*). Ce repas sanguin peut durer de trois à sept jours selon les stades, une fois terminé, la tique se détache de son hôte et tombe à terre (1).

Une fois tombée dans la végétation environnante et si le taux d'humidité alentour est suffisant, elle poursuit son développement. Le passage au stade suivant, ainsi que la ponte des œufs, peuvent prendre plusieurs mois. En revanche, si le degré d'humidité est insuffisant, la tique entre en latence (diapause). Ainsi, les forêts sont un lieu idéal pour leur mode de vie (2).

Les tiques passent en moyenne 90% de leur temps de vie libre.

La transmission transovarienne de l'adulte à la larve de certaines espèces de spirochètes est possible, mais cela ne concerne pas les espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (9). Les larves ne sont donc jamais infectées lorsqu'elles éclosent, elles ne sont pas responsables de la transmission de la maladie.

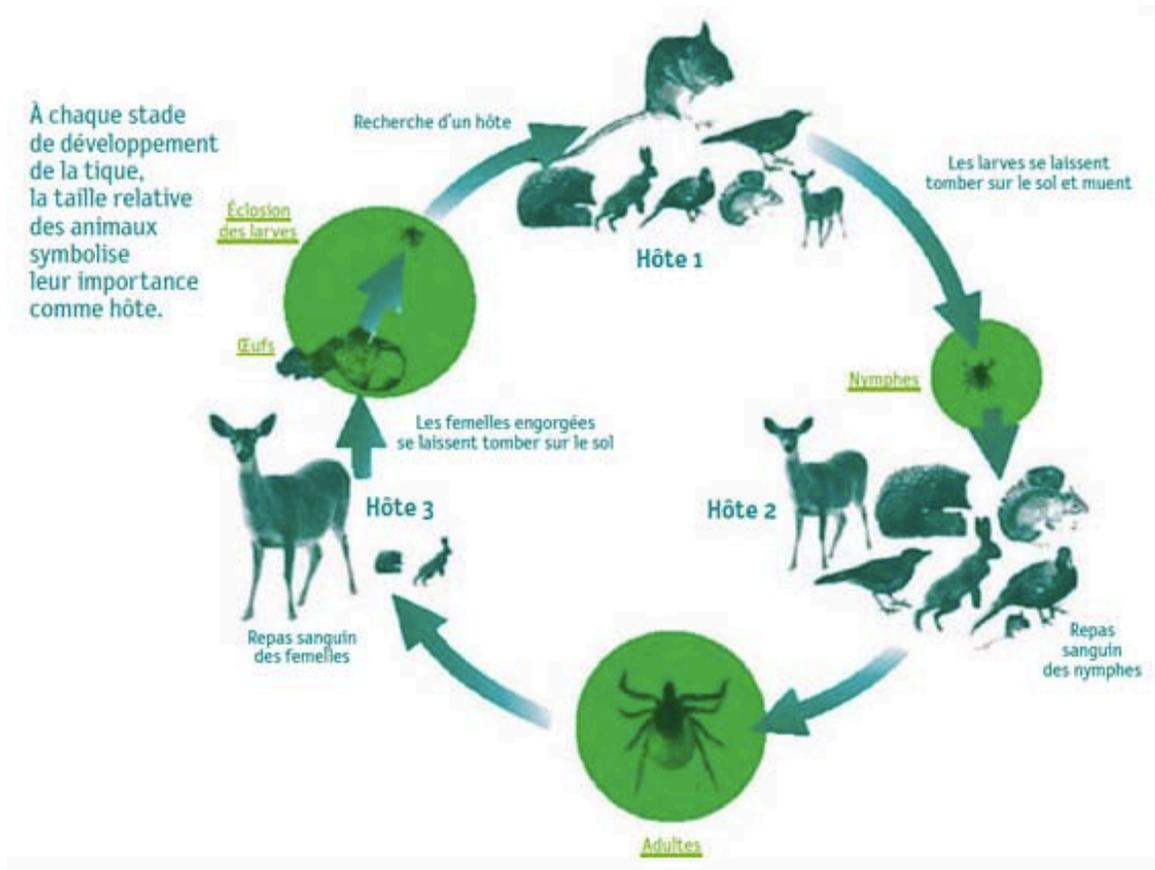


Figure 9 : Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* et des différents hôtes (InVS, d'après J. Gray et B. Kaye)

Quelques particularités biologiques sont à noter chez les *Ixodes*. Elles sont en effet exophiles, elles vivent donc en dehors de l'organisme piqué et sont donc sensibles aux conditions environnementales. Elles peuvent passer des périodes prolongées, entre 12 à 18 mois, en mode non parasitaire et ce, entre chaque stade. Elles peuvent ainsi rester libres dans le milieu naturel. Les tiques sont peu thermophiles mais très hygrophiles. Elles dépendent ainsi d'un taux humidité relative d'au moins 80 % pour échapper à une dessiccation. Elles ne sont présentes que dans les zones dont le climat est tempéré et dont la végétation permet au sol de rester humide, même lors des périodes sèches de l'année.

En Europe, les *Ixodes* abondent, y compris dans les zones ouvertes de landes et de pâturages, car le climat est très humide. Dans un climat méso-humide, les tiques restent sous couvert forestier ou dans les biotopes d'altitude et rarement au-delà de 1 500 m.

1.4 Mode de contamination

1.4.1 Interaction tique-hôte

La tique acquiert la bactérie *Borrelia burgdorferi sensu lato* après un repas sanguin sur un hôte réservoir infecté. Une fois contaminée, la transmission sera trans-stadiale car elle conservera la bactérie au cours des mues et des repas de sang suivants. Les stades immatures des tiques, notamment les larves, se positionnent dans la végétation basse, les stades adultes peuvent, quant à eux, gravir la végétation jusqu'à environ un mètre afin d'y attendre le passage de leurs hôtes. Ils vont être repérés grâce à des organes sensoriels, tel que l'organe de Haller, organe unique chez les arthropodes, capable de repérer les phéromones et les odeurs. Les tiques vont repérer le dioxyde de carbone émis par l'hôte, par l'intermédiaire de chémorécepteurs, situés sur sa première paire de pattes. Les mouvements, ainsi que le gradient de température produits par l'hôte, constituent d'autres facteurs reconnus par la tique, afin de se fixer. La tique tombe naturellement sur l'hôte et bouge sur celui-ci pour trouver l'endroit idéal pour se nourrir. La tique se fixe alors sur l'hôte, à l'aide de son rostre, les chélicères exercent leur rôle en coupant progressivement la peau, afin de faire pénétrer l'hypostome à dents rétrogradées et d'assurer l'ancrage dans la peau. Les chélicères découpent la peau de l'hôte de manière indolore. La salive de la tique produit également un ciment, se solidifiant rapidement, qui lui permet d'être très fermement fixée. La tique effectuera alors son repas sans que l'hôte cherche à s'en débarrasser. Un foyer lésionnel est ainsi formé au niveau du tégument de l'hôte (8).

Il est à préciser que les œufs ne sont que très rarement contaminés par la femelle adulte. Ainsi, les larves ne s'infectent qu'après un premier repas sanguin. Les nymphes sont contaminantes et sont souvent très dangereuses car petites, elles passent souvent inaperçues. Les nymphes infectées permettent de perpétuer le cycle de transmission de la bactérie pour les larves suivantes, car les nymphes inoculent la bactérie à un hôte réservoir compétent, tels que les rongeurs ou les oiseaux.

Les tiques adultes se nourrissent principalement sur les cervidés, hôtes non compétents pour *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Pour cette raison, les adultes ne jouent pas un rôle important dans la transmission de l'infection. Les cervidés sont nécessaires à l'entretien des populations d'*Ixodes* car les tiques adultes s'y reproduisent. Les tiques peuvent se nourrir sur de nombreux groupes d'animaux, la circulation des pathogènes est donc très largement répandue dans le monde. L'Homme et les animaux domestiques constituent un cul-de-sac épidémiologique, car ils ne participent pas au maintien de l'infection (10).

Sur l'Homme, les tiques s'accrochent fréquemment sur les jambes, puis se déplacent pour trouver la zone idéale, afin d'effectuer un repas sanguin. Ainsi, on retrouve plus fréquemment l'arthropode dans des zones où la peau est plus fine, mais également là où la peau va être la plus vascularisée (aine, aisselles, pubis, poplité, etc.).

De plus, les repas sont souvent longs, ce qui, d'une part, augmente le risque d'infection, mais d'autre part, favorise la dissémination de la bactérie, lorsqu'elles se nourrissent sur des animaux migrateurs par exemple (oiseaux, etc.) (11).

1.4.2 Interaction *Borrelia*-tique

La salive de la tique va lui permettre de pré-digérer les tissus de manière à rentrer de façon progressive l'hypostome dans l'hôte. Elle entraîne une irritation locale plus ou moins importante.

De plus, cette salive libère des substances anticoagulantes, qui freinent la vasoconstriction et la coagulation (laquelle empêcherait le repas sanguin) qui devraient naturellement se produire sur le site d'effraction. La salive contient également des substances protéiques, visant à empêcher toute réponse inflammatoire ou immunitaire de l'hôte.

Lors de la phase de gorgement (*figure 10*), la tique se contamine en bactéries via le sang de l'hôte, lesquelles migrent vers les glandes salivaires et s'y multiplient. Par la suite, la tique infeste un hôte en agents pathogènes avec sa salive, le système immunitaire étant localement inactivé, la bactérie peut se multiplier dans l'hôte (8).

Le passage de *Borrelia burgdorferi sensu lato* à partir d'un hôte infecté vers un autre (rongeurs et oiseaux le plus souvent) est le facteur principal permettant de perpétuer le cycle enzootique de la bactérie. Une larve d'*Ixodes* non infectée va émettre des stimuli chimiotactiques à travers sa salive dans le tissu cutané de l'hôte, permettant la migration des spirochètes vers le site de fixation de la tique, puis leur entrée dans l'hypostome. Les bactéries arrivent progressivement dans le tube digestif de la tique où elles sont détectables en 24 heures. Afin d'éviter leur dégradation par les enzymes digestives, les spirochètes induisent la sur-expression de protéines antigéniques (OspA notamment), elles-mêmes étant reconnues par le récepteur TROSPA (Tick receptor for OspA) du tube digestif de la tique. Cette interaction favorise la colonisation de la tique par la bactérie et sa tolérance par le système immunitaire de l'acarien. Les agrégats de spirochètes observés dans le tube digestif de tiques sont également dus à la fixation de la protéine OspA à elle-même (12).

Le sang ingéré lors du repas sanguin est le principal apport énergétique (en glucose) pour les bactéries installées. Plusieurs cycles de multiplication du spirochète vont avoir lieu, grâce à cet apport énergétique. Une fois cette source épuisée, la bactérie utilise le glycérol produit par la tique, afin d'effectuer plusieurs cycles de glycolyse. Cette source est notamment utilisée lors de l'hiver, quand les tiques sont en diapause.



Figure 10 : Repas sanguin d'une tique (extrait du site Ameli)

1.5 Environnement et saisonnalité

La recherche de différents hôtes permet de distinguer un cycle de transmission saisonnier de la Borréliose de Lyme. Ce cycle est différent entre l'Amérique du Nord et l'Europe. Aux Etats-Unis, les nymphes d'*Ixodes scapularis* sont actives lors du printemps et de l'été, tandis que les adultes sont plutôt actifs pendant l'hiver. En revanche, en Europe Centrale, dans le Nord de l'Angleterre et en Ecosse, les nymphes et les adultes d'*Ixodes ricinus* sont synchrones et actifs sur une période plus longue, avec deux pics d'activité au printemps et en automne. Une tique à jeun peut entrer en diapause et redevenir active à la mi-saison ou à l'année suivante, tandis qu'une tique gorgée entre en phase de développement (13).

En effet, grâce au phénomène de diapause, les tiques à jeun ralentissent leur développement et vont attendre la mi-saison suivante pour redevenir actives. Une fois gorgées, elles entrent nécessairement en développement. La durée de vie des tiques varie de 2 à 4 ans, en fonction de tous ces facteurs saisonniers (1).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Les tiques *Ixodes ricinus* sont fortement retrouvées dans les forêts et dans les zones à forte végétation : les tapis de feuilles, les moyennes et hautes herbes, les pâturages, etc (8).

On peut en trouver à toutes les périodes de l'année dans les climats tempérés. Néanmoins, plusieurs conditions restent nécessaires à leur mode de vie :

- La température : les tiques *Ixodes ricinus* sont actives à des températures situées entre 7 et 25 degrés. En dessous de ces températures, la tique entre dans une phase de latence appelée « diapause », où son métabolisme se ralentit ; la tique peut néanmoins survivre à des températures extrêmes : -20° à +41° (14).
- L'humidité : le cycle de vie d'une tique nécessite un degré d'humidité important, d'au moins 80 à 85%.

