UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013 *THESE N°: 140*

MALADIE DE LYME: UN POLYMORPHYSME REDOUTABLE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Siham LEMSANES

Née le 19 Mai 1987 à Khouribga

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Lyme – Borrélia Burgdorferi – Ixodes – Erythème migrant – Neuroborréliose.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie	**PRESIDENT**
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie	**RAPPORTEUR**
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie	**JUGES**
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	
Mme. N. MESSAOUDI Professeur d'Hématologie Biologique	

بسم الله الرحمن الرحيم
سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم
سورة البقرة: الآية: 32
صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

DOYENS HONORAIRES :
1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :
Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980
1.

Mai et Octobre 1981
2. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih — Chirurgie Cardio-Vasculaire
3. Pr. TAOBANE Hamid* — Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982
4. Pr. ABROUQ Ali* — Oto-Rhino-Laryngologie
5. Pr. BENSOUDA Mohamed — Anatomie
6. Pr. BENOSMAN Abdellatif — Chirurgie Thoracique
7. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI — Physiologie

Novembre 1983
8. Pr. BELLAKHDAR Fouad — Neurochirurgie
9. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI — Rhumatologie

Décembre 1984
10. Pr. BOUCETTA Mohamed* — Neurochirurgie
11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil — Radiothérapie
12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz — Médecine Interne
13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi — Anesthésie -Réanimation
14. Pr. SETTAF Abdellatif — Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
16. Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
18. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
19.	

Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali	Radiologie
21. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
22. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
23. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
26. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
29. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
30. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
31. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
33. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
35. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
36. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
37. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
38. Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
39. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
40. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
41. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
48. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
49. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
50. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique

51. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
52. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
53. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
55. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
57. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
59. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
62. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
63. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
66. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
67. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
68. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
71. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
75. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
76. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
77. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
80. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
82. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
83. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
85. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
86. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
87. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
88. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
89. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
90. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
91. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie

92. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
93. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
94. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
96.	

Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
98. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
99. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
101. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
104. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
106. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
107. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
108. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
109. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
110. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
112. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
115. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
116. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
117. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
119. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
121. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
122. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
123. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
126. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
131. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
134. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
135. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
138. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
140. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
141. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
145. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
146. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
147. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
148. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
149. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
151. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
153. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
156. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
157. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
158. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
162. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
163. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
165. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
167. Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
169. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
172. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
173. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
176. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
179. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
181. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
182. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
184. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
187. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
191. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
192. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
194. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
196. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
201. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
204. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
206. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
207. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

208. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
209. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
210. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
211. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
212. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
213. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
215. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
216. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
218. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
219. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
221. Pr. BOUHOUCH Rachida	Cardiologie
222. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
223. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
224. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
225. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira	Gynécologie Obstérique
228. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
230. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
232. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
234. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
235. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
236. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
237. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
238. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
239. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
241. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
242. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
243. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
244. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
245. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
246. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
247. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
248. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
251. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
252. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
253. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
254. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
256. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
257. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
261. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
262. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
267. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
271. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
272. Pr. IKEN Ali	Urologie
273. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
275. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
276. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
277. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
282. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
283. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
284. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
285. Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
286. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
287. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
288. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
289. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT
Bibliothèque

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
291. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
295. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
297. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
298. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
299. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
300. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
303. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
304. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
305. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
306. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
308. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
309. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
311. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
312. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
313. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
317. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
319. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
320. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
321. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
322. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
323. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
324. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
329. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
330. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

331. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
332. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
333. Pr. KENDOUSSI Mohamed*	Cardiologie
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
336. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
337. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
338. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
340. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

AVRIL 2006

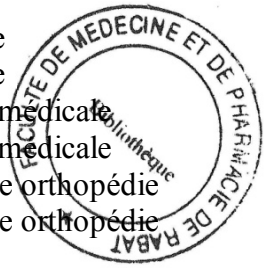
423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie

458. Pr. ZAHRAOUI Rachida — Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458.
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid — Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid — Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * — Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed * — Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia — Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra * — Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine * — Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir * — Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef * — Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * — Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed — Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * — Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad * — Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * — Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine — Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa * — Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia — Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab — Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef * — Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha * — Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine * — Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame — Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain * — Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad * — Virologie
483. Pr. GANA Rachid — Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed * — Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira — Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine — Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria — Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou * — ORL
489. Pr. AOUFI Sarra — Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain — Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane * — Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila — Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima — Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid * — Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual * — Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima — Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed * — Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib * — Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb — Radiothérapie

500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie



Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie

Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérotique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI	Chirurgie Pédiatrique
Pr. Mounir ER-RAJI	Chirurgie Pédiatrique
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI	Chirurgie Générale
Pr. Ahmed JAHID	Anatomie Pathologique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. BENCHEBBA Drissi*	Traumatologie Orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI M^{ed}	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***

Toutes les lettres

ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

Tous les mots ne sauraient exprimer

la gratitude, l'amour, le respect, la

reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...

A mes chers parents LEMSANES Saleh et BOUGANDOULA zahra

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes cotés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, veuillez accepter ce travail en signe de ma vive reconnaissance et de mon profond estime.

Puisse le tout Puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mes chers frères Alaa et Amine

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse le Grand Dieu nous unir à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A la mémoire de mon grand-père paternel

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect et mon amour.

Puisse Dieu le tout Puissant t' accorder sa clémence, sa miséricorde et t' accueillir dans son saint paradis….

A la mémoire de mes grands-parents maternels

Qui ont été toujours dans mon esprit, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A ma grand-mère paternelle

Que ce modeste travail, , soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières.

Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A ma tante Najat et son fils Mohammed

Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.

A ma très chère tante Laila, très cher oncle abd el moughit, tante Bahija et la petite famille Marouni.

Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouverez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A mon cher oncle Mohammed et à sa famille

Votre soutien moral et vos conseils m'ont beaucoup servi dans mes études.

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le bonheur.

A ma tante Kenza et sa famille

A mes oncles Ibrahim, AbdAlghafour, AbdAllah et leurs familles

A BOUGANDOULA Hicham et sa famille

A tous les membres des familles LEMSANES et BOUGANDOULA

A mes amies

Fatima, Asmaa, Maryam, Amina, Majda, Ilham

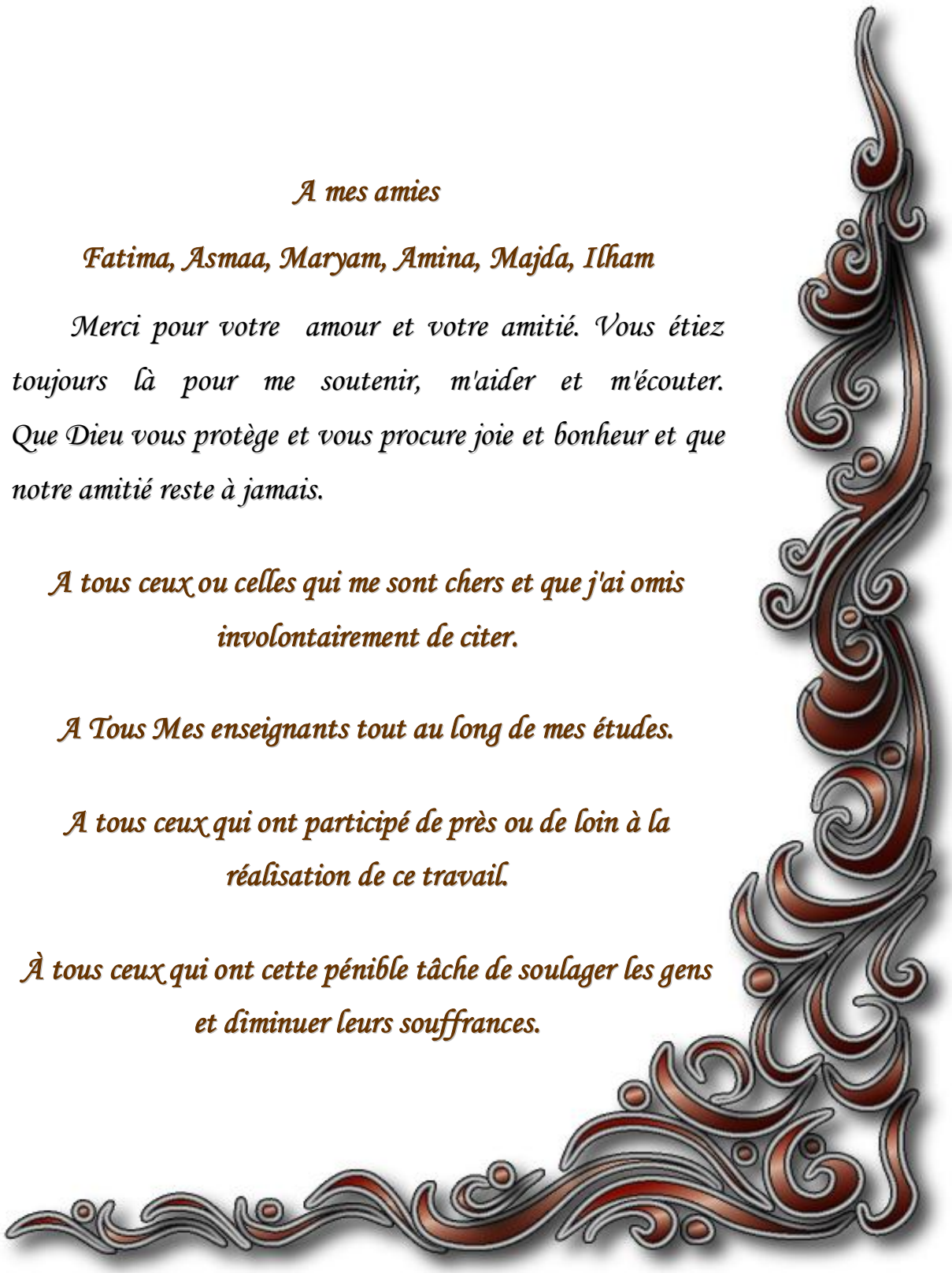
Merci pour votre amour et votre amitié. Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.



Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Hôpital Avicenne – Rabat

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre extrême gentillesse.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR S.EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

HMIMV

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie tout au long de ce travail.

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect

A NOTRE MAITRE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants– Rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre gentillesse et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Nous garderons longtemps le souvenir de votre spontanéité et de votre bienveillance qui nous ont beaucoup marquées.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grande reconnaissance.

A NOTRE MAITRE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR S. TELLAL

Professeur de Biochimie

HMIMV

Nous avons été touchée par la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de participer à siéger parmi notre jury de thèse.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie biologique

HMIMV

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Sommaire

INTRODUCTION 1
HISTORIQUE 3
EPIDEMIOLOGIE 8
I. AGENT PATHOGENE 9
I.1. Caractéristiques générales 9
I.2. Polymorphisme génétique et géographique 16
I.3. Organotropisme 18
II. VECTEUR : TIQUE IXODES 20
III. RESERVOIRS 26
IV. TRANSMISSION A L'HOMME 28
IV.1. Mécanisme de la morsure 28
IV.2. Transmission de la bactérie 29
V. RECEPTIVITE 31
VI. FACTEURS FAVORISANTS 31
VII. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE 31
PHYSIOPATHOLOGIE 34
I. DISSEMINATION DE LA BACTERIE 35
II. DEFENSES IMMUNITAIRES 35
CLINIQUE 40
I. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE 41
II. MANIFESTATIONS CARACTERISTIQUES 42
II.1. Phase précoce localisée: L'érythème migrant 42
II.2. Phase précoce disséminée 47
II.2.a. Erythème migrant multiple 47

II.2.b. Lymphocytome borrélien (LB) 48
II.2.c. Manifestations neurologiques précoces 51
II.2.d. Manifestations articulaires précoces 54
II.2.e. Manifestations cardiaques 56
II.2.f. Manifestations musculaires 60
II.2.g. Manifestations oculaires 60
II.3. Phase tardive 61
II.3.a. Manifestations cutanées : Acrodermatite chronique atrophiante 61
II.3.b. Manifestations neurologiques : Neuroborréliose tardive 64
II.3.c. Manifestations articulaires : Arthrites chroniques de Lyme 67
III. MANIFESTATIONS POSSIBLES 68
III.1. Manifestations neurologiques et psychiatriques 69
III.2. Manifestations rhumatologiques 70
III.3. Manifestations dermatologiques 70
III.4. Manifestations musculaires 71
IV. SYNDROME POST-LYME 72
PARACLINIQUE 73
I. PHASE PREANALYTIQUE : LES PRELEVEMENTS 74
I.1. La peau 74
I.2. Le liquide céphalorachidien 75
I.3. Le liquide et le tissu synovial 76
I.4. Les autres prélèvements 76
II. EXAMENS BIOLOGIQUES NON ORIENTES 77
III. LES TECHNIQUES DIRECTES QUI PERMETTENT LA MISE EN EVIDENCE D'UNE INFECTION PAR *B. BURGDORFERI* SENSU LATO .. 77
III.1. L'examen direct 77
III.2. La culture 78

III.3. Les techniques moléculaires de détection de B. burgdorferi sensu lato 80
IV. LES TECHNIQUES INDIRECTES QUI PERMETTENT LA MISE EN EVIDENCE D'UNE INFECTION PAR *B. BURGDORFERI* SENSU LATO .. 83
IV.1.Les techniques de dépistage 85
IV.1.a. L'immunofluorescence indirecte (IFI) 85
IV.1.b. Les techniques immunochromatographiques 86
IV.1.c. Les techniques immunoenzymatiques 86
IV.2. Les techniques de confirmation : L'immunoempreinte 89
IV.3. Les autres tests, peu utilisés en pratique courante 93
IV.3.a. Détection de l'avidité des anticorps 93
IV.3. b. Détection d'immuns complexes 93
IV.3.c. Détection d'anticorps hémagglutinants 94
IV.3.d. Test fonctionnel de détection d'anticorps borrélicides 94
IV.3.e. Tests de prolifération ou de transformation lymphocytaire 94
V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE 95
V.1. Lésions cutanées 95
V.1.a. Site de morsure de tique 95
V.1.b. Érythème migrant 96
V.1.c. Lymphocytome borrélien 97
V.1.d. Acrodermatite chronique atrophiante 98
V.2. Lésions des autres organes 100
V.2.a. Lésions articulaires 100
V.2.b. Lésions du système nerveux 102
V.2.c. Lésions cardiovasculaires 103
V.2.d. Lésions musculaires 104
VI. CRITERES ET CONDUITE DU DIAGNOSTIC DE LA BORRELIOSE DE LYME 104