Ces deux conditions sont couvertes sur une période allant du printemps à l'automne, on peut observer un ralentissement au plus fort de l'été dans les régions les plus chaudes (8).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Ci-dessous un extrait d'une étude du CDC (Center for Disease Control), indiquant le nombre de cas selon les différents mois, reflétant cette périodicité (*figure 11*) (1).

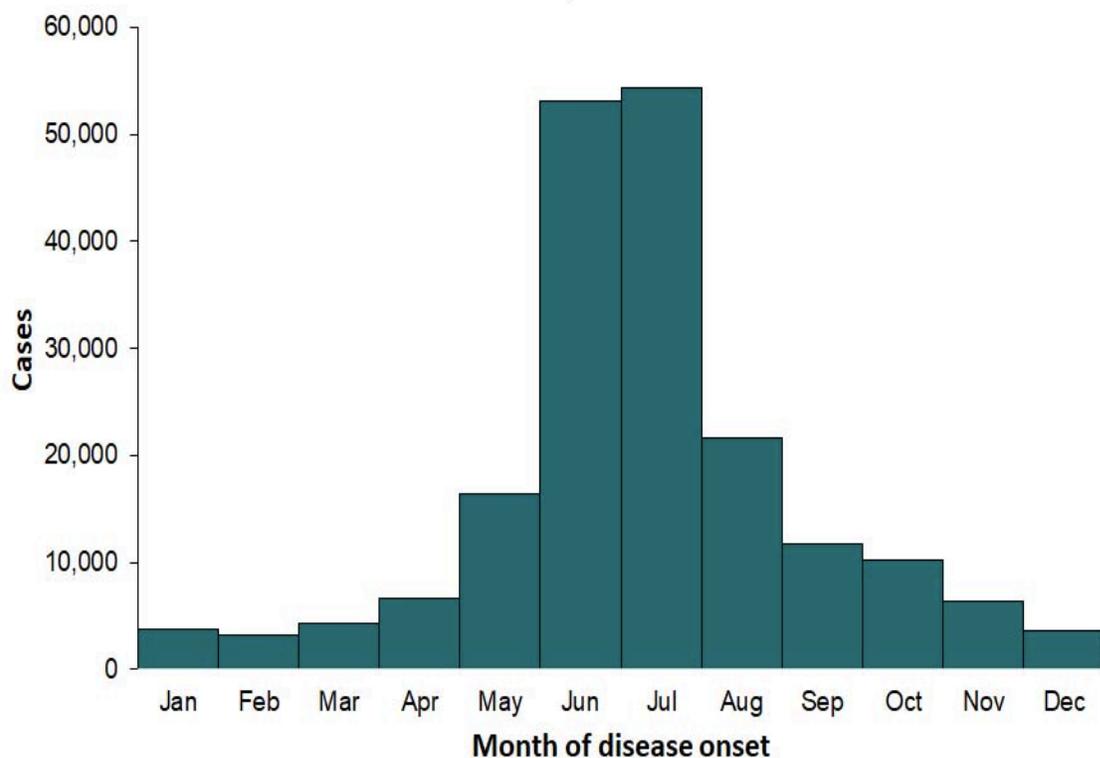


Figure 11 : Cas confirmés de Lyme aux Etats-Unis selon les mois de 2001 à 2017

L'altitude est également un facteur déterminant, les tiques ne sont présentes qu'à une altitude inférieure à 1500 mètres, par rapport au niveau de la mer.

1.6 Infections transmises par *Ixodes ricinus*

Parmi les principales infections transmises par *Ixodes ricinus*, on distingue :

Des infections bactériennes :

- La Borréliose de Lyme : *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*.
- L'Ehrlichiose ou Anaplasmosse humaine : *Anaplasma phagocytophilum*.
- La Rickettsiose : *Rickettsia helvetica*.
- La Tularémie : *Francisella tularensis*.
- La fièvre Q : *Coxiella burnetii*.
- La maladie des griffes du chat : *Bartonella henselae*.

Des infections parasitaires :

- La Babésiose : *Babesia divergens* et *B. microti*.

Ainsi que des infections virales :

- L'Encéphalite à tiques : *TBE virus (Tick-borne encephalitis virus)*.

Les tiques pouvant transmettre une multitude d'agents pathogènes, les patients peuvent ainsi souffrir de co-infections.

Partie II

La Borréliose de Lyme

2 La Borréliose de Lyme

2.1 Historique

Les premières descriptions cliniques compatibles avec la Borréliose furent observées, en Europe, en 1883, par Buchwald. Il a décrit des manifestations cliniques au niveau de la peau, telles que des acrodermatites chroniques atrophiantes. Moins de 40 ans plus tard, dans les années 1910, Afzelius, en Suède, décrit des lésions dermatologiques consécutives à certaines piqûres de tique, compatibles avec l'*erythema migrans*.

En 1922, Garin & Bujadoux décrivent « *une paralysie plus ou moins grave, parfois mortelle, consécutive à la morsure de tiques* », des manifestations neurologiques consécutives aux piqûres sont alors connues. L'étiologie bactérienne est suggérée dans les années 1950, par Hollström, qui remarque l'efficacité de la pénicilline sur la pathologie (15).

En 1975, dans le comté de Lyme (Connecticut, États-Unis), surviennent plus d'une cinquantaine de cas d'arthrites inflammatoires, touchant principalement des enfants de communautés rurales. Cette épidémie a donné lieu à la première description de cas d'arthrites de Lyme. C'est à ce moment que l'on décrit la composante saisonnière de la pathologie, avec des pics pendant la période estivale de cas proches géographiquement et, la notion de piqûre de tique associée à des atteintes cutanées. Ces manifestations cliniques furent en effet reconnues comme une entité clinique à part entière, par une équipe de l'Université de Yale, en 1977 (16).

Burgdorfer entreprend alors des études épidémiologiques et en 1982, il met en évidence des bactéries à gram négatif et de forme hélicoïdale dans le tube digestif et la salive des *Ixodes scapularis* (tique vectrice de la pathologie et déjà identifiée aux États- Unis) (17).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Ces spirochètes réagissaient avec le sérum de patients ayant eu la maladie de Lyme dans des tests immunologiques. Le spirochète fut isolé peu de temps après par Steere, en 1983, à partir du sang, de biopsies cutanées et de liquide céphalo-rachidien de patients présentant un *erythema migrans*. Les analyses génomiques réalisées par la suite ont permis la description d'une nouvelle espèce au sein du genre *Borrelia*, dénommée *Borrelia burgdorferi*, d'après le nom de son co-découvreur (figure 12) (9).

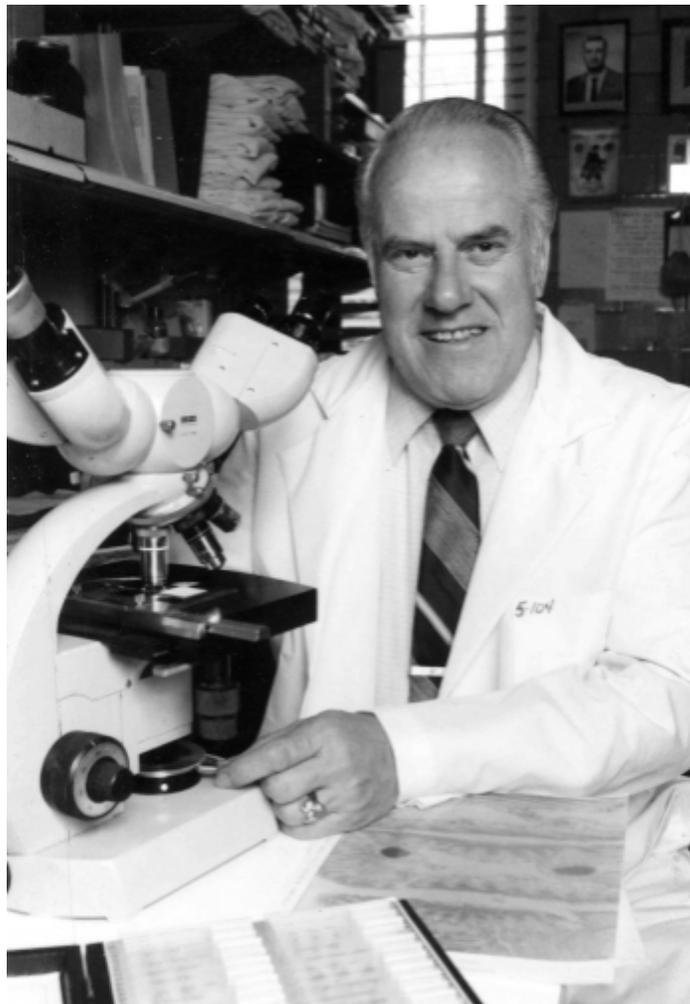


Figure 12 : Willy Burgdorfer (d'après <https://irp.nih.gov/>)

2.2 Epidémiologie

La Borréliose de Lyme est une zoonose, car elle est transmissible naturellement entre les animaux vertébrés et l'Homme et car l'infection est maintenue dans des réservoirs animaux. L'Homme est un hôte accidentel et constitue un cul-de-sac épidémiologique. On parle plus précisément d'une métazoonose, car la transmission de la bactérie d'un hôte à un autre se fait strictement par un vecteur invertébré, une tique du genre *Ixodes*. La faune sauvage, qui héberge la bactérie, ne semble pas montrer de signes cliniques traduisant l'infection. Cependant, les animaux domestiques, qui ne sont pas des hôtes habituels pour le spirochète, peuvent développer des symptômes semblables à ceux rencontrés chez l'Homme (18).

2.2.1 Aux Etats-Unis

La transmission de la maladie de Lyme se limite à l'hémisphère Nord et sa distribution géographique dans le monde correspond fortement à la distribution géographique des tiques vectrices du genre *Ixodes*.

La maladie de Lyme est la maladie à transmission vectorielle la plus fréquemment signalée aux États-Unis. En 2015, il s'agissait de la sixième maladie à déclaration obligatoire (MADO), à l'échelle nationale (*figure 9*) (19).

Les maladies à déclaration obligatoire sont des maladies qui, de par leur caractère potentiellement endémique, font l'objet d'une déclaration et d'une transmission obligatoire de toutes les données individuelles aux autorités sanitaires, ceci afin d'en surveiller l'évolution et de prendre toutes les mesures nécessaires à leur endiguement.

En 2009, elle a été la plus fréquente des MADO aux Etats-Unis. La figure 13 ci-après traduit la dynamique de cette pathologie.

L'incidence annuelle de la maladie de Lyme est de 86,4 pour 100 000 habitants en 2016 aux Etats-Unis.

Le Nord-Est (du Maine au Maryland) et le Centre-Nord (Wisconsin et Minnesota) sont les deux grandes régions d'endémies aux Etats-Unis. Les conditions climatiques humides et tempérées, ainsi que les combinaisons d'habitats (forêts et clairières) sont très favorables à la fois aux populations de tiques et de réservoirs (cervidés et rongeurs principalement).

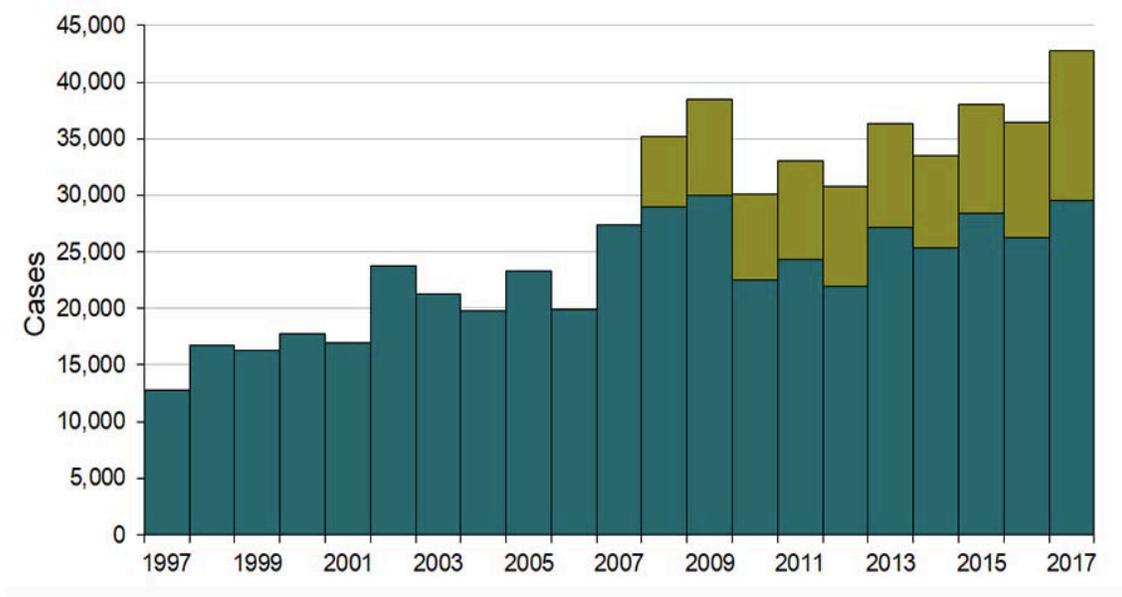


Figure 13 : Nombre de cas de Lyme confirmés et probables aux Etats-Unis (d'après le CDC)

Il existe des différences épidémiologiques très importantes entre les continents Américains et Européens. D'un point de vue géographique, il existe également une grande hétérogénéité dans la prévalence de l'infection à l'intérieur d'une même zone géographique. On parle ainsi d'une distribution focale de la maladie de Lyme.

En Amérique, la maladie évolue de façon endémique dans certaines régions tempérées des Etats-Unis et du Canada. L'espèce de tique responsable de la transmission dans ces régions est *Ixodes scapularis*.

2.2.2 En Europe

Il s'agit également de la maladie vectorielle la plus fréquente en Europe. Sur le vieux continent, la maladie est transmise par *Ixodes ricinus*. La distribution géographique est très large en Europe continentale, avec une fréquence particulièrement élevée dans le Sud de la Scandinavie, en Suède, aux Pays-Bas, en Allemagne et dans les Pays de l'Est (20). En Afrique du Nord et au Proche-Orient, il existe des populations d'*Ixodes*, mais aucun cas humain de Borréliose n'a jamais été décrit à ce jour (21).

L'incidence annuelle de la maladie de Lyme a été estimée à 130 pour 100 000 habitants en 2010, dans les zones d'endémies (par exemple, la Slovénie). En Europe, la distribution des espèces génétiques de *Borrelia burgdorferi* est très hétérogène, ce qui explique, en partie, les différences entre les taux d'incidence et les présentations cliniques de la maladie, selon les différents pays. De plus, l'incidence de la Borréliose de Lyme sur ce continent est influencée par des facteurs géographiques, environnementaux et climatiques. Une expansion géographique a été observée sur le continent européen ces dernières années, ce qui coïncide avec des changements dans les comportements humains (22).

Le nombre de cas varie selon les sources, car il n'y pas de système standardisé et centralisé de surveillance. Il est ainsi difficile de comparer les données entre les différents pays européens, par manque d'uniformité relative à ces sources (surveillance laboratoire, études d'incidence et de séroprévalence, hétérogénéité dans la définition des cas cliniques et biologiques) (23).

L'hétérogénéité constatée entre les systèmes de surveillance en Europe complique ainsi la comparaison directe de l'incidence et des tendances entre pays. La Borréliose de Lyme est une maladie à déclaration obligatoire dans certains pays (22). Dans les pays sans notification obligatoire, des estimations qualifiées sont calculées sur la base d'études épidémiologiques ou d'estimations de l'incidence provenant de pays voisins comparables.

La sous-déclaration et la sur-déclaration, ainsi que les différences dans les définitions de cas, les difficultés de diagnostic et les différentes méthodes de laboratoire, sont des problèmes reconnus pour le diagnostic et la surveillance de la Borréliose de Lyme.

Pour faciliter une meilleure évaluation des tendances temporelles et géographiques de l'incidence de la Borréliose de Lyme en Europe, il semble nécessaire de mettre en place une surveillance plus normalisée et des procédures de notification de la maladie. La priorité devrait être donnée à la normalisation des indicateurs clés qui font l'objet d'une surveillance entre les pays de l'Union Européenne.

Une étude récente a montré que la surveillance de la neuroborréliose dans l'Union Européenne semble être le scénario le plus réalisable et le plus utile, car cette manifestation clinique est parmi les plus graves et les plus fréquentes. Il semble que la mise en œuvre d'une définition européenne normalisée de cas soit réalisable d'un point de vue opérationnel. Néanmoins, un consensus sur une définition normalisée de cas est nécessaire entre les pays européens, éventuellement avec un certain niveau de confiance pour les classifications de cas, par exemple (24). La surveillance de la neuroborréliose permettrait une évaluation plus précise des tendances temporelles et géographiques, ainsi que des caractéristiques épidémiologiques et de la morbidité de la pathologie.

2.2.3 En France

D'après les données de l'InVS en France Métropolitaine sur la période 2009-2015 : les incidences fluctuaient autour d'une moyenne de 46 cas pour 100 000 habitants. Ce taux est passé en 2016, à 84 cas/100 000, alors qu'il était de 51 cas/100 000, en 2015.

Il est également important de souligner une grande disparité régionale. Des incidences élevées ont été estimées dans l'Est et le Centre par exemple (>100 cas/100 000 habitants), alors que moins de 50 cas/100 000 habitants sont rapportés à l'Ouest et au Sud Méditerranéen (25).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

La Borréliose de Lyme est surveillée actuellement par deux outils : le Réseau Sentinelles et le Centre National de Référence des *Borrelia* (26).

La Borréliose de Lyme, en France, n'est pas une maladie à déclaration obligatoire, ce qui complique considérablement sa surveillance. À l'inverse de certains pays, comme les Etats-Unis, où l'évaluation de l'incidence est beaucoup plus précise.

2.2.3.1 Le Réseau Sentinelles

Ce réseau de recherche et de veille en soins de premiers recours est documenté par des médecins généralistes, en France métropolitaine. Il surveille la Borréliose de Lyme depuis 2009 et réalise principalement des études d'incidence.

En ce qui concerne la Borréliose de Lyme, le rapport de cas est effectué sur la base d'une définition précise d'un cas.

Celui-ci est défini par la présence d'un érythème migrant (diagnostic clinique) ou d'une manifestation neurologique, articulaire, cutanée ou cardiaque évocatrice de la Borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Un protocole de validation des cas est mis en place par la suite. Ainsi, pour être validés, les cas déclarés par les médecins du Réseau Sentinelles doivent correspondre à l'une de ces situations :

- Présence d'un érythème migrant (EM) = diagnostic clinique.
- Manifestation articulaire, cutanée (hors EM) ou cardiaque évocatrice de la Borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA et confirmée par immuno-empreinte.
- Manifestation neurologique évocatrice de la Borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA, confirmée par immuno-empreinte et une ponction lombaire avec recherche d'anticorps positive dans le liquide céphalo-rachidien (27).

Les derniers résultats de la surveillance annuelle de la Borréliose de Lyme, entre janvier et décembre 2017, ont mis en évidence 204 cas.

Parmi ces 204 cas validés, on recense :

- 197 érythèmes migrants (96,6%).
- 7 formes disséminées (3,4%).

Le taux d'incidence annuel estimé est de 69 cas / 100 000 habitants (IC95% : 58 - 80).

L'incidence annuelle est estimée à 44 679 cas (IC95% : 37 540 - 51 818).

Le tableau suivant (*figure 14*), montre l'évolution de l'incidence de la maladie, entre 2012 et 2017.

Année	Nombre de cas estimés	Taux pour 100 000
2012	27 817	44
2013	35 322	55
2014	26 146	41
2015	33 202	51
2016	54 404	84
2017	44 679	69

Figure 14 : Tableau indiquant le nombre de cas estimés pour 100 000 habitants en France métropolitaine (2009-2017)

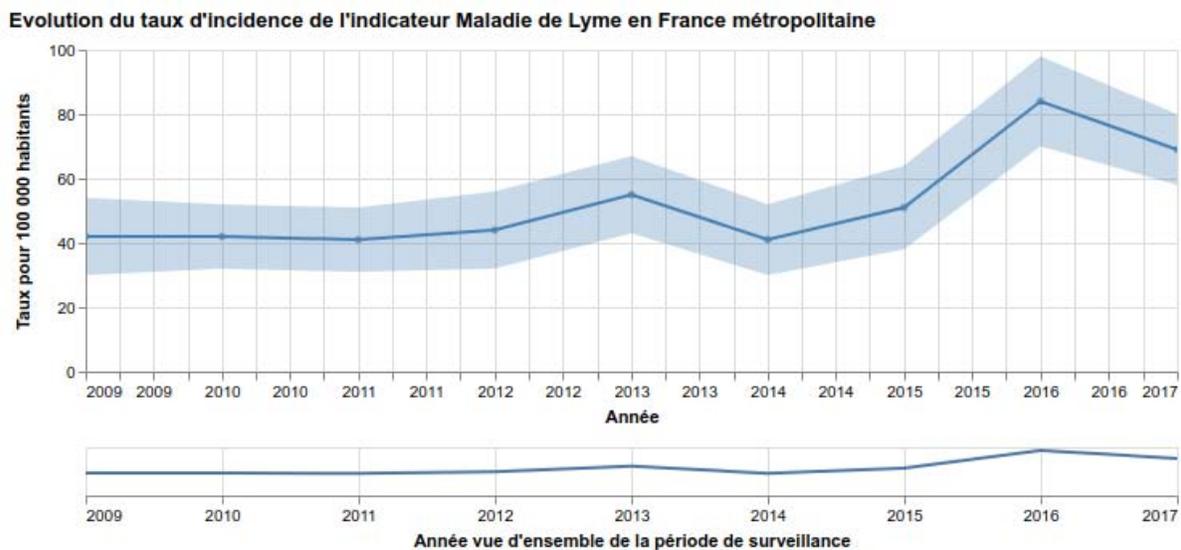


Figure 15 : Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Maladie de Lyme en France métropolitaine

La *figure 15* représente l'évolution du taux d'incidence annuel pour 100 000 habitants, durant la période de surveillance. La zone de couleur pâle entourant chaque ligne représente l'intervalle de confiance à 95% de l'estimation du taux d'incidence.

Ce bilan annuel 2017 du Réseau Sentinelles témoigne du grand contraste inter-régional quant aux cas de Lyme (*figures 16 et 17*).

Le taux d'incidence est très élevé dans le centre de la France et tout particulièrement dans le Limousin, important dans l'Est, mais beaucoup plus faible sur le pourtour méditerranéen, le Nord ou l'Île de France. Aucun cas n'a été rapporté en Aquitaine ni en Languedoc-Roussillon (*figures 16 et 17*).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

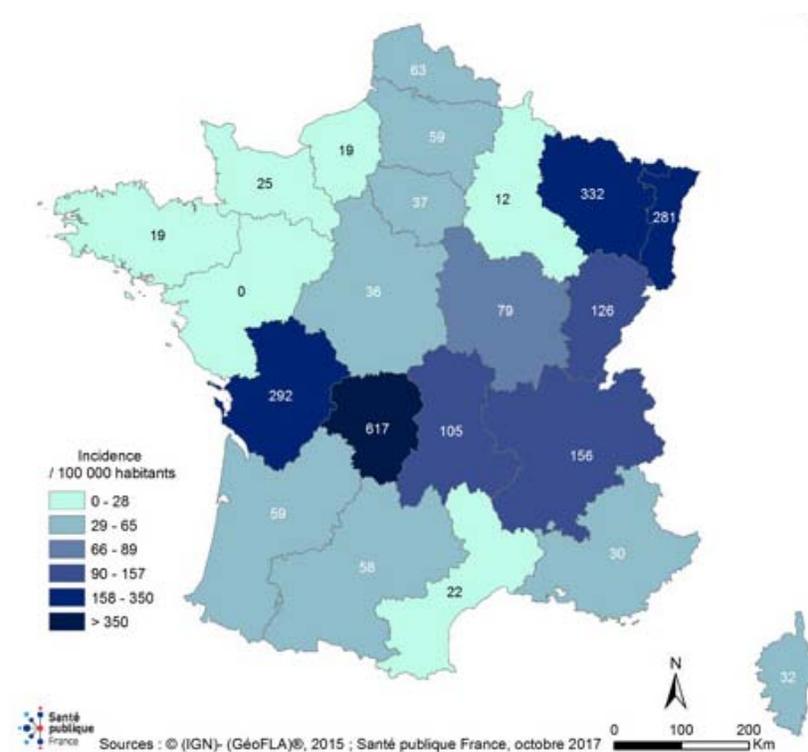


Figure 16 : Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la Borréliose de Lyme par région en France métropolitaine 2016 (Réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire.

Les taux d'incidence annuels moyens par région ont été comparés pour deux périodes, 2009-2011 et 2012-2015. Il n'y a pas de différence significative des taux d'incidence annuels moyens entre les deux périodes.