VI.1. Phase primaire : érythème migrant (EM) 104
VI.2. Phase secondaire 105
VI.2.a. Lymphocytome borrélien 105
VI.2.b. Neuroborréliose précoce 105
VI.2.c. Arthrite de Lyme 106
VI.2.d. Cardite de Lyme 106
VI.3. Phase tertiaire 106
VI.3.a. Acrodermatite chronique atrophiante 106
VI.3.b. Neuroborréliose tardive 107
VI.3.c. Formes oculaires 107
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 110
I. ERYTHEME MIGRANS 111
II. LYMPHOCYTOME BORRELIEN 111
III. ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE 111
IV. ARTHRITES DE LYME 112
V. NEUROBORRELIOSE 113
VI. CARDITE DE LYME 113
TRAITEMENT 114
I. PRINCIPES DU TRAITEMENT 115
I.1. Objectifs 115
I.2. Bases bactériologiques 115
I.3. Bases pharmacocinétiques 116
I.4. Molécules actives 116
II. TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PHASE 117
II.1. Phase primaire (érythème migrans) 117
II.2. Phases secondaire et tertiaire 121

II.3. Post Lyme Syndrome et intérêt des antibiothérapies prolongées 126
III. TRAITEMENTS NON ANTIBIOTIQUES 127
III.1. Corticostéroïdes et anti-inflammatoires 127
III.2. Synovectomie sous arthroscopie 128
III.3. Hydroxychloroquine (Plaquénil®) 128
IV. SUIVI NECESSAIRE APRES TRAITEMENT 129
IV.1. Suivi des formes primaires 129
IV.2. Suivi des phases secondaire et tertiaire 130
IV.3. Situation particulière 131
PREVENTION 133
I. MESURES DE PREVENTION PRIMAIRE 134
I.1. Actions sur l'environnement 134
I.1.a. Traitement mécanique de la végétation 134
I.1.b. Traitement chimique de la végétation 135
I.1.c. Traitement biologique de la végétation 135
I.1.d. Actions de contrôle des populations d'animaux réservoirs 136
I.1.e. Traitement des animaux réservoirs 136
I.2. Actions sur l'homme 137
I.2.a. Information du grand public, des sujets exposés et des professionnels de santé 137
I.2.b. Mesures de protection mécanique 138
I.2.c. Répulsifs 139
I.2.d. La vaccination 141
II. Les mesures de prévention secondaire 145
II.1. Recherche méticuleuse 145
II.2. Retrait de la tique 145
II.3. Antibioprophylaxie 147

II.3.a. Stratégies d'antibioprophylaxie 147
II.3.a.1. Antibioprophylaxies de type traitement curatif..... 147
II.3.a.2. Antibioprophylaxie « monodose »..... 148
II.3.a.3. Cas particuliers..... 149
CONCLUSION 151
RESUMES 153
BIBLIOGRAPHIE 157

Introduction

La maladie de Lyme ou Borréliose de Lyme est une anthropozoonose systémique due à des spirochètes du groupe *Borrelia Burgdorferi sensu lato* qui comprend plusieurs espèces pathogènes, transmise à l'Homme par piqûre de tiques du genre Ixodes essentiellement en période estivale. Elle constitue la maladie vectorielle la plus fréquente dans l'hémisphère nord.

Les manifestations cliniques sont à début focal avec extension systémique: la peau, le système musculosquelettique, le système nerveux et le cœur sont les organes les plus touchés souvent par atteinte séquentielle. Le diagnostic doit reposer sur un faisceau d'arguments tant épidémiologiques que cliniques et biologiques bien définis tenant compte du stade évolutif.

Le traitement antibiotique est efficace particulièrement dans les stades précoces. La prévention repose essentiellement sur des mesures primaires agissant sur l'homme.

Le problème réside dans la difficulté à poser le diagnostic de maladie de Lyme en raison de son polymorphisme épidémiologique et clinique à tel point que la maladie a été qualifiée de la grande simulatrice.

L'objectif de ce travail est de :

- ✓ Préciser les éléments épidémiologiques, cliniques et paracliniques qui permettent le diagnostic de la maladie de Lyme.
- ✓ Discuter les modalités thérapeutiques.
- ✓ Appliquer les mesures préventives primaires et secondaires.

Historique

L'histoire de la maladie est exemplaire des progrès de la médecine. Elle nous conduit de l'ancien au nouveau continent; elle commence en Europe à la fin du XIX^{ème} siècle pour se poursuivre aux Etats Unis.

- En **1883** : Buchwald a décrit les caractéristiques cliniques de ce qui fut identifié par Herxheimer et Hartmann comme l'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA).
- En **1909** : L'Erythèma Chronicum Migrans (ECM), lésion cutanée pathognomonique, a été rapportée pour la première fois par le Suédois Afzelis.
- En **1911** : Le Lymphocytome Cutané Bénin (LBC) a été relaté par Burkhardt.

Même si les deux dernières affections cutanées étaient associées à des piqûres de tiques, ces syndromes sont alors considérés comme trois maladies différentes.

- En **1922 :** Garin et Bujadoux ont publié en France une observation de méningoradiculite faisant suite à une piqûre de tiques et à un érythème. Ils ont précisé les caractéristiques de l'atteinte neurologique qui peut accompagner les signes cutanés.
- En **1930:** Hollstrom a mis en évidence le rapport entre ECM et méningite, cette observation a été confirmée par plusieurs autres publications en **1940**.
- En **1941** : L'entité méningoradiculite lymphocytaire a pris le nom de syndrome de Bannwarth.

- En **1948** : Lennhoff a découvert des spirochètes dans les biopsies de peau des lésions érythémateuses de l'ECM.
- En **1951** :Hollstrom a démontré l'efficacité de la pénicilline G dans le traitement de l'ECM et de la méningite qui y est associée, suggérant ainsi l'origine bactérienne de l'infection.
- En **1955** : Binder a décrit la transmission expérimentale d'homme à homme pour l'ECM.
- En **1960** : Schaltenbrand, Brammer et Schenk ont observé que la douleur et la lésion radiculaire initiales survenaient fréquemment dans le même segment de dermatome que la lésion initiale de la piqûre de tique ou de l'ECM. Ils ont supposé que l'agent étiologique migrait le long des nerfs ou des lymphatiques périnerveux vers les racines nerveuses et le système nerveux central.
- En **1970** :Scrimenti a décrit le premier cas autochtone d'ECM apparu aux Etats Unis et contracté dans le Winsconsin.
- En **1977** : Steere a attiré l'attention médicale internationale par la description d'une épidémie d'arthrites atteignant surtout des enfants, sévissant dans le comté de Lyme au Connecticut. Dans sa description princeps, il a relié les descriptions européennes historiques à l'arthrite de Lyme, notamment en raison de la transmission par une tique et de la lésion d'inoculation qu'est l'ECM, mais s'est étonné de l'absence d'arthrites dans le vieux continent. Par contre , malgré la notion bibliographique d'une sensibilité au traitement antibiotique, Steere est resté sceptique quant à l'intérêt des antibiotiques à cette époque.

- En **1978** : Steere a établi le rôle vecteur des tiques Ixodes Dammini.
- En **1982** : La preuve de l'étiologie bactérienne de la Borréliose de Lyme a été apportée. Un spirochète a été mis en évidence dans l'intestin moyen de la tique Ixodes Dammini par W. Burgdorfer et cultivé dans le milieu de Kelly modifié par A. Barbour. Les antigènes de cette bactérie étaient reconnus par les anticorps contenus dans le sérum de patients atteints d'arthrite de Lyme et de lapins infestés par la tique vectrice.
- En **1983** :
  - ✓ Une nouvelle maladie infectieuse a été décrite dans le New England Journal of Medecine, qui fut baptisée : maladie de Lyme.
  - ✓ Benach a retrouvé le spirochète responsable dans les produits pathologiques des patients (sang, liquide céphalorachidien, peau) mais dans un faible pourcentage de cas.
- En **1984** :
  - ✓ R.C. Johnson a publié les résultats de ses travaux sur la position taxonomique de ce nouvel agent infectieux qui est une *Borrelia*, dont le nom d'espèce sera *Borrelia Burgdorferi* en l'honneur de son découvreur Willy Burgdorfer.
  - ✓ Le premier symposium international sur la maladie de Lyme s'est déroulé aux Etats Unis et le spectre complet de l'affection y fut défini en détails. Des séries de cas européens bien documentés furent également rapportées, essentiellement par les équipes allemandes et scandinaves, décrivant les complications neurologiques et dermatologiques.

- Au début des années **1990** : de nouvelles espèces de *Borreli*a ont été identifiées et il a pu être rapidement établi que les espèces habituellement responsables de la maladie en Europe étaient différentes des souches américaines.

L'analyse de toutes ces données permettait de tirer deux conclusions initiales. La première semblait concerner la prévalence des formes cliniques observées entre les deux continents. La deuxième conclusion concernait la différence de mode de présentation épidémiologique entre l'ancien et le nouveau continent [1].

Epidemiologie

I. AGENT PATHOGENE

I.1. Caractéristiques générales

L'agent causal de la maladie de Lyme est un spirochète du complexe *Borrelia Burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi*) qui fait partie de l'ordre des Spirochaetales, de la famille des Spirochaetaceae [2] (tout comme les tréponèmes) et du genre Borrelia (figure 1).

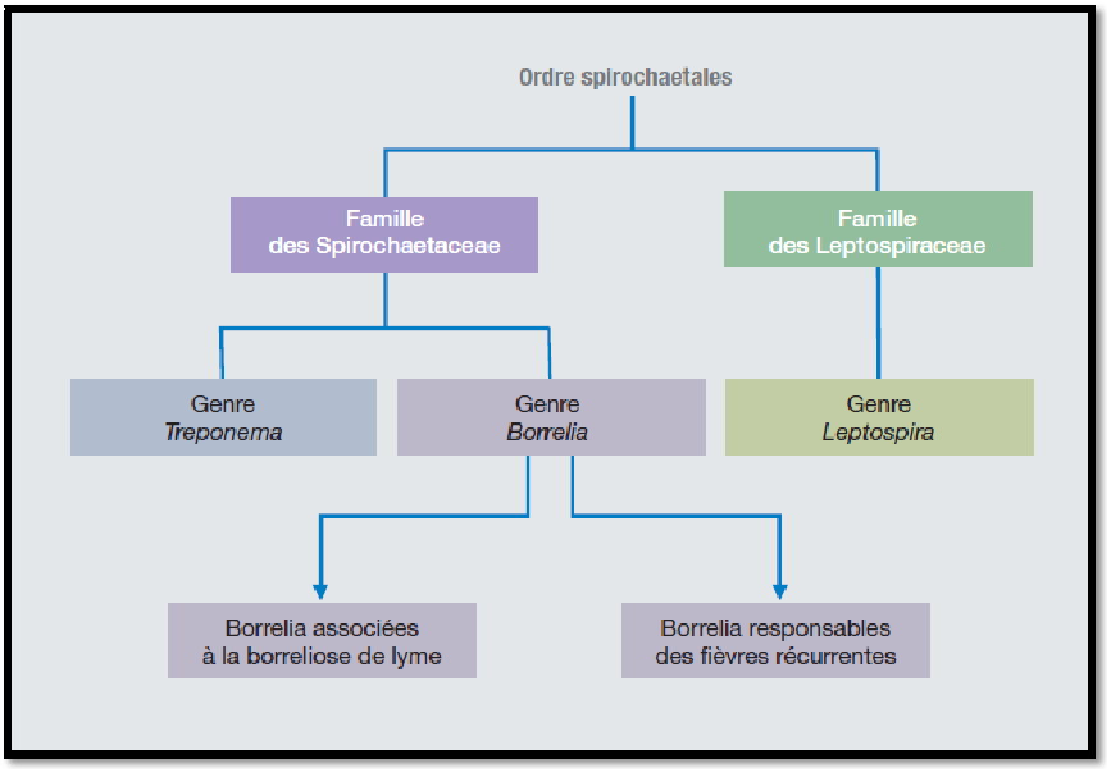


Fig. 1 : Classification des spirochètes d'importance médicale [1].

Dans la première description par Willy Burgdorferi ce spirochète est qualifié de Treponema-like spirochète [1]. C'est un bacille gram négatif (BGN), modérément colorable par le Giemsa et aux techniques d'imprégnation à l'argent, mis en évidence au microscope à contraste de phase ou à fond noir

(figure 2). Il est de forme hélicoïdale, mince et de grande taille, il mesure approximativement 10 à 30 µm de long et 0,2 à 0,5 µm de large [3,4]. Entre lame et lamelle, il est lentement mobile et capable de rotation, translation et flexion.

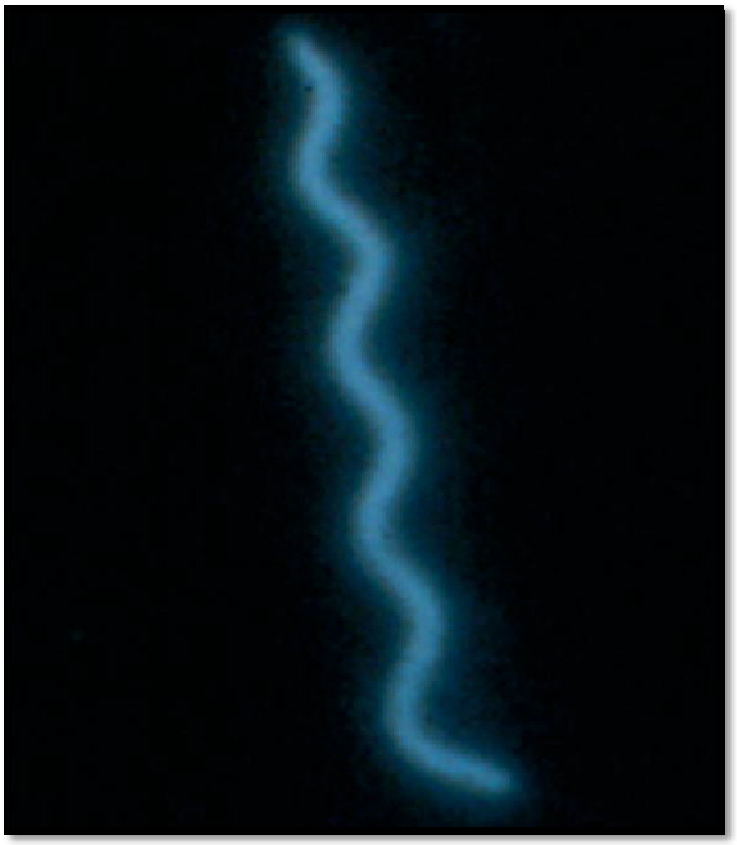


Fig. 2 : Bactérie *Borrélia* observée au microscope à fond noir [5].

La culture de cette bactérie est difficile, elle s'effectue à une température moyenne de 35°C (entre 34 et 37°C) sur milieux dérivés de Kelly (Barbour-Stoenner-Kelly ou BSK) qui permettent d'atteindre une concentration de 1 à 400.000.000 bactéries par ml à partir de 1 à 2 spirochètes. La croissance y est de type micro-aérophile, avec un temps de génération variant de 6 à 12 heures [1].

Les *Borrélia*, au même titre que les autres spirochètes sont caractérisées par une ultrastructure particulière, unique au sein des eubactéries (figure 3). On distingue une enveloppe ou membrane externe multi-lamellaire qui entoure le cylindre protoplasmique, constitué du peptidoglycane, de la membrane cytoplasmique et du contenu intracytoplasmique (figure 4); les flagelles périplasmiques (filaments axiaux ou fibrilles axiaux) sont localisés entre l'enveloppe externe et le cylindre protoplasmique. Les filaments de flagelline sont eux mêmes insérés par un système d'ancrage dans la membrane cytoplasmique [1] (figure 5).