En 2016, une augmentation d'incidence a été observée dans plusieurs régions (Rhône-Alpes, Poitou-Charentes, Lorraine, Limousin, Bourgogne, Auvergne, Alsace).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Région	Taux d'incidence pour 100 000 habitants et IC95%
1 Alsace	217 [118 ; 316]
2 Aquitaine	0 *
3 Auvergne	160 [91 ; 229]
4 Basse-Normandie	23 [0 ; 54]
5 Bourgogne	58 [7 ; 109]
6 Bretagne	22 [0 ; 47]
7 Centre	47 [19 ; 75]
8 Champagne-Ardenne	36 [0 ; 77]
9 Corse	23 [0 ; 49]
10 Franche-Comté	113 [43 ; 183]
11 Haute-Normandie	66 [0 ; 133]
12 Languedoc-Roussillon	0 *
13 Limousin	417 [189 ; 645]
14 Lorraine	189 [85 ; 293]
15 Midi-Pyrénées	93 [31 ; 155]
16 Nord-Pas-de-Calais	14 [0 ; 34]
17 Pays de la Loire	44 [4 ; 84]
18 Picardie	33 [0 ; 71]
19 Poitou-Charentes	119 [0 ; 290]
20 Provence-Alpes-Côte-D'azur	31 [0 ; 62]
21 Ile-de-France	30 [11 ; 49]
22 Rhône-Alpes	167 [125 ; 209]
France métropolitaine	69 [58 ; 80]

Figure 17 : Taux d'incidence annuels régionaux estimés des cas de Borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine en 2017

La proportion de cas varie fortement en fonction de l'âge, 23 % des cas ont eu lieu chez des sujets âgés de 60 à 69 ans, 15 % des cas chez des sujets âgés de 40 à 59 ans et 13 % dans la tranche 70-79 ans (Figure 18). La notion de piqûre préalable à l'installation de symptômes cliniques est retrouvée dans la majorité des cas, ainsi que l'érythème migrant aigu (Figure 19 et 20).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Classe d'âge (ans)	Effectif	Proportion (%)
< 5	9	4,4
5 – 9	11	5,4
10 – 14	5	2,5
15 – 19	4	2,0
20 – 29	10	4,9
30 – 39	17	8,4
40 – 49	31	15,3
50 – 59	31	15,3
60 – 69	48	23,6
70 – 79	28	13,8
≥ 80	9	4,4
Total	203	100,0

Figure 18 : Distribution des cas selon les tranches d'âge (Réseau Sentinelles 2017)

Notion de piqûre par une tique	Effectif	Proportion (%)
Oui	120	66,3
Non	61	33,7
Total	181	100

Figure 19 : Distribution des cas selon l'existence d'une piqûre de tique avant les symptômes cliniques rapportés (Réseau Sentinelle 2017)

Type de manifestation	Effectif	Proportion (%)
Erythème migrant	197	96,6
Erythème migrant ≥ 5 cm	155	78,7
Manifestations disséminées	7	3,4
Total	204	100

Figure 20 : Distribution des cas selon l'existence d'un érythème migrant ou de manifestations disséminées précoces ou tardives (Réseau Sentinelle 2017)

2.2.3.2 Le Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia*

Ce centre a été créé en 2002, anciennement basé à l'institut Pasteur-Paris, il est aujourd'hui localisé à Strasbourg.

Il contribue à la surveillance épidémiologique et participe aux réseaux de surveillance internationaux, en collaboration avec les autres structures impliquées, dont l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS).

Il prend également part à l'alerte sanitaire en signalant, dans les meilleurs délais, tout événement inhabituel à l'InVS (28).

Enfin, il apporte une expertise microbiologique à plusieurs niveaux :

- Développement et diffusion des méthodes, notamment moléculaires, de diagnostic (en particulier le diagnostic des différentes formes de la Borréliose de Lyme).
- Amélioration et développement des techniques de typage phénotypique et génotypique des *Borrelia* (surtout *B. burgdorferi sensu lato*).
- Aide et expertise aux laboratoires de biologie médicale.
- Concours avec les autres structures spécialisées (entomologie, santé animale...), afin de caractériser et de définir l'environnement des *Borrelia*.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Le CNR permet ainsi une approche très complète et joue un rôle fondamental dans la surveillance de cette pathologie.

La Borréliose de Lyme est aujourd'hui classée comme une maladie émergente. Selon la Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (CP-MIE), « *Une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux – ou présumé infectieux – inattendu en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie, touchant l'Homme, l'animal ou les deux (Ministère de la Recherche, 2006) ».*

Il peut s'agir :

- D'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée.
- D'une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné.

L'émergence de la Borréliose de Lyme peut résulter d'une modification qualitative ou quantitative des caractéristiques de l'agent infectieux, de la population touchée ou de son environnement.

2.3 Caractéristiques Cliniques

La Borréliose de Lyme évolue habituellement en trois stades : le stade I ou la phase précoce localisée, le stade II ou la phase précoce disséminée et le stade III ou phase tardive. Une éruption cutanée, dénommée *erythema chronicum migrans*, est caractéristique du stade I et coïncide avec le point de fixation de la tique infectée sur la peau. Le stade II correspond à la dissémination de *Borrelia burgdorferi sensu lato* vers divers organes, ce qui donne lieu à des manifestations précoces de la maladie, associées

ou non à un syndrome fébrile (quelques jours à quelques semaines après la piqûre de la tique). Le stade III se caractérise par une chronicité progressive et plus ou moins irréversible, qui peut être atteinte en quelques semaines à quelques mois après l'infection. Ces manifestations incluent des troubles neurologiques, musculo-squelettiques et cardiaques (29).

2.3.1 La phase précoce localisée (Stade 1)

Le premier signe à apparaître est l'*erythema chronicum migrans* (figure 21). Cette lésion cutanée est le marqueur le plus fréquent dans la Borréliose de Lyme. Il est très spécifique de la pathologie et présent dans 60 à 80 % des cas. C'est un signe dit pathognomonique de la Borréliose de Lyme, c'est-à-dire qu'il peut permettre, à lui seul, de poser le diagnostic, si les lésions sont typiques.



Figure 21 : Erythème migrant (www.infectiologie.com)

Il débute par une lésion maculo-papuleuse érythémateuse, dont le centre est le lieu de la piqûre. L'érythème s'étend alors de manière centrifuge, pour former une lésion pouvant atteindre plusieurs dizaines de centimètres de diamètre. La macule n'est normalement pas prurigineuse, elle est petite et rouge, puis s'éclaircit en son centre pour donner une lésion annulaire. La période d'incubation de cet érythème peut varier de quelques jours à un mois, avec une moyenne de dix jours (30).

Cette lésion annulaire peut s'accompagner de brûlures ou de démangeaisons. La vitesse d'extension varie selon l'individu et la piqûre. Cette lésion annulaire inflammatoire traduit le front de migration des *Borrelia* sur la peau.

La lésion évolue favorablement sans traitement, mais la disparition complète de celle-ci peut prendre plusieurs mois, alors qu'elle a lieu en quelques jours sous antibiothérapie adaptée.

Il est important de remarquer que sans traitement antibiotique rapide, la lésion peut laisser une pigmentation.

Chez l'adulte, on le retrouve majoritairement au niveau des membres inférieurs ou du tronc (surtout sur les zones où les habits serrent et au niveau des plis cutanés).

Chez l'enfant, cet érythème migrant se retrouve fréquemment dans les parties hautes, comme la face ou le cou. Près d'un cinquième des piqûres chez l'enfant se retrouve au niveau des oreilles.

Néanmoins, dans de rares cas (20 à 30%), on peut ne pas observer d'érythème migrant, mais avoir des signes moins spécifiques, comme un état grippal, des somnolences, des céphalées, des arthralgies ou encore des signes digestifs.

Enfin, même si elle reste très rare, la dissémination hématogène précoce des *Borrelia* dans la peau peut se manifester par la présence de lésions multiples d'érythème migrant, mais ce phénomène est peu fréquent en Europe (29).

2.3.2 La phase précoce disséminée (Stade 2)

Cette phase peut survenir si l'érythème migrant est passé inaperçu, ou s'il n'a pas été correctement traité. À ce stade, les manifestations cliniques sont essentiellement de nature cutanée, rhumatismale ou neurologique ou plus rarement des manifestations oculaires.

2.3.2.1 Le Lymphocytome borrélien (LB)

Ce lymphocytome apparaît généralement dans les deux mois qui suivent la piqûre, mais peut également être observé bien plus longtemps après (jusqu'à dix mois). Il s'agit d'un nodule cutané violacé ou rouge bleuté, retrouvé chez l'enfant au niveau du lobe de l'oreille (*figure 22*). Il est plus rare chez l'adulte, où il peut être localisé au niveau des mamelons ou du scrotum. C'est une manifestation subaiguë de la phase de dissémination précoce, qui peut s'accompagner de douleurs, de démangeaisons et de symptômes systémiques.

Il s'agit d'une réaction immunologique vis-à-vis du stimulus antigénique engendré par la présence de *Borrelia burgdorferi* dans la peau. Le lymphocytome borrélien peut perdurer plusieurs années ou donner lieu à des récurrences, mais il disparaît rapidement sous antibiothérapie. Cette lésion n'a été observée qu'en Europe à ce jour et ne serait donc pas induite par *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, seule espèce génomique pathogène en Amérique (29).



Figure 22 : Lymphocytome Borrélien (www.infectiologie.com)

2.3.2.2 Les formes neurologiques

Elles sont consécutives à la dissémination des *Borrelia* dans le système nerveux central et/ou périphérique. Elles sont plus fréquentes dans les régions européennes et donnent lieu à différents tableaux cliniques.

On peut ainsi retrouver des méningites lymphocytaires, caractérisées par des céphalées sans raideur méningée, des névrites crâniennes, ou encore des méningo-radiculites sensitives (responsables de paralysies faciales, lorsque l'atteinte neurologique concerne le territoire du nerf facial). Il est à préciser que 90 % des paralysies faciales estivales, chez l'enfant, sont dues à une Borréliose de Lyme (*figure 23*).



Figure 23 : Neuroborréliose précoce (Pr Alain Gervaix, Université de médecine de Genève)

Les signes sont parfois plus généraux, ces formes neurologiques s'accompagnent alors d'asthénie, de troubles du sommeil, de la mémoire ou de la concentration, ainsi que de possibles états dépressifs. La période d'incubation est d'environ sept semaines chez l'adulte, quatre semaines chez l'enfant, bien que plus rare.

Les névrites conduisent à une forte douleur et une hyperesthésie cutanée, lesquelles induisent chez environ un tiers des patients, un état agité, anxieux, déprimé, voire un comportement agressif. La dissémination rétrograde, le long des nerfs périphériques, conduit au stade II de la maladie ce qui donne lieu à une encéphalite. La neuroborréliose européenne n'est pas toujours précédée d'*erythema migrans* (29).

2.3.2.3 Les troubles cardiaques

Ils sont majoritairement liés à des troubles de la conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire.

Ces troubles sont souvent associés aux autres manifestations cutanées ou articulaires de la Borréliose de Lyme et peuvent être reconnus par des malaises, syncopes ou encore des difficultés respiratoires (29).

2.3.2.4 Les manifestations articulaires

Elles sont plus fréquentes aux États-Unis qu'en Europe. Aux États-Unis, le stade II de la maladie de Lyme se manifeste principalement par des arthrites, chez 60% des personnes infectées. Elles sont caractérisées par une réaction inflammatoire, mono ou oligoarticulaire. L'apparition est souvent rapide et violente. Elle implique préférentiellement les grosses articulations comme le genou, puis le coude et la cheville. Ces atteintes peuvent être migratrices.

L'évolution se fait par poussées brèves et intenses. L'articulation touchée est alors rouge, chaude, œdémateuse et douloureuse. Entre ces poussées, surviennent des phases de rémission, plus ou moins longues. L'arthrite persiste chez 10% des patients, malgré l'éradication de la bactérie par un traitement antibiotique adapté. Les espèces génomiques présentes en Europe provoquent plus rarement des arthrites (29).

2.3.2.5 Les manifestations ophtalmologiques

La Borréliose de Lyme peut également toucher l'œil. Ces atteintes ophtalmologiques semblent néanmoins très peu fréquentes (1% des formes disséminées). Les signes cliniques peuvent se traduire par des douleurs oculaires, une baisse d'acuité visuelle, des troubles de l'accommodation ou encore une diplopie. Les manifestations tardives sont l'uvéite et la neuropathie optique.

2.3.3 La phase tardive disséminée (Stade 3)

Cette phase est également appelée la phase chronique. Elle survient 6 mois après l'apparition des premiers symptômes (voire plus longtemps selon les cas).

Elle peut se traduire par des manifestations de nature cutanée, articulaire, neurologique, cardiaque, psychiatrique et ophtalmologique.

2.3.3.1 L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Il s'agit de l'atteinte cutanée tardive, survenant plusieurs mois ou années après la piqûre, elle se déroule en deux phases.

Elle ne survient que très rarement chez l'enfant, majoritairement chez les patients de plus de 50 ans.

La phase initiale inflammatoire se traduit par l'apparition de plaques érythémateuses infiltrées de couleur violacée, œdémateuses et hyperpigmentées.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Ces lésions apparaissent progressivement et sont principalement localisées au niveau des membres inférieurs et sur la partie du corps où l'érythème migrant s'est développé.

Si cette acrodermatite n'est pas traitée, elle devient chronique et irréversible. Cette phase est alors atrophique (comme son nom l'indique), caractérisée par une peau affinée « *en papier de cigarette* », associée à une vasodilatation laissant apparaître le réseau veineux sous-jacent (*figure 24*).

Une fois arrivée au stade tardif, l'atrophie est définitive et les traitements antibiotiques ne peuvent généralement que retarder ou stopper l'évolution.

Toutes les espèces de *B. burgdorferi sensu lato* peuvent causer une ACA, mais la plus incriminée dans cette forme tardive est *B. afzelii* (29).



Figure 24 : Acrodermatite chronique atrophique (D'après le journal International de Médecine)

2.3.3.2 Les complications neurologiques : la neuroborréliose chronique

Cette atteinte demeure assez rare, que le sujet soit traité ou non. Dans le cas d'une neuroborréliose chronique, on observera des atteintes du système nerveux central, telles que des encéphalomyélites chroniques (ataxie, parésie des nerfs crâniens...), des encéphalites, des hydrocéphalies chroniques ou encore des vascularites cérébrales ; ainsi que des atteintes du système nerveux périphérique comme des polyneuropathies sensitives axonales (29).

2.3.3.3 Les complications rhumatologiques ou arthrite de Lyme chronique

En Europe, les manifestations articulaires sont rares, même chez un sujet non traité et peuvent mettre des années avant d'apparaître. Aux Etats-Unis, leur incidence est beaucoup plus importante. Cette disparité s'explique par les espèces de borrélioses qui ne sont pas les mêmes qu'en Europe.

Lors de la phase tardive, ces arthrites sont désormais récurrentes et chroniques (29).

2.4 Diagnostic

Le diagnostic de la Borréliose de Lyme repose sur un large éventail d'arguments, à la fois épidémiologiques (notion de piqûre de tique, taux d'infestation des tiques dans la région, saison), cliniques (cutanés, neurologiques et articulaires) et biologiques permettant d'étayer une suspicion de la maladie. La démarche diagnostique clinique doit être

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

méthodique et exhaustive, car il s'agit d'une maladie systémique. On doit ainsi rechercher toutes les atteintes objectives possibles rapportées dans la Borréliose (23).

Les recommandations actuelles sur la démarche diagnostique de la borréliose de Lyme datent de la 16^e Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, en décembre 2006 (31).

2.4.1 Diagnostic direct

Le diagnostic direct peut se faire à travers :

- Un examen direct du prélèvement biologique.
- La mise en culture (LCR, liquide synovial et plasma, biopsies). Cette méthode comporte quelques contraintes, car en raison du temps de génération des *Borrelia* (7 à 20 heures), le délai de positivité des cultures est long (de l'ordre de 10 à 20 jours). Et malgré sa faible valeur prédictive négative, la culture est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des formes cutanées. Sa sensibilité varie entre 50 et 80 %.
- Les recherches génomiques sont basées sur l'amplification génique, *in vitro*, par PCR, sur les mêmes prélèvements que la culture. La mise en pratique de ces techniques moléculaires, pour le diagnostic direct, est délicate et reste réservée aux laboratoires spécialisés. En général, la sensibilité des méthodes de PCR est similaire à celle de la culture pour les biopsies cutanées d'EM.

En pratique, on associe la culture et l'analyse génomique afin d'augmenter la sensibilité de la recherche directe (31).

2.4.2 Diagnostic indirect

La sérologie est le principal outil de diagnostic. Elle s'effectue souvent par la combinaison de deux techniques : ELISA puis immuno-empreinte (Western blot). Ces deux tests sont des techniques de diagnostic biologique indirect. Ils cherchent à souligner une réponse de l'organisme à une infection, par la détection sanguine d'anticorps spécifiques à cette infection (IgG et IgM).

La technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est un test immuno-enzymatique, elle constitue la première étape permettant de mettre en évidence des anticorps dirigés contre les antigènes de la bactérie. L'avantage de cette méthode est sa très bonne sensibilité. A l'inverse, sa spécificité est parfois insuffisante et donne lieu à des faux positifs.

Le test ELISA avec la technique en sandwich, permet de détecter les antigènes bactériens de manière directe. Le test ELISA indirect recherche les anticorps spécifiques de l'agent pathogène en question.

En cas de résultat positif ou douteux et afin d'exclure tout faux positif, une immuno-empreinte est réalisée en second lieu.

Cette technique identifie, avec une grande spécificité, les anticorps dirigés contre les différents antigènes des différentes espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (31).

Alliant sensibilité et spécificité, l'utilisation combinée de ces deux techniques sérologiques permet de tendre vers un diagnostic le plus fiable possible. La démarche diagnostique générale inclut, en première intention, une recherche des anticorps spécifiques par une technique ELISA. Si le résultat est négatif et en accord avec la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, il n'est pas nécessaire de le confirmer. Si le résultat du test ELISA

est positif ou douteux, il doit toujours faire l'objet d'un test de confirmation par immuno-empainte.

Cependant, l'utilisation des tests biologiques précédemment décrits est tributaire des signes cliniques observés. Le souvenir d'une piqûre de tique constitue d'ores et déjà le premier indice dans la recherche d'une Borréliose de Lyme, mais encore faut-il que le patient s'en soit aperçu afin que l'on fasse le rapprochement.

Lors du premier stade de la maladie, le diagnostic ne peut se poser que cliniquement, par la survenue de l'érythème migrant. Mais la difficulté repose sur le temps de séroconversion qui peut être supérieur à la durée d'apparition de cet érythème migrant. Ainsi, certains patients ne sont pas séropositifs lors de l'apparition de l'érythème migrant. Par ailleurs, une autre difficulté s'ajoute au diagnostic, 20 à 40% des patients ne développent pas cet érythème.

Lors du stade disséminé précoce, le diagnostic sérologique gagne en sensibilité (avoisinant les 80%) et des symptômes typiques de la maladie de Lyme, ainsi qu'un contexte d'exposition dans l'historique du patient, facilitent le diagnostic. Dans le stade chronique, la positivité sérologique est obligatoire afin de confirmer le diagnostic.

Ainsi, au stade cutané précoce de l'infection (érythème migrant), une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic. À l'inverse, surtout en cas de symptomatologie non spécifique, une sérologie positive n'indique pas nécessairement une infection évolutive, ni même, par suite de la persistance au long cours d'anticorps, la cause formelle de cette symptomatologie (32).

2.5 Traitement

La prévention primaire repose essentiellement sur le port de vêtements couvrants et protecteurs adaptés. Cette protection mécanique peut également être complétée par des répulsifs cutanés ou vestimentaires.

Dans le cas d'une piqûre de tique établie, la prévention secondaire passe par le retrait de la tique, cette méthode est la plus efficace. Cette extraction doit être faite aussi rapidement que possible à l'aide d'un tire-tique et la surveillance de la zone cutanée de la piqûre doit être maintenue pendant quatre semaines, afin de dépister la survenue d'un érythème migrant (33).

L'antibioprophylaxie systématique lors de piqûre n'est pas recommandée en Europe.

En cas de Borréliose de Lyme établie, le traitement va chercher à empêcher l'évolution vers une forme plus tardive de la maladie, ainsi qu'une éradication complète des symptômes. Pour ce faire, l'antibiothérapie s'attaque aux spirochètes présents au niveau des sites lésionnels.

Trois familles d'antibiotiques sont utilisées en clinique : les beta-lactamines, les cyclines et les macrolides (33).

Les informations qui suivent sont tirées du rapport de l'HAS publié en juin 2018 relatif aux recommandations actuellement en vigueur dans le traitement de la Borréliose de Lyme.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

		Antibiotique	Posologie	Durée
Adultes				
1 ^{re} ligne à privilégier	ou	Doxycycline	200 mg/j en 1 ou 2 prises	14 jours
		Amoxicilline	1 g x 3 par jour, toutes les 8 heures (soit 50 mg/kg, sans dépasser 4 g/j)	14 jours
2 ^e ligne si impossibilité de 1 ^{re} ligne		Azithromycine	1 000 mg le 1 ^{er} jour Puis 500 mg/j	7 jours
Enfants				
1 ^{re} ligne	< 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 heures* (sans dépasser 4 g/j)	14 jours
			>= 8 ans	
	>= 8 ans	ou	Amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 heures* (sans dépasser 4 g/j)	
2 ^e ligne		Azithromycine	20 mg/kg/j en une prise (sans dépasser 500 mg/prise)	7 jours
Femme enceinte ou allaitante				
1 ^{re} ligne		Amoxicilline	1 g x 3 par jour, toutes les 8 heures (soit 50 mg/kg, sans dépasser 4 g/j)	14 jours
2 ^e ligne (à partir du 2 ^e trimestre)		Azithromycine	1 000 mg le 1 ^{er} jour Puis 500 mg/j	7 jours

Figure 25 : Tableau recommandé en cas d'érythème migrant isolé (HAS rapport juin 2018)

2.5.1 L'érythème migrant

Dans le cas d'un érythème migrant isolé et sans autre signe clinique, une antibiothérapie sera instaurée et devra être débutée rapidement. En première intention : doxycycline ou amoxicilline pendant 14 jours*, azithromycine en seconde ligne pendant 7 jours (si première ligne impossible).

**La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans ainsi que chez la femme enceinte au second et troisième trimestre en raison d'un risque de coloration des dents de lait.*

L'érythème migrant disparaît devant le traitement antibiotique en une à quatre semaines dans la quasi-totalité des cas. Ainsi, une absence de régression doit orienter vers un diagnostic différentiel ou reflète une mauvaise observance de la part du patient (34).

2.5.2 La forme disséminée précoce

Devant les formes disséminées, un examen clinique devra être effectué afin de rechercher des atteintes cardiaques, rhumatologiques ou neurologiques.

2.5.2.1 *L'érythème migrant à localisations multiples*

Lors de ce stade, un traitement antibiotique sera débuté sans sérologie préalable si le patient identifie des possibles situations à risque dans les semaines précédentes.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Dans le cas où il n'y a pas d'atteinte extra-cutanée (cardiaque, neurologique...), le traitement proposé sera la doxycycline (200 mg/j en 1 à 2 prises) ou l'amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour) durant 21 jours.

Chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans, l'amoxicilline sera utilisée en première intention (1 à 2 g 3 fois par jour chez l'adulte, 50 à 100 mg/kg/j en 3 prises chez l'enfant) durant 21 jours.

En deuxième intention, l'azithromycine est recommandée pendant 10 jours (34) :

- 1 g le premier jour puis 500 mg/j chez l'adulte et la femme enceinte à partir du 2ème trimestre, en une prise.
- 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j chez l'enfant, en une prise.

2.5.2.2 Le lymphocytome borrélien

Devant la suspicion d'un lymphocytome borrélien, une sérologie sanguine sera recommandée.

On réalisera dans un premier temps un test ELISA, puis une immuno-empreinte en cas de résultat positif ou douteux. Si la lésion est récente, la sérologie peut être négative pour 10% des cas, auquel cas, un second examen sérologique, trois semaines plus tard, peut aider au diagnostic.

Comme au stade de l'érythème migrant multiple, les manifestations extra-cutanées neurologiques, cardiaques, articulaires ou ophtalmologiques doivent être recherchées.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Dans le cas d'une sérologie négative sur un cas douteux, une biopsie cutanée peut être réalisée, permettant une analyse histologique ou une recherche de *Borrelia burgdorferi sensu lato* par culture/PCR.

La stratégie thérapeutique est la même que celle de l'érythème migrant multiple.

La disparition des lésions s'opère le plus souvent en 2 à 4 mois (34).

2.5.2.3 Les atteintes neurologiques précoces

La survenue d'atteintes neurologiques, pouvant être centrales ou périphériques, justifie dans tous les cas un examen neurologique spécialisé en urgence.

Une sérologie sanguine de Borréliose peut être effectuée, notamment en cas d'atteinte neurologique précoce associée à une paralysie faciale : un test ELISA pour commencer, puis, en cas de résultat positif ou douteux, une immuno-empreinte. Des résultats négatifs n'écartent pas le diagnostic en phase précoce, mais des tests négatifs répétés doivent orienter vers des diagnostics différentiels.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans, dans le cas d'atteinte neurologique précoce, le traitement recommandé est la ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) ou la doxycycline per os (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 200 mg/j), pendant 21 jours.

L'évolution est généralement favorable sous traitement. Dans certains cas, surtout dans les cas de paralysie faciale, des séquelles peuvent perdurer.

Une prise en charge rééducative (kinésithérapie, orthophonie et orthoptie) est proposée avec l'antibiothérapie en fonction de l'atteinte neurologique (34).

2.5.3 Les atteintes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques

2.5.3.1 *Les atteintes articulaires*

Elles figurent parmi les atteintes les plus fréquemment décrites (jusqu'à 20% selon les études), elles peuvent être précoces ou tardives, en survenant après quatre jours ou plusieurs années après la survenue de l'érythème migrant.

Le diagnostic face à une mono ou une oligoarthritis dans les 6 mois après une piqûre de tique nécessite la notion d'une piqûre de tique avérée, un érythème migrant récent et/ou une sérologie sanguine positive, associés éventuellement à une ponction du liquide articulaire pour PCR (avis rhumatologique recommandé pour une ponction articulaire).

L'antibiothérapie sera alors recommandée avec doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans, sans dépasser 200 mg/j), pendant 28 jours.

Pour les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes au second et troisième trimestre : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale pour l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours.