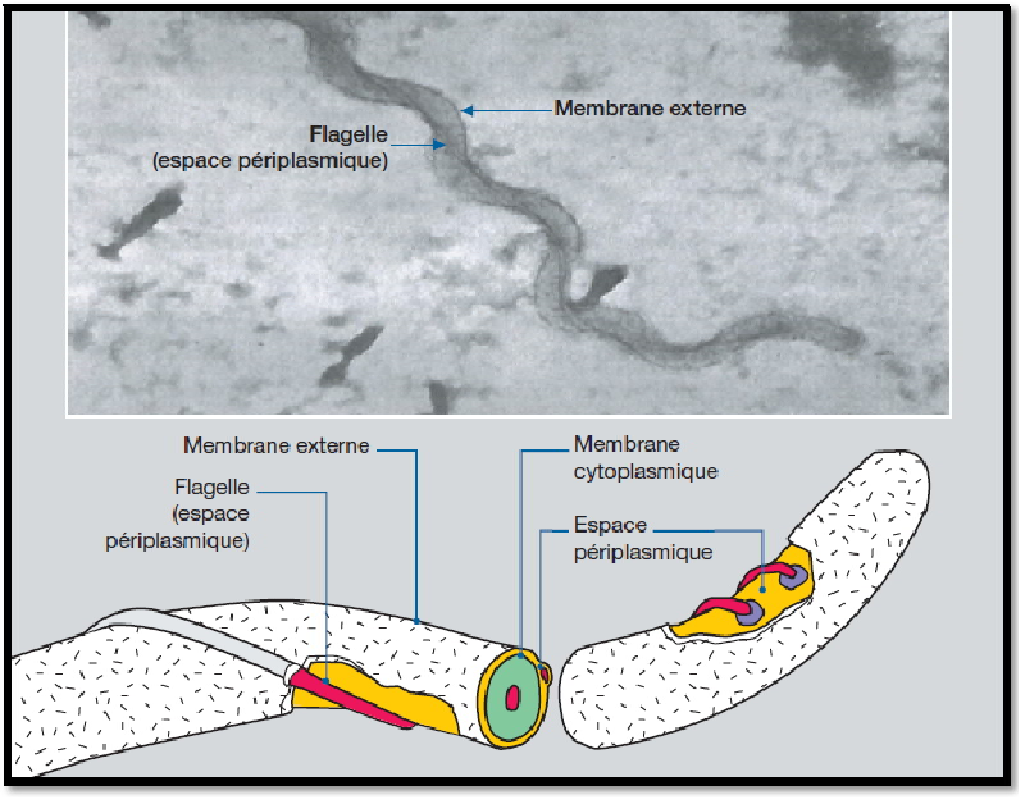


Fig. 3 : Ultrastructure des *Borrelia* [1].

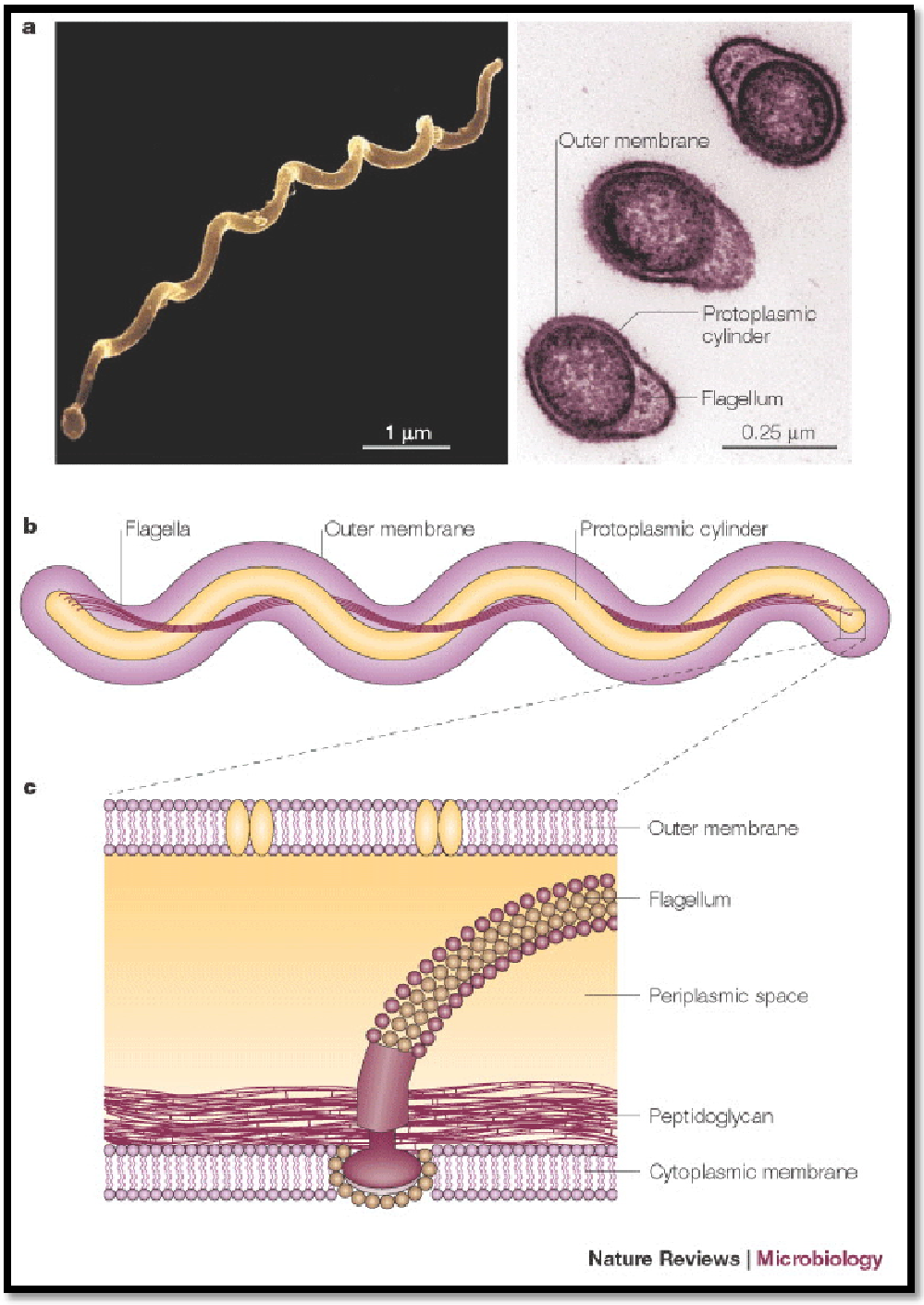


Fig. 4 : Morphologie et ultrastructure de *B. burgdorferi* [6].

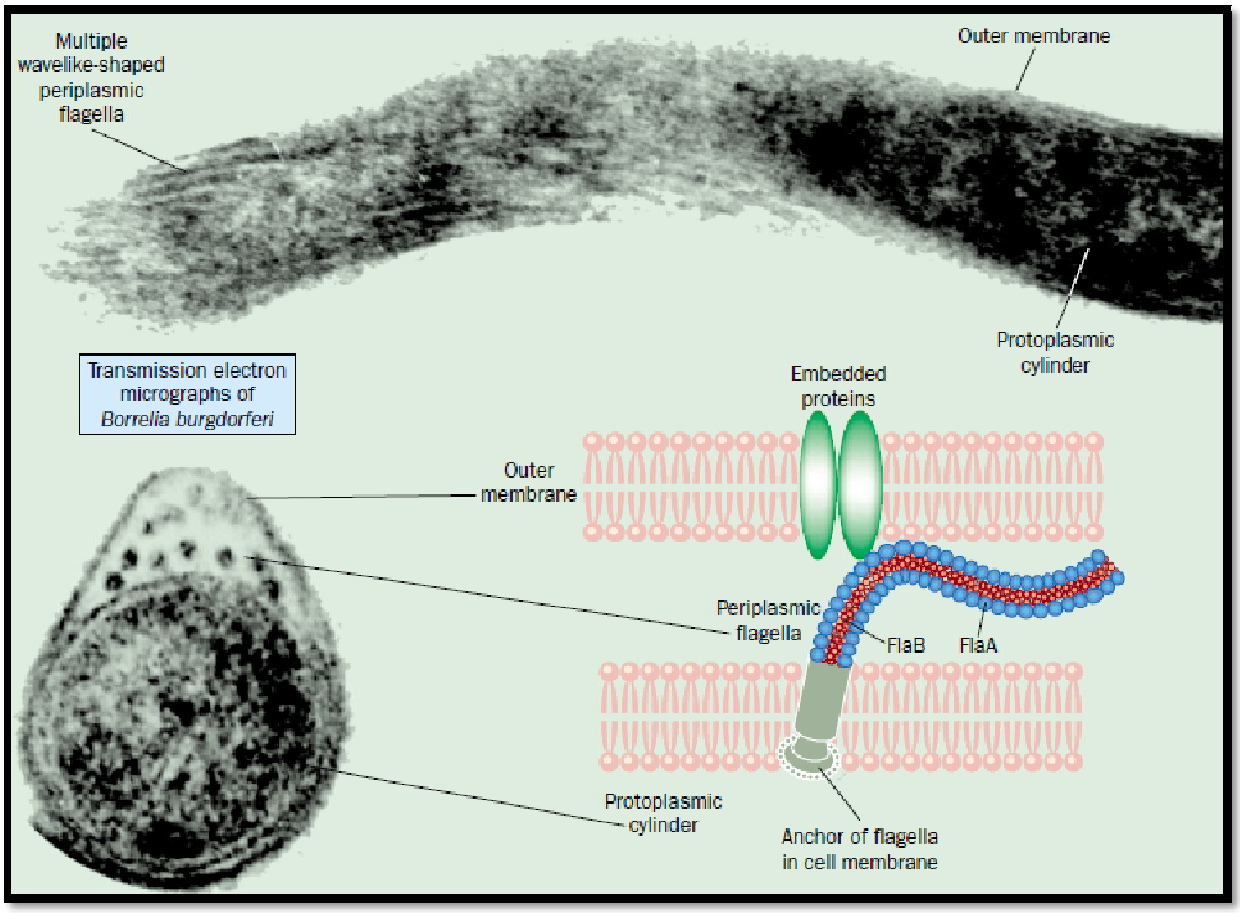


Fig. 5: Ancrage des filaments de flagelline dans la membrane cytoplasmique de *B.burgdorferi* [4].

De grandes similitudes existent dans la morphologie, la structure et ultrastructure des principaux membres des spirochètes. Par contre, les plus grandes différences apparaissent au niveau génétique. Les gènes de *B. burgdorferi* sont portés par un chromosome central linéaire d'une taille d'environ 1 million de bases et par des plasmides en nombre exceptionnellement élevé (figure 6) (21 plasmides dont 12 linéaires et 9 circulaires soit 40% d'un génome de 1.500.000 paires de bases pour la souche B31 de *B. burgdorferi sensu stricto*) [7,8].

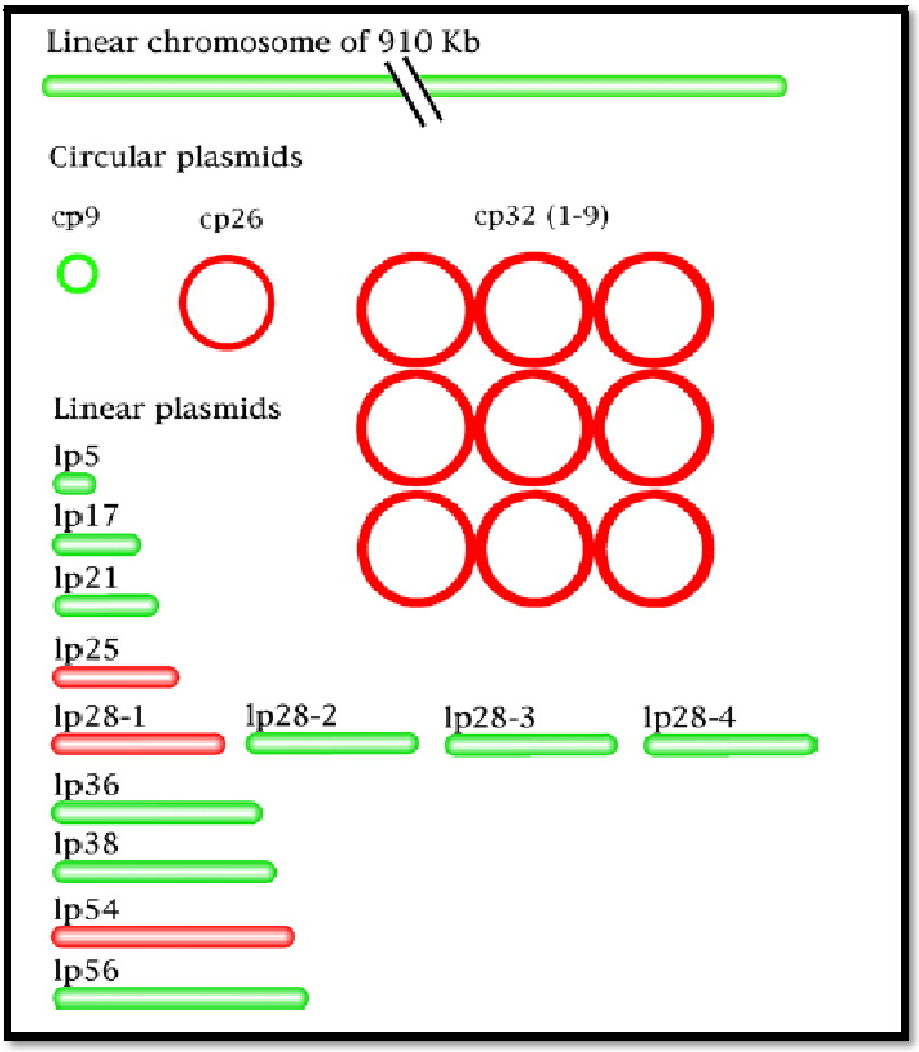


Fig. 6 : Génome de *B. burgdorferi* [9].

Ce matériel génétique n'offre à la bactérie que des possibilités métaboliques réduites qui en font un stricte parasite et rendant sa culture difficile, mais il lui permet de s'adapter à des conditions changeantes et hostiles, en particulier lors de son passage de la tique vectrice vers un mammifère à sang chaud. Les techniques de génétique moléculaire à présent disponibles confirment l'importance des plasmides pour la survie et le pouvoir pathogène de la bactérie [9].

Les gènes de *Borrélia* codent pour de nombreuses protéines (environ 150 gènes de lipoprotéines ont été décrits) [1] dont les plus importantes, par leur implication dans les processus pathogéniques et les méthodes diagnostiques, sont :

- Protéines de membrane externe

Les protéines de membrane externe, appelées Osp pour Outer Surface Protein, représentent pondéralement une partie importante de la constitution protéique de la bactérie.