La disparition de l'épanchement peut prendre trois à six mois. Si les symptômes persistent ou réapparaissent ou si des nouveaux symptômes surviennent, il faut s'orienter vers des diagnostics différentiels.

Si la PCR est toujours positive trois semaines après l'antibiothérapie, une seconde ligne de traitement antibiotique peut être proposée avec une autre molécule.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Une arthrite est dite réfractaire, si elle a résisté à deux traitements antibiotiques correctement suivis avec PCR négative sur le liquide intra-articulaire.

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent constituer des traitements d'appoints dans certains cas d'arthrites réfractaires, selon avis spécialisés (34).

2.5.3.2 Les atteintes cardiaques

Si le tableau clinique reflète une atteinte cardiaque et que la notion d'une piqûre de tique est avérée, une sérologie sanguine sera alors réalisée : un test ELISA d'abord, puis une immuno-empreinte si le résultat est positif ou douteux.

Un avis spécialisé en cardiologie est recommandé.

Si une hospitalisation pour surveillance cardiologique s'impose, le traitement débute en intraveineuse par ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j), puis un relai per os par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 8 ans), ou amoxicilline pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans (3 g/j chez l'adulte et 100 mg/kg/j chez l'enfant), pendant 21 jours.

Si le patient peut être traité en ambulatoire, un traitement par doxycycline ou amoxicilline per os de 21 jours sera débuté.

Les atteintes évoluent favorablement en quelques semaines dans la majorité des cas. Aucune surveillance particulière n'est alors nécessaire (34).

2.5.3.3 Les atteintes ophtalmologiques

Si le tableau clinique est compatible à une atteinte ophtalmologique, la sérologie sanguine est alors effectuée : ELISA suivi d'une immuno-empreinte, si le premier est positif ou douteux.

Dans le cas des atteintes ophtalmiques, aucun protocole consensuel n'existe à ce jour. Le traitement repose sur l'antibiothérapie recommandée en cas d'atteinte neurologique, pouvant être associée à un corticoïde, le tout selon les avis des spécialistes.

2.5.4 Les formes disséminées tardives

Il s'agit de manifestations neurologiques, rhumatologiques, cutanées, ophtalmologiques, cardiaques et psychiatriques, survenant 6 mois après l'apparition des premiers symptômes.

2.5.4.1 L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Elle sera diagnostiquée par sérologie selon le même principe, ELISA puis une immuno-empreinte si nécessaire, dans le cas d'un résultat positif ou douteux.

Le traitement de première intention est la doxycycline (200 mg/j chez l'adulte hors femmes enceintes second et troisième trimestre ; 4 mg/kg en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans) pendant 28 jours.

La ceftriaxone sera utilisée en deuxième intention (2 g/j en injectable).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Le port de chaussettes de contention permettra d'éviter les conséquences de la stase veineuse.

Le stade avancé de cette phase fait que l'amélioration des manifestations peut être très lente sous traitement. Une neuropathie périphérique associée peut disparaître comme laisser des séquelles, selon l'état d'avancement de la pathologie.

Les cures d'antibiotiques ne doivent pas être répétées, l'infection peut donner lieu à des séquelles, mais l'aspect atrophique de la peau ne justifie pas de nouvelles cures, de même que les dermites de stase occasionnées par l'insuffisance veineuse.

2.5.4.2 Les formes neurologiques tardives

Elles sont rares mais peuvent survenir jusqu'à des années plus tard. L'évolution est chronique, la prise en charge spécialisée en neurologie est nécessaire.

Le diagnostic est multiple, il repose sur :

- La notion de piqûre de tique puis d'érythème migrant.
- Test ELISA puis immuno-empreinte si nécessaire.
- Examens complémentaires : IRM cérébrale et/ou médullaire, électroencéphalogramme pour des manifestations centrales ou électroneuromyogramme si manifestations périphériques.
- Etude du LCS (liquide cérébro-spinal), à la recherche notamment du taux d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Le traitement se constitue par voie parentérale d'injections quotidiennes de ceftriaxone (2 g/j chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours.

En seconde intention, le sujet est traité par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 28 jours.

Enfin la pénicilline G peut être utilisée à raison de 24 MUI/j durant 28 jours.

Devant la grande variété et la sévérité de ces manifestations neurologiques tardives, d'autres stratégies thérapeutiques non médicamenteuses doivent être utilisées selon les cas (34) :

- Kinésithérapie rééducative.
- Rééducation cognitive, orthophonie.
- Prise en charge de la douleur.
- Prise en charge psychologique.
- Prise en charge socio-professionnelle et du handicap.

La surveillance inclut imagerie, surveillance clinique et l'étude éventuelle du LCS si l'évolution est défavorable.

Quelques semaines suffisent à l'amélioration dans la plupart des cas, plusieurs mois pour certains, mais il semblerait que le caractère tardif de la prise en charge augmente le risque de séquelles.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Si l'évolution n'est pas favorable ou en cas d'échec, un autre traitement ou un diagnostic différentiel doivent nécessiter une discussion pluridisciplinaire spécialisée. Parmi les séquelles les plus fréquemment décrites on retrouve :

- Troubles mnésiques.
- Troubles cognitifs et de concentration.
- Dépression.
- Douleurs neuropathiques.
- Fatigue.
- Céphalées.

Ces troubles sont souvent associés à des conséquences sur le cadre social et professionnel, ainsi, la reprise du travail et la réinsertion figurent parmi les objectifs primordiaux de la prise en charge.

Des cas de troubles psychiatriques, des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, voire même des troubles psychotiques ont été rapportés. Néanmoins, aucune étude ne rapporte un niveau suffisant de preuve.

Auquel cas, l'avis d'un psychiatre sera recommandé et le traitement sera le même que pour les formes neurologiques.

Partie III

Les tiques à l'officine

3 Les tiques à l'officine

Dans les pays européens, les tiques sont les principaux vecteurs de maladies infectieuses. La pathologie la plus redoutée étant la Borréliose de Lyme, transmise par *Ixodes ricinus*. L'importance d'une prise en charge officinale adaptée et efficace est un enjeu majeur dans la prévention de cette pathologie.

Le pharmacien d'officine, fort de ses connaissances et de sa facilité d'accès, a un rôle d'information et d'éducation du grand public. Il est en première ligne devant la prévention des infections liées aux tiques.

Il est en mesure de conseiller les méthodes de prévention mécaniques et chimiques, d'expliquer comment retirer soigneusement le parasite et comment surveiller la zone.

Par ailleurs, le pharmacien a une faculté fondamentale d'orientation du patient.

Souvent le premier interlocuteur de celui-ci, il mènera un interrogatoire minutieux, afin d'évaluer toute situation.

Ainsi, devant toute fièvre ou syndrome grippal d'étiologie inconnue, dans un contexte d'activités à risque (jardinage, randonnées...) associé ou non à un souvenir de piqûre, le pharmacien sera en mesure d'aiguiller le patient et de le rediriger vers son médecin, lequel posera un diagnostic.

3.1 Les mesures de prévention primaires

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux mesures de prévention primaires et aux stratégies d'évitement primordiales dans la lutte contre ce parasite. Comme nous l'avons vu précédemment, les tiques sont nombreuses et très largement répandues sur le territoire national. De plus, même si des pics sont observés lors du printemps et de l'automne, il est possible d'en rencontrer quasiment toute l'année, sous réserve de conditions favorables.

3.1.1 Les mesures de prévention mécaniques

3.1.1.1 *Port de vêtements adaptés*

Ainsi, nous recommandons aux promeneurs d'utiliser des vêtements couvrant les jambes de manière primordiale, mais aussi les bras, associés à des chaussures isolantes et des vêtements correctement fermés au niveau des chevilles, des poignets ou encore du cou. L'utilisation de chapeaux est également préconisée.

Il paraît également intéressant de porter des vêtements de couleurs claires pour faciliter le repérage des tiques après une sortie.

Dans un second temps et toujours en corrélation avec le mode de vie de la tique, nous pourrions recommander aux patients d'emprunter les chemins lors de leurs promenades et d'éviter les hautes herbes, buissons ou forêts s'ils ne sont pas correctement vêtus, ainsi que de se méfier des branches par exemple (35).

3.1.1.2 Examen du corps

Nous rappelons que la piqûre de tique s'accompagne d'une libération de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires, ce qui rend indolore cette piqûre. Il est fondamental que chaque sortie en forêt soit immédiatement ponctuée d'une inspection du corps et des vêtements à la recherche des tiques. Auto-inspections ou inspections réciproques peuvent être réalisées selon les situations et tout particulièrement, sur les régions les plus fréquemment piquées : aisselles, plis du genou, parties génitales ou encore le cuir chevelu. La surveillance des vêtements permet également d'écartier tout risque de contamination ultérieure. Se laver soigneusement est également recommandé.

Il peut être également intéressant de conseiller au patient un second examen le lendemain, car la tique se sera gorgée de sang et sera plus facile à repérer.

3.1.1.3 Hygiène

Une bonne hygiène est également importante pour ne pas attirer les tiques. En effet, les insectes sont attirés par nos odeurs corporelles. Ainsi, des composés comme l'urée ou certains sels minéraux, présents dans notre sueur et très volatils, peuvent les attirer.

3.1.1.4 Environnement

Selon l'ensemble des études aujourd'hui disponibles, 30 à 50% des piqûres de tiques sont constatées dans les jardins privés et dans les parcs municipaux ; la lutte contre ces attaques est donc individuelle et collective, en entretenant correctement l'environnement.

La prévention de telles piqûres est ainsi facilement réalisable et nous verrons comment la rendre possible.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Comme nous l'avons vu dans la Partie I, les tiques ont besoin d'hôtes (rongeurs, lézards, oiseaux...) pour effectuer les repas sanguins nécessaires à leur cycle de développement et affectionnent les régions humides et ombragées.

Aussi, voici quelques conseils éclairés pour entraver le bon développement de ces parasites, en élaborant plutôt des zones dégagées et ensoleillées.

En premier lieu, couper la végétation, élaguer largement la base des arbres et arbustes et éliminer les tas de feuilles. Les feuilles mortes doivent être scrupuleusement retirées surtout dans les haies, buissons, bosquets, etc. Par la suite, composter ou brûler cette végétation enlevée.

Laisser suffisamment sécher les pelouses après les avoir arrosées.

Sceller les allées de pierres et les murs empierrés. De même, si votre habitat ou toute zone fréquentée jouxte une zone à forte végétation ou une forêt, il est judicieux d'aménager une bande d'un mètre de gravier ou de paillis sec. Le même procédé peut être appliqué sur les aires de jeux ou de pique-nique, en les recouvrant de cette matière et en organisant des chemins. Les tiques ne pourront ainsi pas circuler dans ces zones (36).

3.1.1.5 Déparasitage des animaux

Les animaux domestiques, comme sauvages, peuvent véhiculer des tiques. Pour les premiers, un déparasitage fréquent est primordial et efficace, qu'il soit mécanique (examen visuel + peigne/brosse) ou à l'aide de répulsifs (pipettes ou colliers).

Chez les animaux sauvages, la tâche est plus ardue.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Pour les chevreuils, fortement incriminés comme hôtes des tiques adultes, des clôtures peuvent limiter leur passage.

A titre d'exemple, dans le Connecticut, des stations de déparasitage des chevreuils (*figure 26*) ont été mises en place, des résultats convaincants ont été observés (36).



Figure 26 : Chevreuil (d'après <http://www.corif.net>)

La mission s'avère néanmoins beaucoup plus difficile pour les mulots, campagnols ou tous les rongeurs pour lesquels contrôler la population s'avère très compliqué. Une solution efficace aurait été mise en place par des citoyens du New Jersey, qui ont fait chuter de 90% la présence de tiques et la prévalence de l'infection avec un déparasitage de ces animaux, par le biais de pièges automatiques spécialement conçus (36).

3.1.1.6 Favoriser leurs ennemis naturels

Les tiques ont très peu de prédateurs dans leur écosystème, mais on peut toutefois relever des ennemis nuisibles à ces parasites.

Ainsi, il s'avère que les poules (*figure 27*), ou encore les pintades, seraient des mangeuses de tiques. Cette alternative ne constitue néanmoins pas une solution suffisante.



Figure 27 : Poules mangeuses de tique (Gironde - www.chassepassion.net)

Par ailleurs, certains vers microscopiques de diverses espèces telles que *Steinernema carpocapsae* (*figure 28*) ou *Heterorhabditis bacteriophora*, peuvent parasiter les tiques. Ces vers, non nuisibles pour l'Homme, peuvent être conseillés. Pour les utiliser, il suffit de les mélanger avec de l'eau, avant de les disperser dans les jardins, tout en maintenant humides les zones traitées pour que les vers y persistent. Cette stratégie provoque un effet de dilution des tiques, mais n'est néanmoins pas pleinement satisfaisante. D'autant

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

plus que ces vers peuvent s'avérer nuisibles à de nombreux insectes, parfois utiles contre certaines maladies végétales (36).



Figure 28 : *Steinernema carpocapsae* (d'après <http://www.biocontrolnetwork.com>)

Une nouvelle approche, plus performante, permet de tuer les tiques. Il s'agit d'une lutte biologique, par l'intermédiaire de champignons entomopathogènes, c'est-à-dire parasites d'insectes ou d'autres arthropodes, tels que *Beauveria bassiana* (figure 29) ou *Metarhizium anisopliae*. Des résultats probants ont été observés dans le comté de Dutchess (New York), où des citoyens ont utilisé des pièges redoutables, pulvérisant les spores de ces champignons sur les rongeurs capturés au préalable. Ils ont ainsi baissé de 60% la concentration de tiques dans leurs propriétés.



Figure 29 : *Beauveria bassiana* (d'après <http://www.elfram.com>)

Les pesticides, quant à eux, devront être utilisés avec toutes les précautions nécessaires, car ils sont potentiellement nocifs pour l'Homme, les animaux domestiques, ainsi que la faune et la flore locale (36).

3.1.2 Les mesures de prévention chimiques : les répulsifs

Un vaccin existe contre la méningo-encéphalite à tiques, mais la seule prévention contre les autres infections transmises par les tiques reste la couverture vestimentaire et l'application de répulsifs cutanés sur les parties découvertes. Pour les tiques, les données de la littérature laissent penser que le DEET est actif, les autres répulsifs ayant été moins étudiés.

3.1.2.1 Réglementation

Tous les produits répulsifs et leurs substances actives utilisés contre les tiques sont soumis au règlement biocide (UE) 528/2012*.

*Règlement (UE) N 528/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012, concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

Les produits biocides répulsifs appartiennent au type de produit 19 (TP19). Il s'agit des produits utilisés dans la lutte contre les organismes nuisibles, y compris les produits pour l'hygiène humaine et vétérinaire, directement sur la peau ou indirectement dans l'environnement de l'Homme ou des animaux (37).

Ce règlement biocide prévoit :

- L'évaluation des substances actives et leur éventuelle approbation ou non. Le statut de ces substances actives (approuvées, non approuvées, en cours d'évaluation) est disponible sur le site de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA).
- L'évaluation des produits biocides renfermant ces substances.

Aujourd'hui, beaucoup de substances sont encore « *en cours d'évaluation* », ainsi nombre de produits ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM), selon ce règlement biocide (UE) n°528/2012. Chaque pays membre de l'Union Européenne applique donc provisoirement ses propres dispositions nationales, quant à l'utilisation de ces produits biocides.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

En France, les produits biocides n'ont pas d'AMM et leur mise sur le marché est libre. Ils doivent néanmoins être déclarés au préalable à l'inventaire français des produits biocides (base SIMMBAD).

Lorsque la totalité des substances actives est approuvée, le produit doit faire l'objet d'une demande. Cette dernière sera évaluée pour l'obtention éventuelle d'une AMM, délivrée par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail), après réalisation d'une évaluation scientifique (évaluation de l'efficacité, ainsi que des risques pour l'Homme et l'environnement - définition des conditions d'emploi).

Par conséquent, les produits répulsifs contre les tiques sur le marché en France aujourd'hui, diffèrent selon leur statut :

- Certains sont titulaires d'une AMM issue d'une évaluation achevée.
- Certains ont déposé une demande d'AMM qui est en cours d'évaluation.
- Certains ne sont pas soumis à une AMM, car les substances actives sont encore en cours d'évaluation (37).

3.1.2.2 Les répulsifs utilisés

Selon le rapport de l'ANSES, en Europe, 12 substances actives susceptibles d'être efficaces contre les tiques sont approuvées, ou en en cours d'évaluation pour être approuvées.

Des essais de laboratoires, réalisés *in vitro* et *in vivo*, démontrent l'efficacité répulsive contre les tiques de l'icaridine, de l'IR3535, du DEET, de l'acide décanoïque, du citriodiol, de l'acide laurique ou encore du géranol, entre autres molécules (*figure 30*).

Non soumis à une AMM, du fait de la mise en place progressive du Règlement biocide, plus de mille produits prétendant avoir une activité répulsive contre les tiques sont actuellement commercialisés, sans avoir fait l'objet d'une évaluation.

Actuellement, seuls les produits contenant exclusivement du DEET ont été soumis à une évaluation complète. L'évaluation des produits contenant de l'IR3535 est en cours de finalisation (38).

Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).						
Substance active et concentration		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET ^{2,3} (N ₁ ,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	30 à 50%			Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des indications de l'AMM
IR3535 ⁴ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	25% à 35%			2*	3*	
KBR3023 ⁴ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%			2*	3*	3*
	25%			2*	3*	
PMDRBO ⁴ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexanemethanol	19 à 20%	1*	2*	2*	3*	
	25%	1*	2*	2*	3*	

Figure 30 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé-2016)

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

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

3 Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1er août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte, en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant. Les produits à base de DEET ont été évalués et font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

4 La substance IR3535 a été autorisée au plan européen au 1er novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les substances picaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

**sauf si le produit dispose d'une AMM. Dans ce cas, ce sont les indications qui figurent dans l'AMM qui s'imposent (39).*

3.1.2.3 Répulsifs utilisés chez l'animal

De nombreuses pathologies peuvent être transmises par les tiques à nos animaux de compagnie. Parmi elles, la babésiose, l'ehrlichiose ou encore la piroplasmose. Plusieurs genres de tiques peuvent être incriminés : *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ixodes* etc.

Les conséquences peuvent être importantes, car le parasite est souvent solidement ancré dans la peau et l'élimination fréquemment partielle, le rostre restant fixé. On observe alors des réactions inflammatoires, des abcès ou des kystes. Aucun traitement n'est fiable à 100%, il est important de vérifier l'animal après chaque sortie (transmission de maladies le plus souvent dans les 12 à 24h).

La prévention peut reposer sur :

- Une tonte préventive.
- L'utilisation d'anti-parasitaires externes : colliers (amitraz, propoxur, dimpylate, deltaméthrine...) ou de spot-on (perméthrine, association amitraz-fipronil...).
- Inspection après chaque sortie, principalement au niveau des oreilles, des aisselles et de la région inguinale, scrotum, mamelles, etc.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

- Des lotions (amitraz), sprays (fipronil) et aérosols, mais ces méthodes sont plus contraignantes et moins commodes que les colliers et spot-on.
- Certains comprimés peuvent également être utilisés.

Quelques recommandations concernant les spot-on :

- Appliquer le contenu directement sur la peau, entre les omoplates, après avoir écarté les poils.
- Éviter tout contact avec les doigts.
- Se laver les mains après l'application.
- Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 8 à 10 semaines ou pesant moins de 2 kg, ainsi que chez les chatons de moins de 3 mois.
- Ne pas laver les animaux avec un shampoing pendant les 2 jours qui précèdent et qui suivent l'administration du produit.

Quelques recommandations concernant les colliers :

- Ne pas trop serrer les colliers qui doivent pouvoir tourner librement.
- Ne pas les utiliser chez les animaux eczémateux, malades ou affaiblis.

Le traitement repose sur des moyens mécaniques : feutres à tiques, tire-tiques... Mais il ne permet de traiter que les tiques visibles (40).

3.2 Les mesures de prévention secondaires

Il n'existe aujourd'hui aucun vaccin prophylactique pour la Borréliose de Lyme. Ainsi, en cas de piqûre, il est recommandé de retirer la tique le plus rapidement possible. En effet, plus le temps de fixation est long, plus le parasite peut contaminer l'hôte. Ainsi, en suivant cette réaction, plus la tique semble grosse, plus elle est avancée dans son repas sanguin, ce qui augmente la probabilité d'avoir transmis un agent pathogène.

Certaines vieilles méthodes sont cependant à proscrire :

- L'utilisation d'éther ou d'alcool amènerait la tique à régurgiter et ainsi à libérer le pathogène.
- L'utilisation d'une pince à épiler ou toute autre méthode consistant à sectionner le parasite est également déconseillée, puisque le rostre resterait ancré dans la peau. Toute méthode qui viserait à comprimer le corps et engendrerait un reflux de salive dans l'hôte est également contre-indiquée.

L'utilisation correcte du tire-tique est donc la méthode la plus adaptée puisqu'elle allie une préhension sans compression de l'animal, associée à un retrait par rotation et sans sectionner l'animal.

Ainsi, on utilise le tire-tique de manière perpendiculaire à la peau, par rotation-traction dans le sens antihoraire et en évitant d'arracher la tête (*figure 31*).

Le tire-tique existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les stades adultes.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Comment retirer une tique ?

- La méthode de choix est l'utilisation d'un tire-tique [figure A] ou, à défaut, d'une pince [figure B].



- Désinfection cutanée simple (antiseptique courant ou lavage à l'eau et au savon).
- Mise à jour des vaccinations en particulier du tétanos.

Figure 31 : Utilisation d'un tire-tique (Santé Publique France)

La zone doit ensuite être correctement désinfectée (surtout pas avant, afin de ne pas faire régurgiter la tique).

Il est important de bien surveiller la zone dans les jours suivants et de s'assurer qu'il n'apparaisse pas de lésion, d'infection ou d'érythème migrant.

Attention, l'érythème migrant peut prendre des formes quelque peu différentes, sa typologie est très variée, comme le montre les figures suivantes (figures 32-35).

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.



Figure 32 : Erythema migrans (D. Lipsker)



Figure 33 : Erythema migrans (d'après fracademic)



Figure 34 : Erythema migrans (D. Lipsker)



Figure 35 : Erythema migrans (d'après l'OBS le plus)

La surveillance est primordiale dans les jours/semaines suivants une piqûre de tique. Le patient et son entourage doivent être informés sur la symptomatologie et les signes à détecter.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

L'évolution en érythème migrant doit être repérée par le patient, au point de piqûre ou sur un autre site que celui-ci.

Toute fièvre, douleur ou fatigue inexplicée doit immédiatement amener à consulter un médecin (41).

De même, face à ces signes cliniques, il est nécessaire de contextualiser la symptomatologie en recherchant une potentielle exposition à des tiques.

Il convient par la suite de renseigner le dossier médical ou le carnet de santé des enfants de toute notion de piqûre de tique (avérée ou non), en le documentant tant que possible (localisation anatomique, géographique, date, prise de photos pour observer l'évolutivité).

Il est déconseillé d'utiliser les autotests sur la maladie de Lyme disponibles librement sur le marché.

Dans le cas d'absence d'érythème migrant ou d'autres symptômes liés à des MVT, seule la surveillance méticuleuse et rapprochée est recommandée sans prise en charge thérapeutique ou médicamenteuse particulière.

Il est à noter qu'aucun risque infectieux supplémentaire n'a été démontré chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans. Chez le patient immunodéprimé, d'autres MVT peuvent engendrer un risque accru.

Une consultation spécialisée en infectiologie, pédiatrie ou gynécologie-obstétrique peut être effectuée dans ces cas, sans recommandation spécifique.

3.3 Fiche récapitulative – A l'officine

- **Qu'est ce qu'une tique ?**

Les tiques sont des ectoparasites hématophages.

Elles peuvent transmettre de nombreuses maladies, lors de leur repas sanguin.

Les tiques se nourrissent sur de nombreux groupes d'animaux, le plus souvent des petits mammifères. L'Homme peut jouer le rôle d'hôte intermédiaire.

Attention, toutes les tiques ne sont pas infectées !

Il est important de les faire identifier (stade de développement et espèce) par un spécialiste. En Europe, seule l'espèce *Ixodes ricinus* est responsable de la transmission de la Borréliose de Lyme.

- **Où trouve-t-on les tiques ?**

Malgré une disparité régionale relativement importante, on peut en trouver partout en France, à une altitude ne dépassant pas 1500 mètres.

Elles vivent dans les zones boisées et humides. On peut ainsi en rencontrer en forêt, à la campagne, mais également en ville dans les jardins et parcs privés et publics.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

- **Quelles peuvent être les maladies transmises par les tiques ?**

Outre la Borréliose de Lyme, des pathologies comme l'ehrlichiose (anaplasmosse humaine), la rickettsiose, la tularémie, la fièvre Q, la maladie des griffes du chat, la babésiose et l'encéphalite à tiques peuvent être transmises par ces parasites.

- **Comment se contamine-t-on ?**

Les tiques stagnent dans la végétation basse, attendant leur hôte, qu'elles repèrent grâce à des organes sensoriels très performants.

Puis, elles s'accrochent à celui-ci et s'y déplacent afin de trouver la zone idéale pour effectuer leur repas sanguin. Le plus souvent là où la peau est fine et vascularisée (aisselles, aine, pubis, poplité...).

- **Quand le risque est-il maximal ?**

Les conditions optimales à leur développement et leur survie sont généralement réunies du début du printemps à la fin de l'automne, dans nos régions.

- **Comment se protéger ?**

Il est recommandé d'utiliser des vêtements longs, couvrants les jambes et les bras et isolants correctement les chevilles, les poignets ou encore le cou.