Ce sont des lipoprotéines, exposées à la surface de la bactérie et différemment exprimées selon l'environnement, qui conditionnent la capacité de l'agent pathogène à s'adapter, à coloniser ses hôtes et à développer ses effets pathogènes.

Elles ont été initialement classées par ordre alphabétique, de Osp A à Osp F, puis selon leur masse moléculaire et leur fonction. Certaines exercent une fonction d'adhérence (adhésines), qui permet à *B. burgdorferi* de se fixer sur des constituants de l'hôte qu'elle contamine. Ainsi par exemple, les Decorin Binding Protein A et B (Dbp A et Dbp B), fixent la bactérie sur des protéoglycanes, ce qui expliquerait son tropisme pour certains tissus comme la peau et les articulations [10]. D'autres exercent des fonctions de porines, ou encore empêchent l'activation du complément de l'hôte.

- VlsE (Variable like protein sequence expressed) :

La lipoprotéine VlsE est analogue à la protéine VMP (pour variable major protein) des *Borrélia* des fièvres récurrentes. Les VMP sont des protéines

majeures support de la variation antigénique décrite chez ce groupe de bactéries et responsable en grande partie de leur pathogénie [1].

- Flagelline :

La flagelline des *B. burgdorferi sl* est composée d'une seule protéine de 336 acides aminés. Elle est désignée par FlaB ou flagellar core protein, pour la différencier du produit du gène flaA et constitue la majorité du flagelle périplasmique. La protéine FlaA, constitue l'enveloppe externe du flagelle, sa fonction est inconnue [1].

- Protéine BmpA :

Elle est considérée comme un protéine associée à la membrane et est interprétée comme spécifique en cas de réactivité en immunoempreinte.

I.2. Polymorphisme génétique et géographique

Parmi la douzaine d'espèces de *B. burgdorferi sl* identifiées sur des critères moléculaires, trois espèces sont pathogènes chez l'homme.

Aux Etats Unis, *B. burgdorferi sensu stricto* est la seule espèce isolée par culture de prélèvements humains [11] et elle est ubiquitaire chez la tique vectrice, Ixodes scapularis dans les états du Nord Est. Son polymorphisme génétique est important [12] et la diversité des souches résulte de recombinaisons et d'échanges plasmidiques [13].

En Europe, la Borréliose de Lyme est due à trois espèces : *B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii et B. afzelii*, toutes isolées chez des patients. Les deux dernières sont principalement en cause et elles sont aussi le plus découvertes chez la tique vectrice Ixodes ricinus [14].

Régulièrement de nouvelles espèces isolées à partir de tiques sont décrites à travers les différents pays. Elles n'ont en général que peu d'implications pour les biologistes cliniques. En effet, ce nombre sans cesse croissant d'espèces révèle le plus grand polymorphisme génétique des *Borrélia* associées à la Borréliose de Lyme dans l'environnement par opposition au nombre très limité d'espèces pathogènes pour l'homme (figures 7et8) [1].

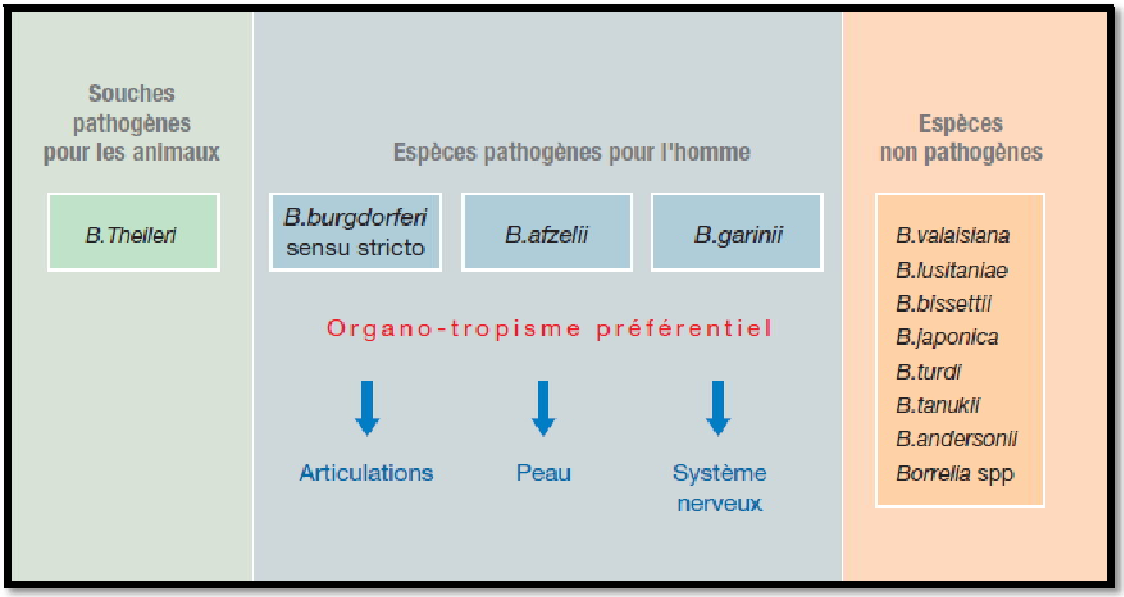


Fig.7 : Classification des différentes espéces de *B. burgdorferi sensu lato* [1].

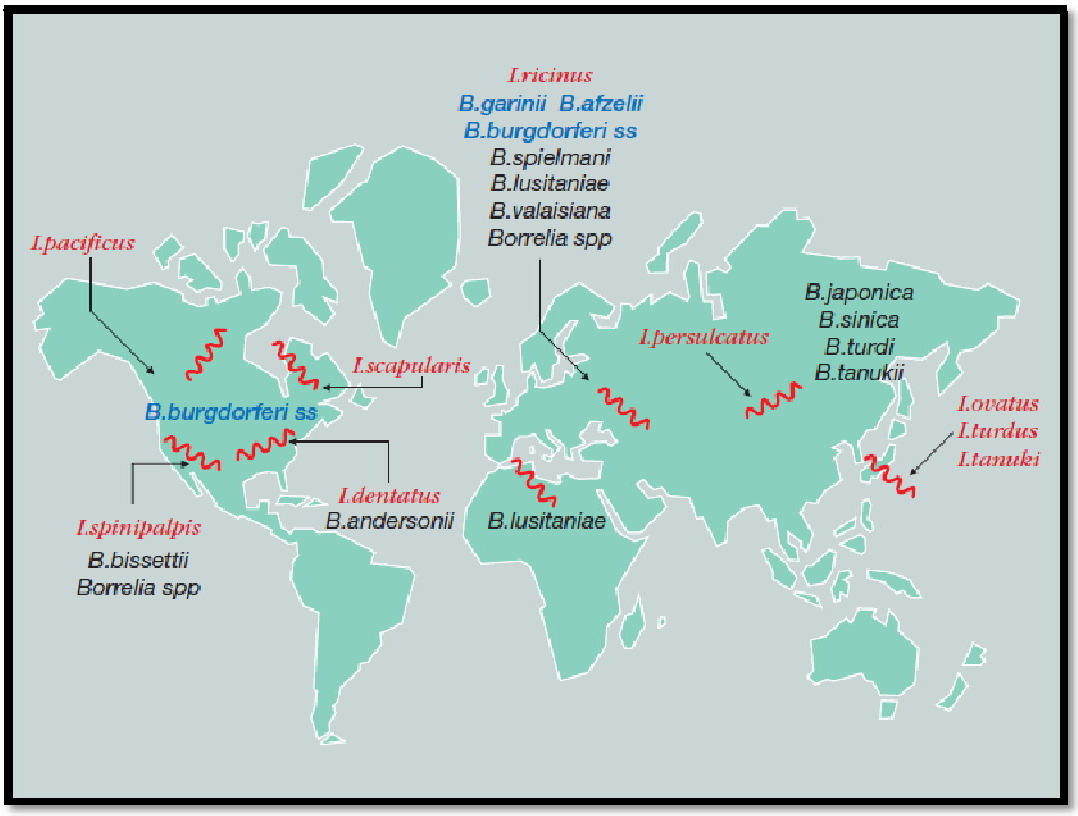


Fig.8 : Répartition géographique des *Borrélia* pathogènes et non pathogènes [1].

I.3. Organotropisme

L'organotropisme particulier des différentes espèces de *Borrélia* est actuellement bien démontré. Ainsi *B. burgdorferi sensu stricto* provoque volontiers des arthrites, plus fréquentes aux Etats Unis qu'en Europe. Le neurotropisme de *B. garinii* rend compte de la fréquence élevée des formes neurologiques en Europe, particulièrement en France; dans une étude allemande, *B. garinii* n'a été détectée qu'en cas de neuroborréliose. Enfin *B. afzelii* est l'agent prédominant de l'acrodermatite chronique atrophiante observée seulement en Europe [15] (tableau I).

Tableau I : Organotropisme des principales espèces pathogènes de *B. Burgdorferi* [16].

Principales espèces de *B. burgdorferi sl* pathogènes chez l'homme.

Espèces	Vecteurs	Localisation	Organotropisme
Borrelia burgdorferi ss	*Ixodes scapularis*	États-Unis (est)	Articulations
	Ixodes pacificus	États-Unis (ouest)	
	Ixodes ricinus	Europe	
Borrelia garinii	*Ixodes ricinus*	Europe	Système nerveux
	Ixodes persulcatus	Asie	
Borrelia afzelii	*Ixodes ricinus*	Europe	Peau (acrodermatite chronique atrophiante)
	Ixodes persulcatus	Asie	

II. VECTEUR : TIQUE IXODES

Les Borrélioses sont habituellement transmises à l'homme par une piqûre de tiques. Les tiques sont des acariens dont deux familles sont importantes en médecine : les Argasidae ou tiques molles pouvant être responsables d'envenimation ou de manifestations anaphylactiques et les Ixodidae ou tiques dures impliquées dans la transmission de différents agents infectieux dont les *Borrélia*. Les tiques responsables de la transmission des Borrélioses sont Ixodes ricinus en Europe, Ixodes scapularis (anciennement Ixodes dammini) sur la côte Est des Etats Unis, Ixodes pacificus sur la côte Ouest et Ixodes persulcatus en Asie (figure 9). Ces tiques peuvent également véhiculer d'autres maladies comme l'encéphalite à tiques, les rickettsioses, la tularémie et les bartonelloses [17,18].

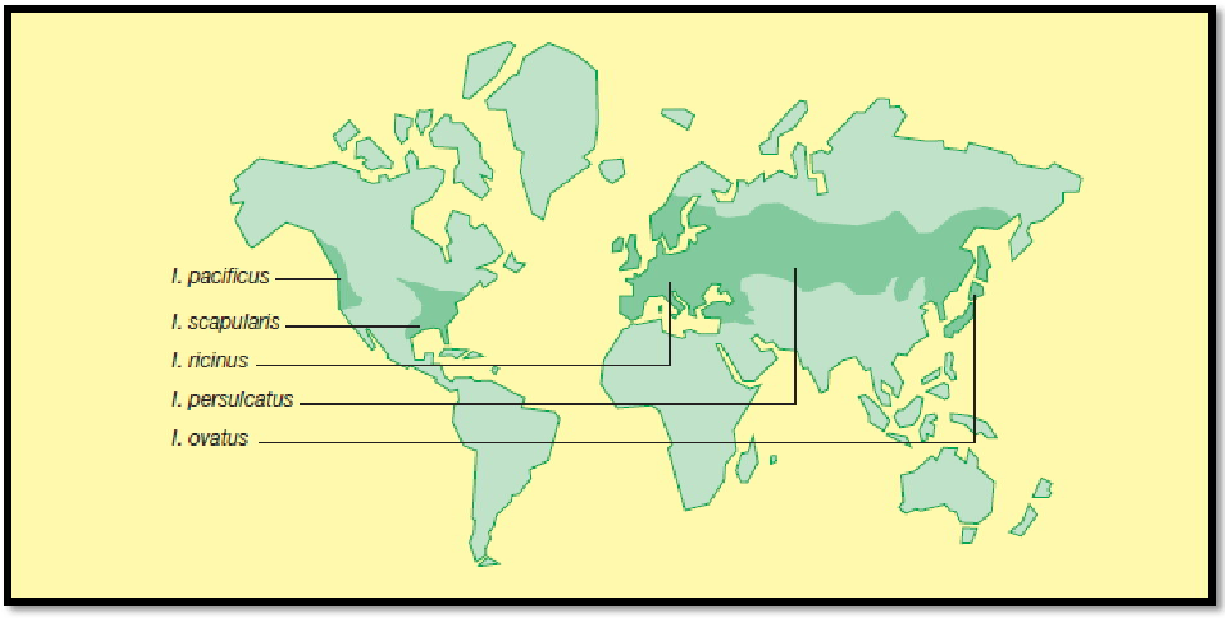


Fig. 9 : Répartition géographique des différentes espèces d'Ixodidae porteuses de *B. burgdorferi sensu lato* [1].

Le risque de contamination par les *Borrélia* lors d'une piqûre de tique dépend directement de la densité en tiques et de leur pourcentage d'infestation. Ce pourcentage peut varier dans des proportions importantes allant de 4 à 40 % chez les adultes et de 5 à 35 % chez les nymphes. Il existe cependant des variations majeures dans une même saison avec un pic en mai juin, mais aussi d'une saison à l'autre et même d'une parcelle à l'autre. Ainsi s'il est vrai qu'il existe des zones de plus ou moins grande endémie, il peut exister des variations très importantes dans une zone donnée [1].

La tique Ixodes a un corps large (2 à 30 mm), quatre paires de pattes pour les nymphes et les adultes, ne possède pas d'antenne et, contrairement aux autres insectes, n'a pas de division distincte entre la tête, le thorax et l'abdomen. La partie antérieure du corps comprend la bouche avec ses organes sensoriels, ses organes de section et un organe médian mobile appelé hypostome, recouvert latéralement de crochets incurvés qui permettent d'ancrer la tique à la peau de l'hôte [19] (figure 10 et 11).

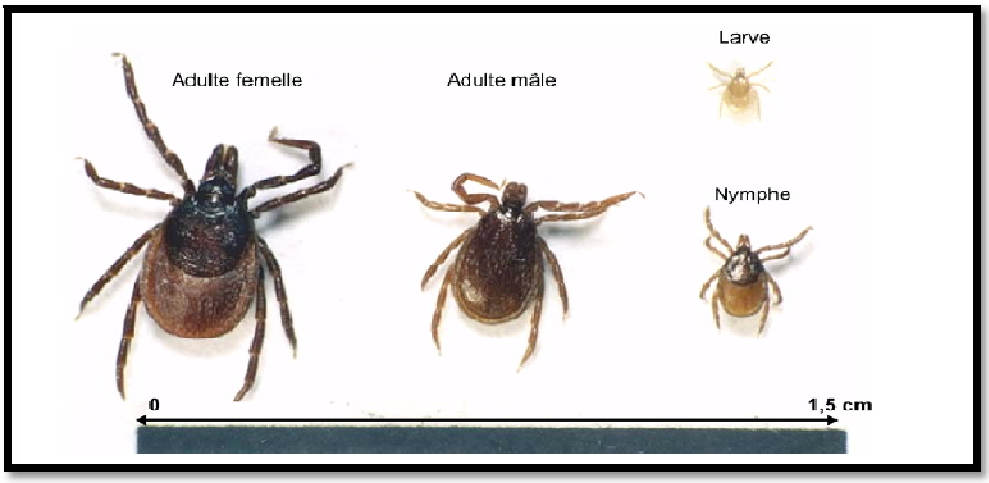


Fig.10 : Tique Ixodes ricinus (les adultes male et femelle, la nymphe et la larve) [20].

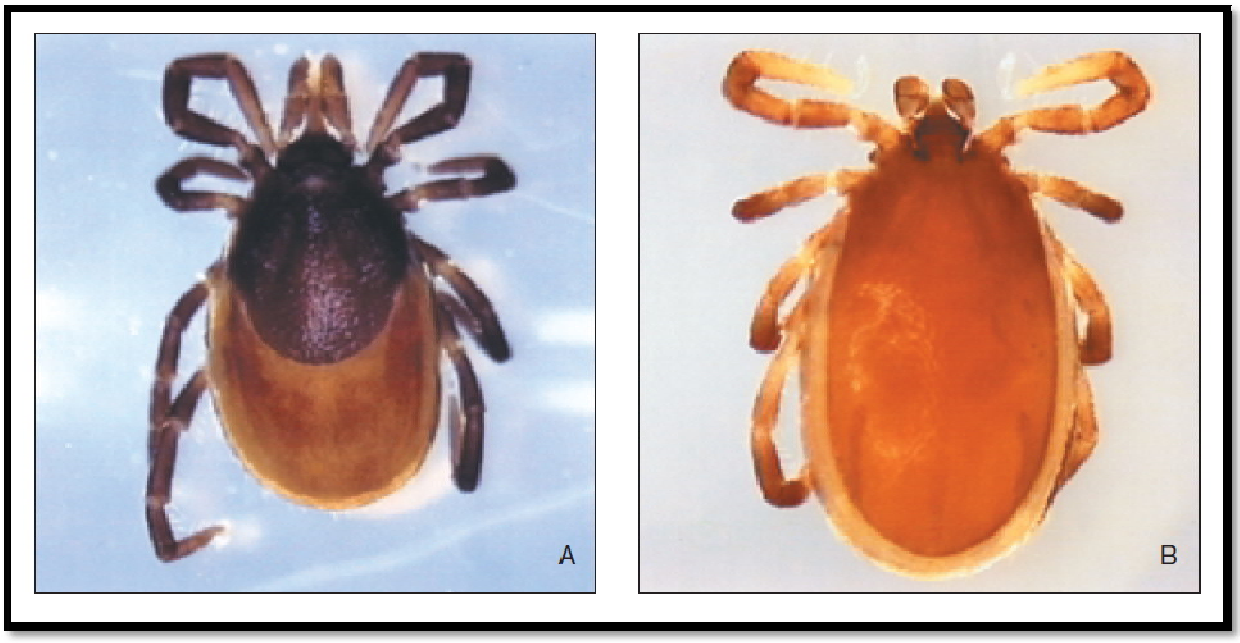


Fig.11 : Adultes male et femelle d'Ixodes A: male B: femelle [1].

Les zones d'endémie de la Borréliose de Lyme correspondent aux biotopes propices au développement des tiques. Les Ixodes sont retrouvées dans des écosystèmes forestiers particuliers où elles pratiquent l'affût sur la végétation (figure 12). Néanmoins, même en milieu urbain, la présence d'un bosquet ou d'un taillis peut suffire pour assurer la survie d'une population. Pour assurer cette survie, elles doivent satisfaire deux conditions : trouver un degré d'hygrométrie élevé (supérieur à 80%) et trouver un ensemble d'hôtes suffisamment varié pour se nourrir durant les trois stades de développement. Ixodes ricinus n'est pas retrouvée au delà de 1500 mètres d'altitude et en France, elle est quasi absente du pourtour méditerranéen et des zones soumises à des inondations trop fréquentes ou trop sèches [21].

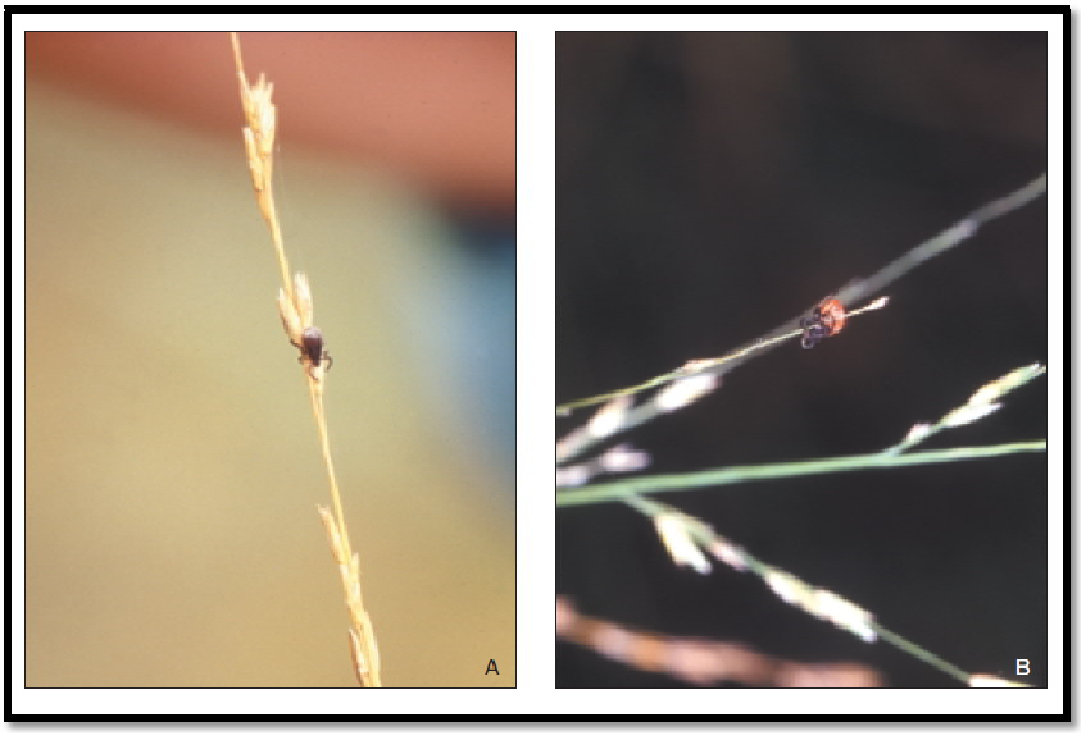


Fig. 12 : Tiques en forêt à l'affût [1]. A : male B: femelle

Quelle que soit l'espèce d'Ixodes concernée, le cycle évolutif de la tique répond toujours à la même succession d'événements. Il comprend les stades suivants : larve, nymphe et adulte. Ces trois stades, appelés des stases en acarologie, ont recours à trois hôtes différents pour la prise du repas sanguin, on parle de cycle triphasique. Quatre à six semaines après la ponte, des œufs apparaissent qui vont donner naissance à des larves hexapodes qui se fixent sur des insectivores ou des petits rongeurs pour effectuer leurs repas sanguin nécessaire à la mue. En quatre à six semaines, elles se transforment en nymphes octopodes. Le second hôte vertébré (oiseaux, mammifères de taille moyenne) va permettre la dernière mue conduisant en dix à vingt semaines à l'adulte sexué. Finalement, les cervidés, les suidés et les bovidés sont les hôtes de choix pour les adultes femelles, en ce qui concerne ce repas sanguin nécessaire pour la ponte. La durée moyenne du cycle de développement dépend de l'espèce, mais

aussi des conditions climatiques et de l'abondance des hôtes potentiels; il peut durer de un à sept ans. Aux trois stades, l'homme n'est qu'un hôte accidentel [1] (figure 13).

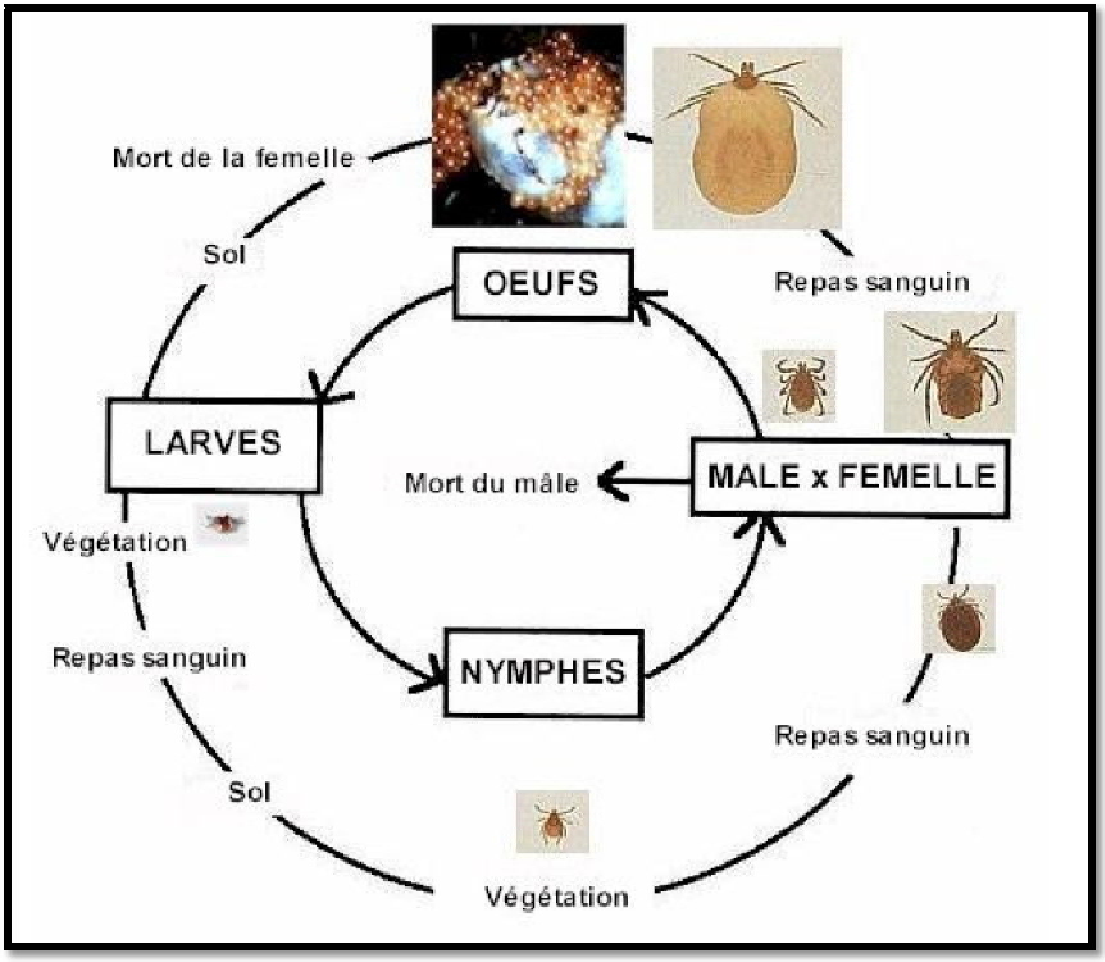


Fig. 13 : Cycle évolutif de la tique Ixodes [22].

La tique Ixodes est donc strictement hématophage et prend un unique repas sanguin de plusieurs jours. Cette activité hématophagique est maximale au printemps et il existe un petit pic d'activité automnale. Le repas sanguin comporte deux phases essentielles, surtout marquées chez les femelles : une phase de gorgement lent et progressif, puis une phase rapide au cours de laquelle

la tique grossit considérablement. C'est au cours de cette deuxième phase que les bactéries sont en général transmises [23] (figure 14).

Fig. 14 : Tique femelle gorgée de sang [1].

La détection de l'hôte va être essentielle pour cette arthropode qui ne vole pas et qui attend son hôte sur la végétation. Un certain nombre d'études ont été réalisées afin d'analyser ces mécanismes de reconnaissance et de repérage de l'hôte vertébré. Les arthropodes ont développés des systèmes olfactifs très sophistiqués pour repérer leurs hôtes. Des voies sensorielles ont été identifiées sur la première paire de pattes qui constitue l'organe d 'Haller [24,25] ainsi que des photorécepteurs situés latéralement sur le corps de la tique [26].

III. RESERVOIRS

De nombreux petits mammifères, rongeurs essentiellement, constituent classiquement le réservoir. Pour jouer ce rôle, ils ne doivent pas être affectés par le portage de *B. burgdorferi sl*. Le rôle des oiseaux se situe plutôt dans la propagation que dans celui de réservoir.

Les grands mammifères, cervidés, bovins, ovins, suidés, canidés, sont les hôtes habituels des formes adultes d'Ixodes. Le pouvoir pathogène de *B. burgdorferi* pour ces animaux est variable. Tous les intermédiaires existent probablement entre le portage sain et les manifestations pathologiques vraies. Les gros mammifères sauvages (cervidés, sangliers) étant beaucoup moins sensibles à l'infection que les mammifères domestiques (bovins, ovins, chiens). La plupart des études concluent à une prévalence élevée des anticorps anti-*B. burgdorferi* sl chez les différents hôtes sauvages ou domestiques. Ainsi le gros gibier est un maillon essentiel car indispensable au stade adulte et assure donc la pérennité du cycle et une densité importante en tiques [1] (figure 15).