On préconise de porter des chaussures fermées, des chaussettes hautes et des chapeaux. Des vêtements de couleurs claires faciliteront également le repérage des tiques.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Il est conseillé d'emprunter les chemins et d'éviter les hautes herbes, buissons ou forêts si la tenue vestimentaire n'est pas adaptée.

Il est possible d'appliquer certains répulsifs sur la peau et les vêtements ainsi que de se munir d'un tire-tique.

- **Que faire après une sortie dans la nature ?**

Attention, la piqûre de tique est indolore. Il est indispensable de procéder à une inspection rigoureuse de l'ensemble du corps, en insistant sur les zones à risque. Ne pas hésiter à demander l'aide d'un partenaire pour examiner les zones difficiles d'accès (dos, cheveux...).

Les vêtements portés lors de la sortie devront être lavés à 60 degrés.

- **Que faire si on repère une piqûre de tique ?**

Plus longtemps la tique reste accrochée, plus le risque de contamination augmente. Il faut donc rapidement procéder au retrait du parasite à l'aide d'un tire-tique.

On l'utilise de manière perpendiculaire à la peau, par rotation-traction dans le sens antihoraire. Il faut éviter d'arracher le corps et de laisser la tête incrustée dans la peau.

Le tire-tique existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les stades adultes.

Il ne faut surtout pas essayer de la retirer avec les ongles ou avec une pince à épiler, afin de ne pas sectionner le parasite et laisser ainsi le rostre ancré dans la peau.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Il faut également éviter toute méthode qui risquerait de comprimer le parasite et engendrer un reflux de salive.

De plus, l'utilisation d'alcool ou d'éther sur le parasite est à proscrire, puisqu'ils amèneraient la tique à régurgiter et à libérer le pathogène.

L'utilisation d'un antiseptique est recommandée après avoir enlevé la tique.

- **Que faire après le retrait de la tique ?**

Une surveillance méticuleuse de la zone est primordiale dans les jours/semaines suivants la piqûre.

Toute plaque rouge s'étendant en cercle à partir du point de piqûre doit faire penser à un érythème migrant et orienter le patient vers une consultation médicale. Cet érythème migrant survient en moyenne entre 3 et 30 jours après la piqûre.

De plus, toute fièvre, fatigue ou paralysie faciale inexplicée, qu'elle soit accompagnée ou non d'une plaque rouge, doit amener le patient à consulter.

Rappel : La Borréliose de Lyme n'est pas contagieuse ! Elle ne peut pas se transmettre d'Homme à Homme ou par contact avec un animal porteur de tiques.

Il est important de conseiller au patient d'inscrire dans son carnet de santé la piqûre de tique en la datant, surtout pour les enfants !

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

- **Adresses utiles**

Même si la maladie n'est pas à déclaration obligatoire, elle est étroitement surveillée en France par deux outils : le Réseau Sentinelles et le Centre National de Référence des *Borrelia* qui recensent les nouveaux cas.

Le site de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) peut être consulté pour toute information relative aux tiques et à la prévention pré et post-exposition ; de même que le site de l'OMS.

Conclusion

La Borréliose de Lyme constitue aujourd'hui un réel enjeu de Santé Publique, dans lequel le pharmacien d'officine doit avoir son rôle à jouer.

Il s'agit aujourd'hui de la maladie vectorielle la plus fréquente de l'Hémisphère Nord. Nonobstant, la surveillance de cette pathologie demeure difficile du fait du caractère non systématique de sa notification, du faible taux de cas diagnostiqués, de la composante polymorphe des formes cliniques et de l'absence d'un test biologique permettant de confirmer une infection récente en cours.

En France, deux organismes principaux surveillent cette pathologie, le Réseau Sentinelles et le Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia*.

Le Réseau Sentinelles, documenté par des médecins généralistes dit « *médecins sentinelles* », recueille et analyse de nombreuses données et effectue principalement des études d'incidence.

Le CNR, en collaboration avec d'autres structures, participe à la surveillance épidémiologique, ainsi qu'à l'alerte sanitaire. De surcroît, il apporte une expertise microbiologique à plusieurs niveaux. Il offre ainsi une approche très globale, permettant notamment l'analyse du cycle des *Borrelia* et l'évaluation du risque de contamination de l'Homme.

Néanmoins, ces moyens de surveillance, malgré une constante amélioration, sont encore imparfaits et induisent ainsi une probable sous-estimation du nombre de cas.

De plus, la Borréliose de Lyme n'est pas une maladie à déclaration obligatoire en France, ce qui complique l'évaluation de son incidence.

Le pharmacien, fort de sa connaissance de l'écologie d'un vecteur en plein essor, est aujourd'hui parfaitement à même de prévenir les piqûres de tiques, grâce à un conseil adapté et performant. Il va ainsi éduquer le patient et lui inculquer les mesures de prévention, mécaniques et chimiques, lui prodiguant une protection efficace contre le parasite.

La reconnaissance du parasite responsable est également primordiale, car seul *Ixodes ricinus* est incriminé dans la transmission de la Borréliose de Lyme en France métropolitaine. Le pharmacien doit aujourd'hui être capable de l'identifier, lorsqu'un patient piqué se présente à l'officine. Ainsi, des formations de remise à niveau sur l'identification d'arthropodes d'intérêt médical peuvent être envisagées, afin de perfectionner la prise en charge des patients.

Par ailleurs, le pharmacien, riche de son savoir sur la clinique de la Borréliose de Lyme, est en mesure de déceler tout symptôme qui, après une évaluation efficace de la situation et du risque, lui permettra d'orienter rapidement le patient vers un médecin.

Ainsi, tout syndrome grippal banal ou toute fièvre inexplicée prolongée, dans des conditions environnementales propices au parasite, doit faire réfléchir à une éventuelle infection par les tiques.

Aussi, le pharmacien va permettre, avec le concours de tous les autres professionnels de santé, une diffusion des informations pour sensibiliser le grand public quant aux risques de cette pathologie et réduire son incidence.

Bibliographie

1. Perez-eid C, Gilot B, Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte Médecine et maladies infectieuses, 1998; 28, N°Spécial : 3345-43.
2. Guiguen C, Degeilh B, Les tiques d'intérêt médical : Rôle vecteur et diagnose de laboratoire Revue Française des laboratoires, décembre 2001; N°338, 49-57.
3. Tsao JI, Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. Vet Res. 2009 Mar-Apr;40(2):36.
4. Frank J, Hildebrandt A, Dorn W, Exploring gaps in our knowledge on Lyme borreliosis spirochaetes--updates on complex heterogeneity, ecology, and pathogenicity. Ticks Tick Borne Dis. 2013 Feb;4(1-2):11-25. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.06.007. Epub 2012 Aug 29. Review.
5. Ripert C, Epidémiologie des maladies parasitaires : Affections provoquées ou transmises par les arthropodes Collection Lavoisier, 2007.
6. Perez-eid C, Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire collection Lavoisier, 2007.
7. Halos L, Détection de bactéries pathogènes dans leur vecteur, les tiques dures (Acarien : Ixodidae). :175.
8. Degeilh B, Données fondamentales à la base des mesures préventives Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 360-367.
9. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT, Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. Nat Rev Microbiol. 2012 Jan 9;10(2):87-99.
10. Guy N, Maladie de Lyme : Bases fondamentales à l'origine des mesure préventives, mesures de prévention primaire et secondaire Médecine et maladies infectieuses, 2007; 37, 381-393.
11. SPILF, La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace Mars 2001-Février 2003. Rapport mars 2005.
12. Scheckelhoff MR, Telford SR, Wesley M, Hu LT, Borrelia burgdorferi intercepts host hormonal signals to regulate expression of outer surface protein A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Apr 24;104(17):7247-52. Epub 2007 Apr 16.
13. Kurtenbach K, Hanincová K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH, Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. Nat Rev Microbiol. 2006 Sep;4(9):660-

9. Epub 2006 Aug 7. Review.

14. Cycle évolutif des tiques dures [Internet]. Média-tiques. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://francelyme.fr/mediatiques/les-tiques/cycle-evolutif-des-tiques-dures/>

15. dmcp-lyme-atelier-ped.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://files.chuv.ch/internet-docs/dmcp/dmcp-lyme-atelier-ped.pdf>

16. Steere AC, Hardin JA, Malawista SE, Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. *Science*. 1977 Jun 3;196(4294):1121.

17. Burgdofer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP, Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982 Jun 18;216(4552):1317-9.

18. Gray JS, Dautel H, Estrada-Pena A, Kahl O, Lindgren E (2009), Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 593232.

19. CDC, Works 24/7 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/index.htm>

20. Lindgren E, Jaenson TGT, Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Copenhagen: World Health Organization Europe; 2006. Available from:

21. Gray JS, Biology of Ixodes species ticks in relation to tick-borne zoonoses. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul 31;114(13-14):473-8.

22. Hubalek Z, Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol*. 2009; 37():31-50.

23. HCSP, Haut conseil de la santé publique. Rapport du groupe de travail sur la Borréliose de Lyme du 28 mars 2014.

24. Van Den Winjngaard CC, Hofhuis A, Simões M, Rood E, van Pelt W, Zeller H, Van Bortel W, Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill*. 2017 Jul 6;22(27).

25. Bilan annuel 2017 du Réseau Sentinelles. Disponible sur : https://www.sentiweb.fr/document/4263?fbclid=IwAR3_ekO2ySOQAc8I6H0pfqLNAjMA1j8e5bgOiaW17D-W_KrkFQtvJuAYVo.

26. Données épidémiologiques / Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur :

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>

27. Fournier L, Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/2018_19-20_1.html

28. Centre National de Référence (CNR) des Borrelia. Disponible sur : <http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia?fbclid=IwAR0G7kEGuKCs6ofYCsyoPSCY9A4iOBqAFebPmEMd7HSATuLdT3QJTERbT9w>.

29. Clinique_borreliose_de_lyme_2014.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur : http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/clinique_borreliose_de_Lyme_2014.pdf

30. Encyclopédie Orphanet Lyme-FRfrPub12159.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lyme-FRfrPub12159.pdf>

31. Diagnostic biologique de la maladie de Lyme. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/pdf/2018_19-20_3.pdf.

32. La maladie de Lyme : un diagnostic difficile [Internet]. Maladie de Lyme. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur : <http://www.maladie-lyme-traitements.com/diagnostic.html>

33. F.Schramm A, Grillon S, De Martino B, Jaulhac, Revue Francophone des Laboratoires 12/2013 N°457.

34. Jessica L, Haute Autorité de santé. 2018;52.

35. Tick-born diseases ecdc GeneralPublic_leaflet_LB_highres.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/public_health_measures/Documents/GeneralPublic_leaflet_LB_highres.pdf

36. INRA - Aménager son jardin [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur : <http://www.jouy.inra.fr/Toutes-les-actualites/Amenager-son-jardin>

37. Rapport de l'ANSES Relatif à l'efficacité des biocides répulsif contre les tiques. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2018SA0105.pdf>.

38. Tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf

39. PROTECTION_CONTRE_LES_PIQURES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/PROTECTION_CONTRE_LES_PIQURES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf
40. PR Lang. Cours Pharmacie vétérinaire - Professeur LANG (5eme année officine).
41. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/maladiestiques/index.asp?fbclid=IwAR0ZMxeHvHD_0nvm2KxbIvgXrfCtP6eouOhAcVNoTnVMhQfV5sEDPpH3cE.

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Vu, le Président du jury,

Signature

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Signature

Nidia ALVAREZ-RUEDA

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : BUQUET - Marc Josselin Alexandre

Titre de la thèse :

Les tiques et la Borréliose de Lyme : prise en charge actuelle et impact à l'officine.

Résumé de la thèse : Les tiques sont des ectoparasites hématophages présents aujourd'hui dans toutes les régions tempérées d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie. Parmi le large éventail de pathologies transmises par cet acarien, la Borréliose de Lyme demeure l'anthropozoonose la plus fréquente de l'Hémisphère Nord et sa prévalence semble s'accroître au cours des années.

La Borréliose de Lyme constitue un réel enjeu de Santé Publique, de par son caractère émergent et sa fréquence, sa clinique très polymorphe, ainsi que par les difficultés liées à son diagnostic et à sa surveillance.

Son incidence croissante est multifactorielle, mais étroitement liée à l'écologie du parasite, comme en témoigne une grande disparité inter-régionale.

Les mesures de prévention contre ce vecteur sont donc primordiales et le pharmacien d'officine a un rôle capital dans la lutte contre cette maladie, souvent sous-diagnostiquée.

MOTS CLÉS : TIQUE, IXODES, BORRELIA, BORRÉLIOSE, LYME, OFFICINE, PRISE EN CHARGE

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

ASSEESSEURS : Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférences de Parasitologie, directrice de thèse

Mr Alain THOUZEAU, Docteur en Pharmacie

Mr Benjamin SERRAZ, Docteur en Pharmacie

Mr Thomas BALTZER, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur : 133 boulevard des Etats-Unis. 85000 La Roche Sur Yon