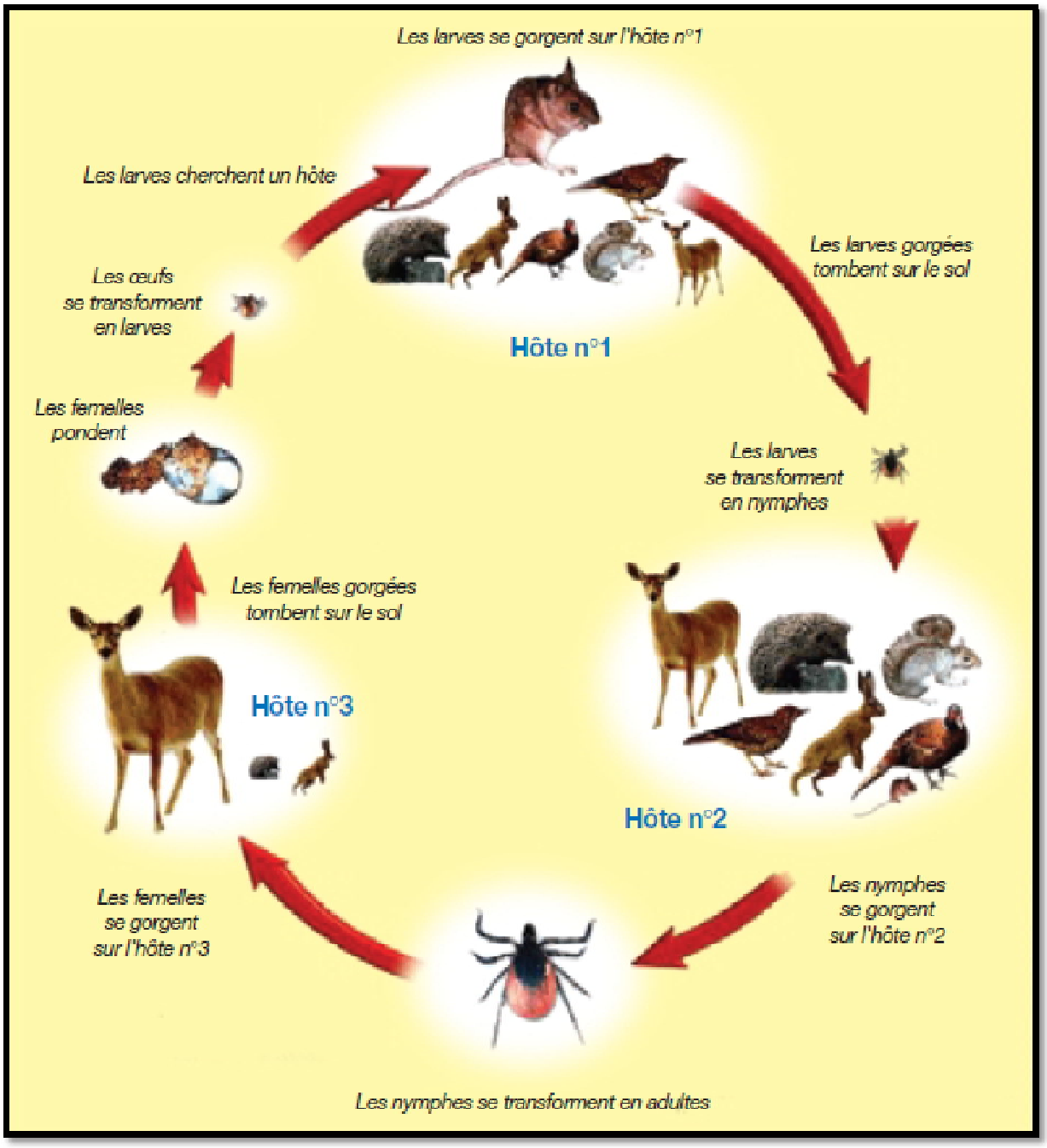


Fig. 15 : Hôtes impliqués dans le cycle de la tique Ixodes [1].

IV. TRANSMISSION A L'HOMME

IV.1. Mécanisme de la morsure

La tique est sensible aux mouvements de l'air, aux variations de température induites par la présence des vertébrés à sang chaud et à des stimuli chimiques tels que l'émission de CO2.

Ces particularités lui permettent de détecter la présence potentielle d'un hôte pour son repas sanguin [27]. La préférence des tiques pour le sang humain est variable selon l'espèce, mais serait plus marquée dans le cas d'Ixodes scapularis [28].

D'une façon générale, l'attachement de la tique se fait par les pièces buccales qui comportent les chélicères et l'hypostome. Les chélicères servent à percer et dilacérer les tissus. Elles permettent ainsi la pénétration de l'hypostome qui s'ancre solidement dans les tissus grâce à des denticules. Selon la tique en cause, il peut y avoir la production de cément qui fait office de joint [29] (figure 16).

Des facteurs salivaires anti-hémostatiques et vasodilatateurs entrent alors en jeu afin de créer un pool sanguin pour le repas. La salive contient également des substances immunosuppressives, anesthésiques et anti-inflammatoires.

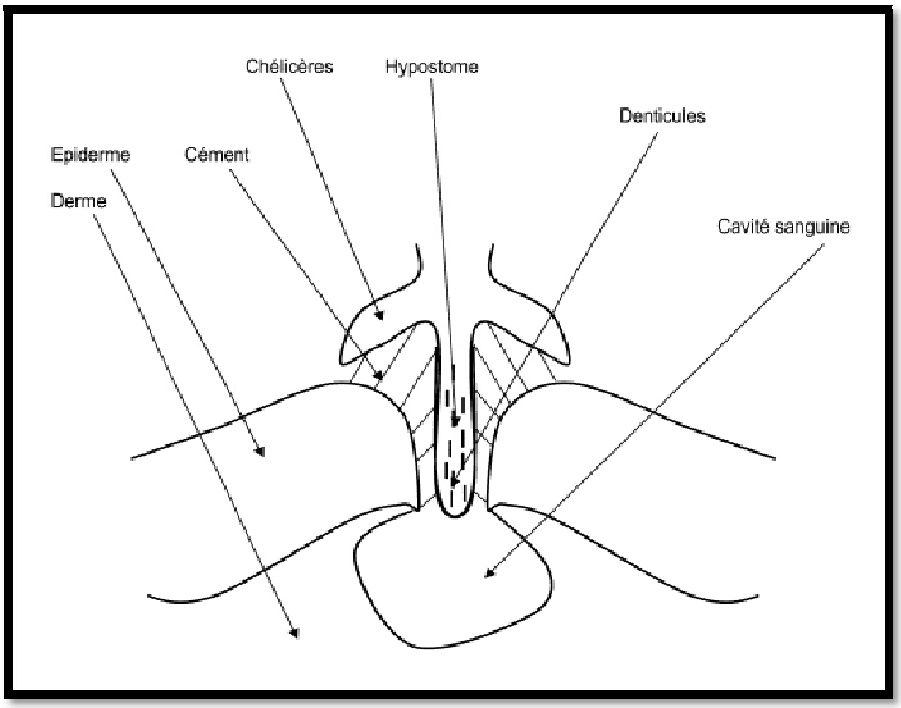


Fig. 16 : Ancrage des pièces buccales de la tique dans l'épiderme [30].

IV.2. Transmission de la bactérie

Le mécanisme de transmission de *B. burgdorferi* de la tique aux mammifères, comme l'homme, apparait complexe et remarquablement adapté à la survie de la bactérie qui doit faire face à un brutal changement d'environnement, en pénétrant chez un hôte hostile à sang chaud [4]. Avant que la tique se nourrisse sur son hôte, *B. burgdorferi* demeure fixée sur les cellules épithéliales de l'intestin moyen grâce à la protéine Osp A qui s'ancre sur un récepteur TROSPA (Tick receptor for Osp A) [31,32].

L'afflux sanguin déclenché par le repas entraine une augmentation de la température et une modification du pH, il provoque la réplication de la bactérie, son passage à travers la paroi intestinale dans l'hémolymphe jusqu'aux glandes

salivaires de la tique, ainsi que son adaptation à la colonisation de l'hôte [32]. Alors que l'expression d'Osp A se réduit, le repas déclenche la synthèse d'Osp C qui est indispensable à l'infection de l'hôte [33]. Il provoque aussi l'expression d'autres protéines, entrainant l'adhérence de l'agent pathogène aux tissus (adhésines) ou s'opposant à sa destruction par l'activation du complément [34] . En outre, *B. burgdorferi* augmente la production d'une protéine salivaire de la tique, Salp 15, qui adhère à la bactérie et interagit avec Osp C, ce qui protège la *Borrélia* des défenses immunitaires de l'hôte [35] (figure 17).

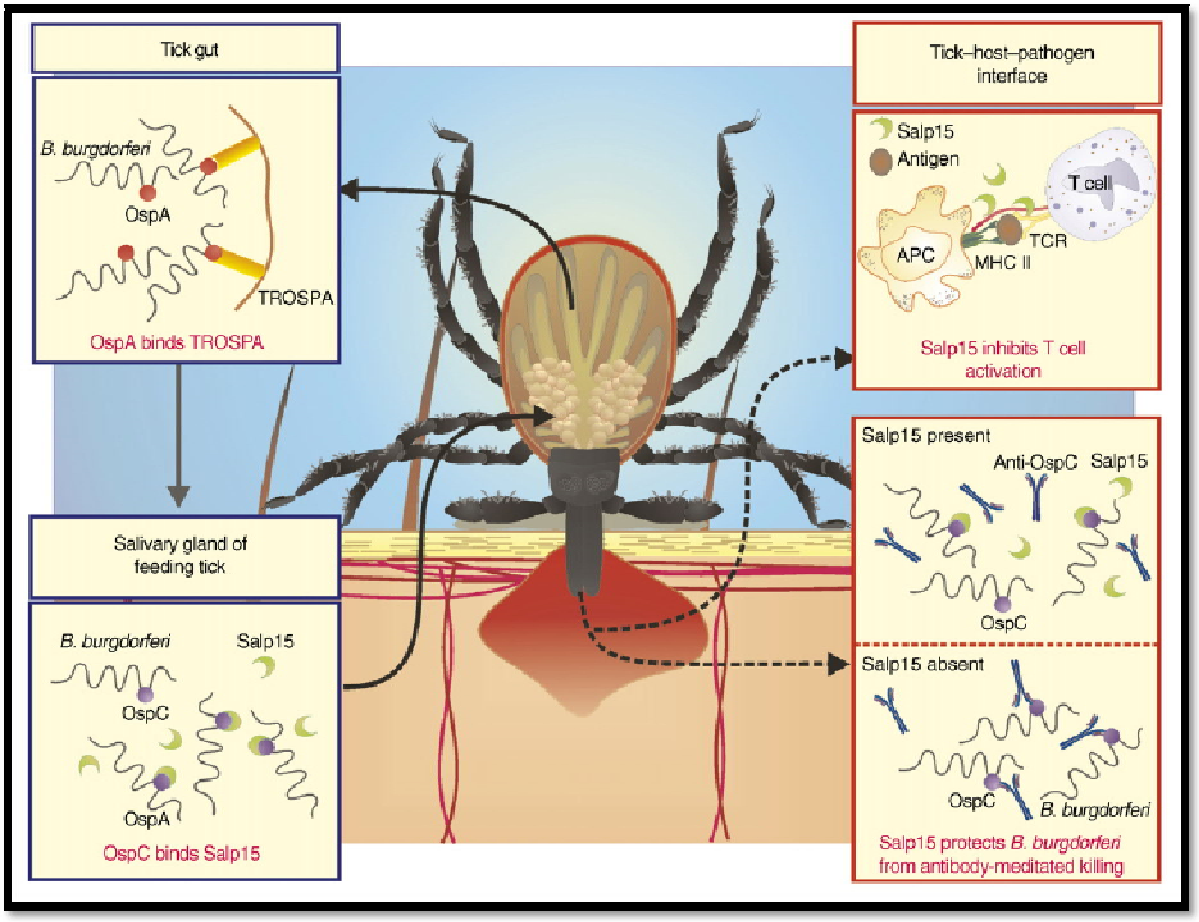


Fig. 17 : mécanisme de transmission de *B. burgdorferi* de la tique à l'hôte [36].

V. RECEPTIVITE

Comme toute maladie bactérienne, l'immunité est éphémère et donc la réceptivité est totale si les conditions sont favorables.

VI. FACTEURS FAVORISANTS

La transmission de *Borrélia* à l'homme fait intervenir de nombreux facteurs dont les principaux sont :

- la vie dans une zone à risque : dans le Nord-Est des Etats Unis, 10 à 20% des nymphes et 30 à 40 % des tiques adultes sont infectées et ce pourcentage peut monter jusqu'à 80 % dans les zones de très forte endémie.
- une activité en contact avec les tiques : une méta-analyse de 91 articles [37] a montré que l'activité régulière professionnelle ou de loisirs en forêt, ainsi que le fait d'habiter prés de bois augmente la séroprévalence.
- la durée de contact : plusieurs heures sont nécessaires pour que les mâchoires de l'insecte s'implantent et environ 12 à 24 heures pour que la tique soit engorgée et présente un risque de transmission.

VII. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Les différentes études épidémiologiques réalisées sur la maladie de Lyme ont montré que bien des cas cliniques ont été rapportés en Amérique du sud, en Afrique et en Australie, la maladie reste endémique dans des sites privilégiés de l'hémisphère nord où se trouvent le vecteur et les réservoirs de *Borrélia*.

Aux Etats Unis, l'affection apparait comme une maladie émergente [38] et fait l'objet d'une surveillance organisée état par état depuis 1982. Les statistiques des Centers of Diseases Control (CDC) montrent une incidence croissante avec une concentration des cas dans une douzaine des Etats du Nord, du Nord-Est et de la côte Atlantique [39], en particulier dans le Connecticut ou l'incidence atteint 1000/100 000 habitants.

En Europe, peu de pays ont développés une surveillance organisée de la maladie. La plupart des études épidémiologiques menées sont des études séro-épidémiologiques, utilisant des tests sérologiques différents et des critères de positivité différents. Il semble exister cependant d'importantes variations géographiques dans l'incidence de la maladie, avec un gradient décroissant Nord-Sud et Est- Ouest, les plus fortes incidences étant observées en Europe centrale avec un nombre de cas estimé à plus de 100/100 000 habitants en Autriche et en Slovénie notamment [40,41] (figure 18).

Le continent africain, bien que n'étant pas une zone de prédilection de Borrélioses humaines, a enregistré selon certains auteurs, des cas en Afrique du Nord ainsi qu'en Afrique du Sud et Centrale [42-44]. En Afrique Occidentale, en particulier en Côte-d'Ivoire, des tableaux cliniques d'arthrites et de manifestations neurologiques liés à la bactérie *Borrélia* sont observés en milieu hospitalier. Au Maroc, la direction d'épidémiologie ne possède actuellement aucune donnée concernant la maladie.

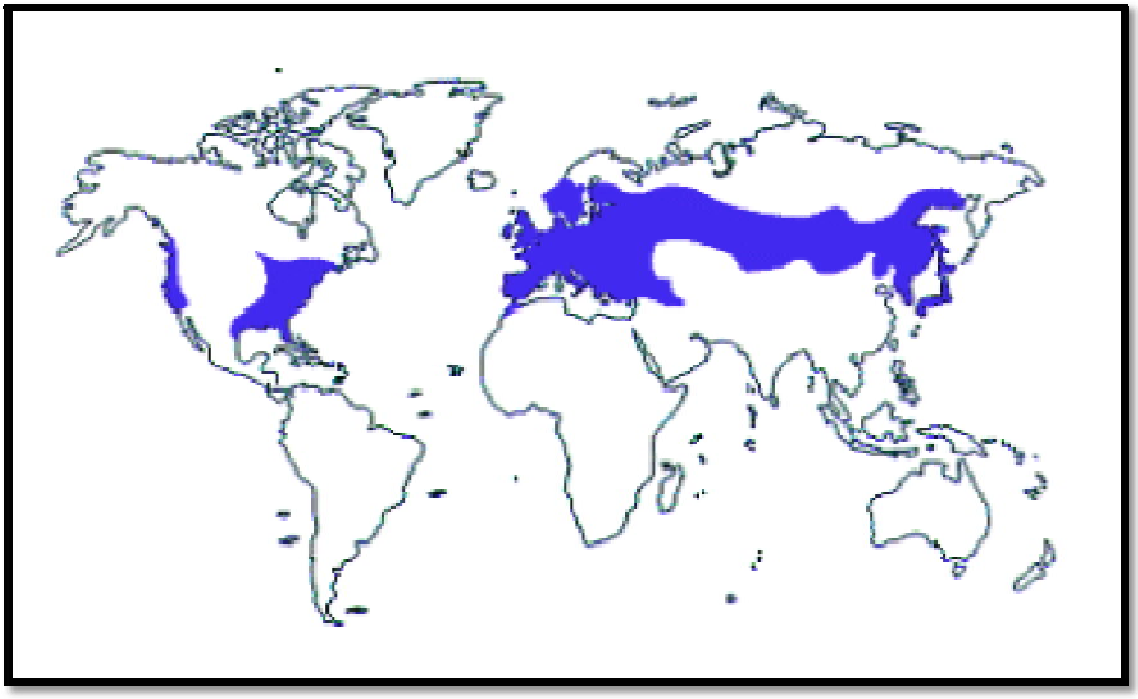


Fig. 18 : Distribution de la maladie de Lyme dans le monde [45].

Physiopathologie

I. DISSEMINATION DE LA BACTERIE

Une fois dans la peau de l'hôte, la bactérie se multiplie et progresse de proche en proche, créant ainsi la lésion annulaire typique. Dans un second temps, l'évolution est caractérisée par la dissémination hématogène et la colonisation de multiples organes, articulations, système nerveux et cœur, permise par l'adhérence de l'agent pathogéne à des récepteurs variés de l'hôte. Ainsi, la fibronectin-binding protein (lp36) permet à la bactérie d'adhérer à une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, les decorin-binding proteins A et B (lp54) la lient aux glycosaminoglycanes associés aux fibres de collagène [32].

II. DEFENSES IMMUNITAIRES

L'immunité innée joue un rôle majeur dans la défense de l'hôte contre *B. burgdorferi*. Elle est d'emblée mise en jeu par les nombreuses lipoprotéines, caractéristiques du germe, qui sont exposées sur sa membrane externe (Osps). Cette réponse immunitaire précoce se fait par l'arrivée de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Leur action reste limitée et relativement inefficace dans le contrôle de l'infection. Ces cellules libèrent des cytokines responsables des symptômes généraux observés dans la phase précoce [46]. In vitro, il a été démontré que la *Borrélia* stimule la production d'interleukine et de Tumor Necrosis Factor (TNF), cytokines qui semblent être à l'origine des symptômes inflammatoires observés dans la phase disséminée comme les rashs cutanés, les méningites, les myocardites et les arthrites (figure 19).

Les défenses immunitaires innées provoquent la phagocytose des bactéries et mettent en jeu le système du complément qui tend à les détruire. Elles sont complétées par la réponse immunitaire spécifique qui suscite de multiples anticorps participant à l'éradication de *B. burgdorferi* par des mécanismes

variés: opsonisation, fixation du complément à sa surface. De plus, certains anticorps exercent un effet directement bactéricide indépendant du complément [47]. La réponse anticorps immunoglobuline M (IgM), qui se développe rapidement après l'introduction de la bactérie, est dirigée contre la flagelline et contre OspC qui est un important facteur de virulence. La réponse humorale se déploie ensuite pendant de nombreuses années contre de multiples antigènes de *B.burgdorferi* (figure 20).

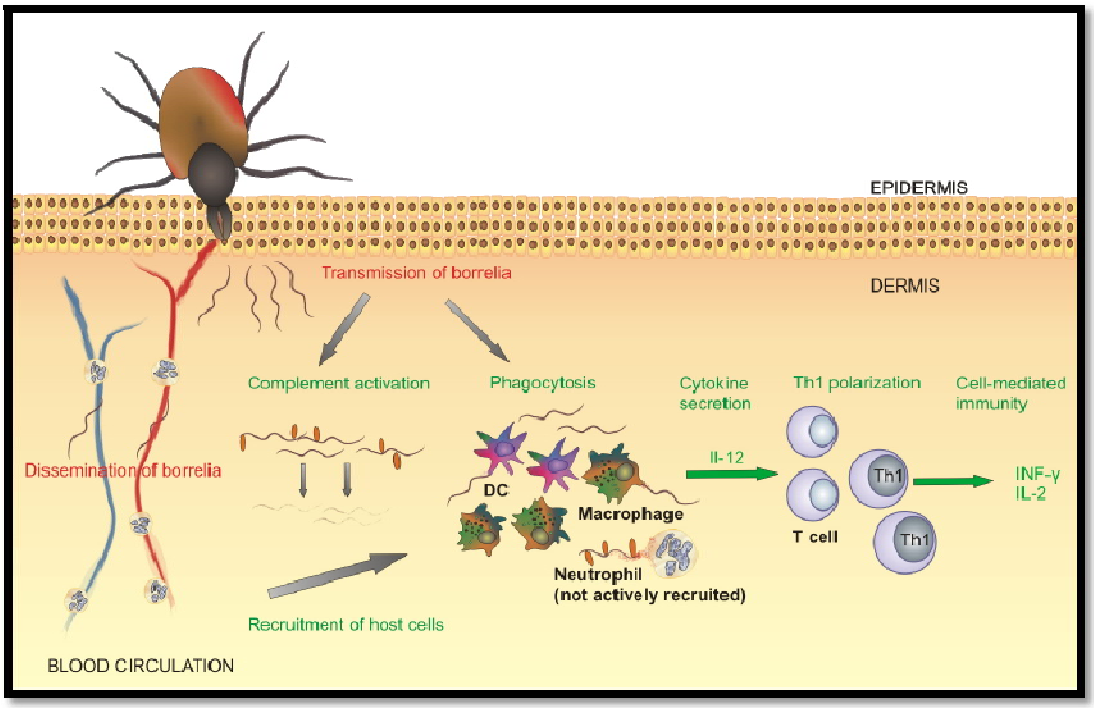


Fig. 19 : Défenses immunitaires innées de l'hôte contre *B. burgdorferi* [48].

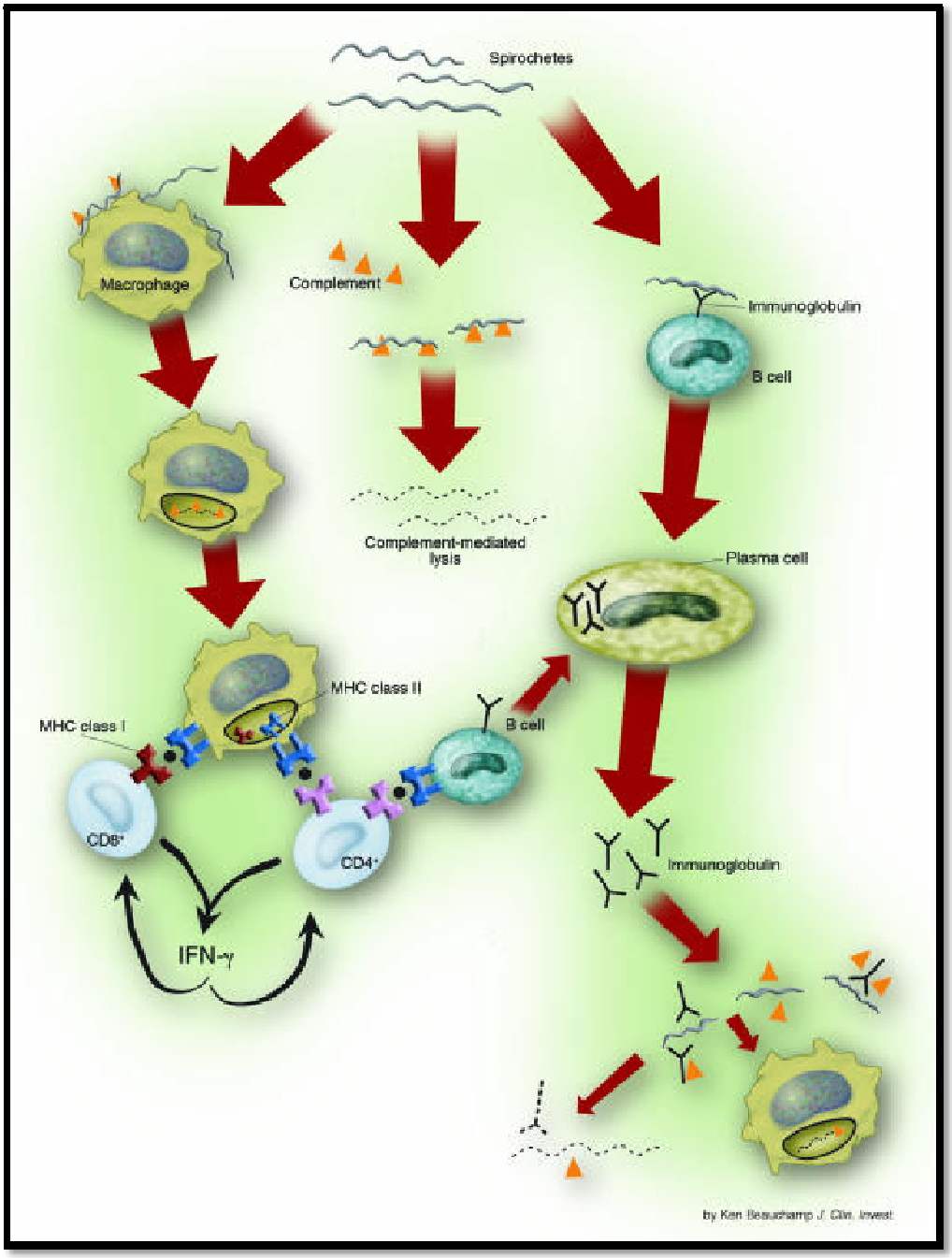


Fig. 20: Invasion du système immunitaire de l'hôte par *B. burgdorferi* [49].

B. burgdorferi est capable d'esquiver ces mécanismes de défense très développées, en recourant à des stratégies d'échappement multiples.

La bactérie peut, en premier lieu, échapper à l'effet bactéricide du complément principalement par l'inactivation du C3b, due à des protéines de la surface bactérienne CRASP (complement regulator-activating surface proteins) [19,34] (figure 21).

La variabilité antigénique de *B. burgdorferi* contribue également à sa survie et des reprises évolutives de la maladie. La diversité des antigènes immunodominants, selon les souches, voire selon les classes, en particulier pour OspC [50], favorise l'émergence secondaire de bactéries échappant à la réponse immune spécifique. En outre, un rôle majeur est attribué à la modification et à l'adaptation du profil antigénique de l'agent pathogéne. Elles sont permises notamment par des recombinaisons concernant le locus VlsE (variable major protein-like sequence) qui sont stimulées dés le repas de la tique [4]. De plus, sous la pression immunitaire de l'hôte, *B. burgdorferi* module l'expression d'antigènes majeurs. Ainsi, dans un modèle murin ont été observés un effondrement de l'expression d'OspC, alors que l'expression de DbpA n'est pas modifiée et celles d'autres protéines de surface (VlsE) trés augmentée [51].

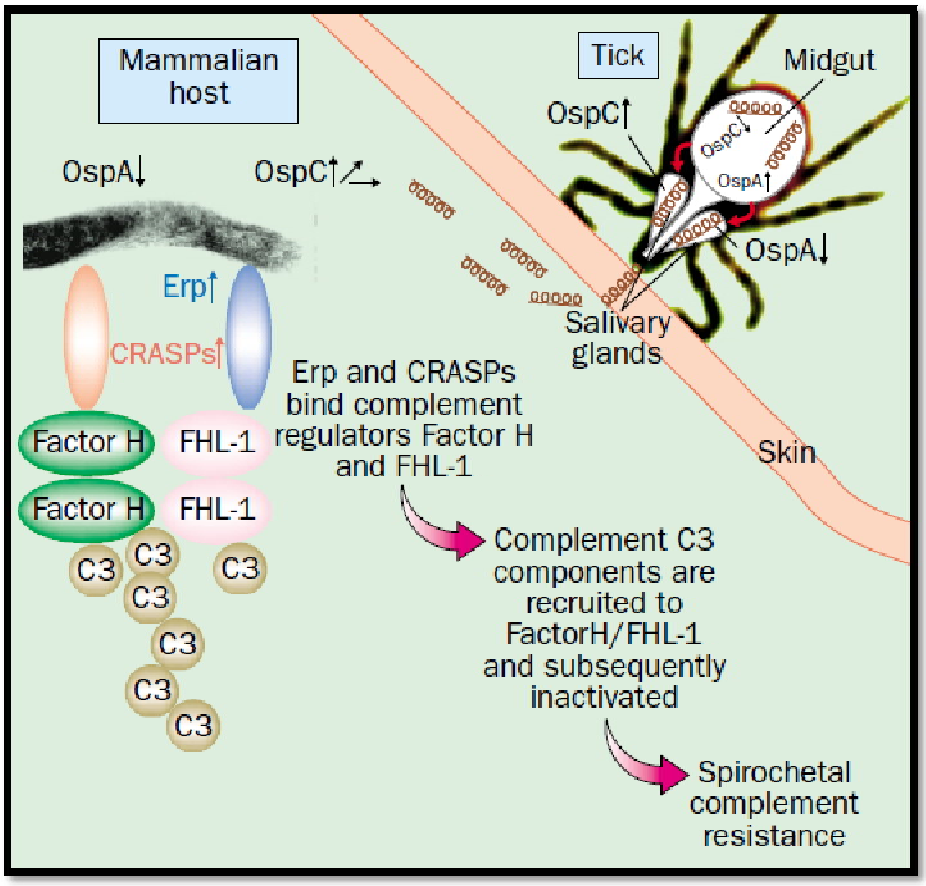


Fig. 21 : Mécanismes d'échappement de *B. burgdorferi* à l'effet bactéricide du complément [4].

Clinique

I. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

La maladie a été séparée en trois stades par analogie avec une autre spirochétose, la syphilis. Actuellement, on distingue une phase précoce et une phase tardive.

La phase précoce peur être localisée ou disséminée. La phase précoce localisée correspond essentiellement à l'érythème migrant de Lipschutz (phase primaire). Il survient quelques jours à quelques semaines après la piqûre de tiques. La phase précoce disséminée (phase secondaire) survient après dissémination hématogène de la bactérie et correspond à l'érythème migrant multiple, au lymphocytome borrélien et aux manifestations extracutanées principalement neurologiques, rhumatologiques, cardiaques et oculaires.

Les manifestations tardives (phase tertiaire) comprennent l'acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer et d'autres signes surtout neurologiques et articulaires (tableau II).

Le passage d'une phase à l'autre n'est pas obligatoire. La plupart des sujets débutent leur maladie par un érythème migrant, mais cela n'est pas constant et 15 à 25 % des malades inaugurent leur Borréliose par une autre manifestation [52]. En l'absence de traitement, un sujet atteint d'érythème migrant peut guérir ou développer les autres signes de la maladie.

Tableau II : Stades cliniques de la maladie de Lyme [53].

Stade	Manifestations cliniques
Précoce	
- Localisé	Érythème migrant (EM)
	Adénopathie régionale
	Symptômes généraux
- Disséminé	EM multiple
	Symptômes généraux
	Adénopathies généralisées
	Lymphocytome
	Myalgies
	Arthrite aiguë
	Myocardite
	Méningoradiculite de Bannwarth
Tardif	Acrodermatite chronique atrophiante
	Arthrite chronique
	Manifestations neurologiques tardives

II. MANIFESTATIONS CARACTERISTIQUES

II.1. Phase précoce localisée: L'érythème migrant

Consécutif à l'inoculation de *B. burgdorferi*, l'érythème migrant (EM) représente la manifestation inaugurale prédominante de la maladie, ainsi que sa manifestation la plus fréquente. Aux Etats Unis, 70 à 80% des cas se présentent comme un EM [54]. En France, l'EM s'avère également la manifestation clinique la plus fréquente de la maladie, bien que plus inconstante; il s'observe dans 60 % des cas et il est le seul signe dans 40 % des cas [55]. On l'observe plus volontiers en Juin-Juillet, en raison des activités de loisirs et de la recherche de nourriture par la tique vectrice.

Dans la forme la plus typique, il s'agit d'une macule érythémateuse de croissance annulaire et centrifuge (figure 22). Elle survient le plus souvent quelques jours, parfois plusieurs semaines, après la piqûre de tique à l'endroit de celle-ci [56]. La vitesse d'extension de la lésion est variable, en général quelques millimètres par jour en Europe. L'extension de la lésion est plus rapide dans les formes nord-américaines [57]. Le centre de la lésion s'éclaircit progressivement et il forme un anneau maculeux, dont la bordure plus foncée peut parfois être un peu infiltrée et de taille variable : de quelques centimétres à plus de 30 cm de diamètre. Souvent, il n'existe pas d'éclaircissement central et c'est la notion d'extension centrifuge qui est le critère cardinal du diagnostic. Ailleurs, l'éclaircissement central ne devient apparent qu'en position allongée [58]. L'érythème est parfois très discret et fluctuant et peut de ce fait ne pas être visible tous les jours. Les critères américains pour le diagnostic d'EM exigent un diamètre de la lésion dépassant 5 cm, ce qui n'est plus le cas avec les plus récents critères européens [45,59]. La lésion est le plus souvent ovalaire, parfois triangulaire (figure 23) surtout lorsqu'elle suit les lignes de clivage cutané (ligne de Langer) ou lorsqu'elle siège dans un pli. Sur le cuir chevelu ou sur un membre, elle peut être plus linéaire. La lésion peut rarement être discrètement squameuse. Le plus souvent la lésion ne génère pas de signes fonctionnels, mais parfois elle peut être prurigineuse, douloureuse ou être responsable d'une hyperesthésie ou d'une dysesthésie [55]. Toutefois, de très nombreuses variantes cliniques ont été décrites:

- ✓ plusieurs anneaux concentriques peuvent coexister, conférant un aspect en cocarde.
- ✓ le centre de la lésion peut être bleuté, induré, vésiculeux (figure 24), bulleux, ulcéré ou nécrotique.

- ✓ le contour de la lésion peut être irrégulier.
- ✓ la lésion peut être de petite taille (moins de 5cm) et le rester (miniEM) [60].
- ✓ la lésion peut être purpurique.

La lésion débute en général sur le site de la piqûre par la tique. De fait, le centre de la lésion reste souvent plus sombre. De 20 à plus de 70 % des sujets ne se souviennent pas de la piqûre de tique [52,55,61]. Les lésions siègent aux endroits où les tiques se nourrissent préférentiellement : les jambes, les zones où les habits serrent, comme la ligne d'adhésion des sous-vêtements, les plis, les fesses, les organes génitaux chez l'homme, les seins chez la femme. Chez l'enfant en revanche, les piqûres de tiques ainsi que les lésions d'EM siègent plus fréquemment sur la face, le cou et surtout les oreilles (20 % de l'ensemble des piqûres de tiques chez l'enfant siègent aux oreilles). Cela expliquerait également, par invasion neurogène rétrograde directe, la prévalence plus élevée des neuroborrélioses chez l'enfant [52].

Fig. 22 : Erythème migrant typique de localisation dorsale [62].

Fig. 23 : Erythème migrant triangulaire [63].

Fig. 24 : Erythème migrant atypique vésiculeux [63]

La résolution de la lésion se fait en quelques semaines (plusieurs mois en moyenne), même en l'absence de traitement. La lésion peut laisser une séquelle pigmentaire après disparition [55]. Elle disparait plus rapidement, en quelques jours, après instauration d'une antibiothérapie.

En Europe, la plupart des malades n'ont pas d'autres signes au moment de l'EM [57]. Aux Etats Unis, un syndrome infectieux est fréquent au moment de l'EM notamment fébricule, asthénie, arthralgies, myalgies, raideur de la nuque, céphalées et conjonctivite [57,61].Dans un certain nombre de cas, une bactériémie transitoire a pu être démontrée au moment de l'EM par amplification génique et culture [64]. Moins de 10 % des malades ont concomitamment d'autres signes d'infection borrélienne tel que paralysie faciale et lymphocytome borrélien [52].

II.2. Phase précoce disséminée

Elle n'apparait qu'en l'absence de traitement antibiotique de la phase précoce localisée ou lorsque celle-ci est passée inaperçue.

Différentes manifestations cliniques peuvent la révéler. Les formes neurologiques et rhumatologiques sont les plus fréquentes, les atteintes dermatologiques, cardiaques ou ophtalmologiques sont plus rares. La présence de l'une de ces manifestations implique la recherche systématique et exhaustive des symptômes et signes cliniques pouvant correspondre aux autres localisations.

La notion d'un antécédent de piqûre de tique ou d'érythème migrant, importante pour le diagnostic, est rarement retrouvée à l'interrogatoire.

II.2.a. Erythème migrant multiple

L'érythème migrant multiple (EMM) ou secondaire, est rare en Europe mais relativement fréquent aux Etats Unis. Il doit être différencié des lésions primaires multiples liées à plusieurs piqûres de tiques.

Quelques jours à quelques semaines après l'installation d'un EM surviennent une ou plusieurs lésions secondaires. Ces lésions siègent en général à distance de la lésion initiale. Elles sont plus annulaires et de plus petite taille, ont moins tendance à migrer et n'ont jamais d'induration centrale. Leur nombre est variable (jusqu'à 20 ou 30), elles sont réparties sur l'ensemble des téguments mais respectent les paumes et les plantes.

Plusieurs poussées successives (jusqu'à six) sont possibles. Chacune d'entre elles peut s'accompagner de fièvre ou d'autres manifestations cutanées (rash malaire, urticaire).

L'évolution se fait cependant en règle vers la guérison spontanée en quelques semaines, mais en l'absence de traitement, le patient reste exposé à la survenue d'autres manifestations de la maladie (figure 25).

Fig. 25 : Erythème migrant multiple dorsal [65]

II.2.b. Lymphocytome borrélien (LB)

Le lymphocytome borrélien (ancienement lymphocytome cutané bénin) est surtout l'apanage des Borrélioses européennes et il est rarement rapporté aux Etats Unis. Il est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte, puisqu'il survient chez 2 % des adultes et 7 % des enfants atteints de Borréliose [52]. Il s'agit d'un nodule ou d'une plaque ferme de couleur rose, rouge, rouge brun, violine ou bleue, de taille variable, mesurant habituellement 1 à 5 cm, localisée

typiquement au lobule de l'oreille chez l'enfant (figure 26) et sur l'aréole mammaire chez l'adulte (figure 27). Le tronc, la face, l'hélix et le scrotum sont également des localisations fréquentes. Une adénopathie satellite lui est souvent associée. Il survient quelques semaines à quelques mois après la piqûre de tique.

L'origine borrélienne du lymphocytome est certaine puisque la présence de *Borrélia* a pu être démontrée dans les lésions par amplification génique in vitro et surtout par culture. Le LB est surtout lié à l'infection par *Borrelia Afzelii* ou *Borrelia garnii*, ce qui pourrait expliquer sa rareté aux Etats Unis où ces espèces de *Borrélia* sont exceptionnelles voire absentes [66].

La lésion peut régresser en quelques mois ou années s'il n'y a pas de traitement ou persister plus longtemps, voire donner lieu à des évolutions récidivantes [67]. Elle disparait beaucoup plus rapidement si une antibiothérapie est instaurée.

Le diagnostic du lymphocytome borrélien est clinique lorsqu'il siège dans une localisation typique, surtout quand une adénopathie lui est associée. L'examen histologique permet de confirmer le diagnostic, en particulier dans des localisations atypiques ou chez l'adulte afin de ne pas méconnaitre un lymphome qui pourrait se présenter à la même manière.

Fig. 26 : Lymphocytome borrélien du lobule de l'oreille [68].

Fig. 27: Lymphocytome borrélien de l'aréole mammaire [69].

II.2.c. Manifestations neurologiques précoces

En Europe, elles sont rapportées chez environ 15 % des patients atteints de Borréliose de Lyme [70]. Trois formes principales les composent : l'atteinte radiculaire, la méningite lymphocytaire et l'atteinte des nerfs crâniens qui peuvent s'associer et former le syndrome classique caractéristique de la phase précoce disséminée [71]. En Europe, il est connu sous le nom de syndrome de Mondor Banwarth [72].

Les méningoradiculites représentent 67 % à 85 % des neuroborrélioses en Europe [73,74]. Leur nature exacte demeure imprécise essentiellement atteinte de la racine dans les espaces sous-arachnoïdiens ou neuropathie périphérique par vascularite. Elles apparaissent entre cinq jours et trois mois après la piqûre. Les patients se plaignent de douleurs radiculaires dans plus de 90 % des cas. Ces douleurs sont décrites par la plupart des patients comme sévères, à type de brûlure, de morsure, d'arrachement, ou de paresthésies douloureuses. Elles sont fréquemment insomniantes et se majorent au cours de la nuit dans prés de la moitié des cas [75]. Ces radiculalgies n'ont pas une topogragraphie radiculaire stricte; elles surviennent dans la majorité des cas dans le territoire correspondant au dermatome piqué mais peuvent survenir à distance. De plus, elles peuvent s'accompagner de zones d'hyperesthésie ou de dysesthésie, locales ou diffuses. Les douleurs, surtout lorsqu'elles sont sévères, répondent mal aux antalgiques usuels, y compris les morphiniques. Seul le traitement antibiotique spécifique permet une diminution rapide de la douleur, souvent en moins de 48 heures, ou bien en quelques jours ou quelques semaines. Les douleurs peuvent néanmoins spontanément disparaitre en quelques semaines. La présence d'un déficit sensitif ou moteur ou d'une abolition des reflexes ostéotendineux dans le territoire

douloureux est inconstante [76,71]. Il existe une méningite associée qui doit être objectivée par l'étude du liquide céphalorachidien montrant une réaction cellulaire le plus souvent lymphocytaire. Cette méningite est rarement clinique : des céphalées et un fébricule sont signalés dans moins d'un quart des cas [74,77,78].

Les localisations crâniennes de la méningoradiculite sont fréquentes. Une paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale est l'atteinte crânienne la plus fréquente. De plus, chez l'enfant, la neuroborréliose serait la cause d'au moins 50% des paralysies faciales [79] (figure 28). Mais, une paralysie oculomotrice à l'origine d'une diplopie, une névrite optique rétrobulbaire, une surdité brusque ou un syndrome vestibulaire, voire une atteinte du nerf trijumeau doivent faire évoquer cette étiologie, notamment en zone d'endémie. Seule la mise en évidence d'une réaction méningée lymphocytaire confirme la méningoradiculite.

Fig. 28: Paralysie faciale chez l'enfant due à une neuroborréliose de Lyme [80].

Les méningites aigues isolées ne représentent que 4 à 5 % des neuroborrélioses. Elles touchent plus volontiers les enfants mais pas exclusivement. Les céphalées sont dans la majorité des cas peu sévères. Le syndrome méningé n'est jamais aussi intense que dans une méningite purulente. Une fièvre ne touche que quatre patients sur dix. Un érythème migrant n'est retrouvé que chez 17 % des patients. Du fait de leur pauvreté clinique, ces méningites peuvent devenir chroniques. Les méningoradiculites peu douloureuses peuvent elles aussi se transformer en méningites chroniques. Le terme chronique est défini comme une durée de symptômes de plus de six mois

[75,81]. Chez ces patients se surajoutent aux céphalées, des nausées et un amaigrissement. Chez l'enfant comme chez l'adulte jeune, ces tableaux cliniques de céphalées sans fièvre qu'ils soient aigus ou chroniques, s'associent volontiers à un œdème papillaire ou à une atteinte du VI^{ème} nerf crânien (dans ce derniers cas, il s'agit alors d'une méningoradiculite crânienne), mimant un tableau clinique de tumeur cérébrale [82].

Les myélites aiguës, rapportées dans moins de 5 % des neuroborrélioses [73,74], se manifestent par une paraparésie, des troubles sensitifs le plus souvent proprioceptifs ou des troubles urinaires.

Un tableau d'encéphalite est plus rare à ce stade, mais peut se révéler par des céphalées, des troubles confusionnels ou cognitifs, voire des signes neurologiques focaux ou des crises épileptiques.

II.2.d. Manifestations articulaires précoces

Elles occupent une place majeure dans l'ensemble des manifestations cliniques de la Borréliose de Lyme où elles se présentent principalement sous la forme d'arthrites dont l'identification est rendue difficile par leur survenue habituellement isolée, sans autre manifestation en rapport avec la dissémination de la bactérie. D'une manière générale les formes cliniques de l'atteinte articulaire ne différent pas sensiblement entre les Etats Unis et l'Europe, mais les arthrites sont nettement moins fréquentes en Europe [83-86].

L'arthrite de Lyme, forme majeure des manifestations articulaires de la maladie, est connue depuis l'étude princeps de Steere [87]. La notion d'EM, importante pour le diagnostic, est moins fréquente en Europe qu'aux Etats Unis où la survenue d'arthrites s'observe dans plus de la moitié des cas non traités, de deux semaines à deux ans après le début de l'affection [88,89].

Ces arthrites, définies par des signes objectifs d'inflammation articulaire, se présentent sous la forme de mono ou d'oligoarthrites asymétriques qui concernent surtout les grosses articulations à savoir les genoux, les épaules, les chevilles et les coudes, alors que les petites articulations sont rarement touchées et qu'un tableau de polyarthrite (symétrique) est inhabituel. L'atteinte du genou est prédominante souvent marquée par un abondant épanchement mais peu douloureuse [89,90] (figure 29). Elle s'associe au développement de kystes synoviaux, parfois volumineux et étendus dans la musculature avoisinante, leur rupture peut provoquer une confusion avec une phlébite. Si les petites articulations sont le plus souvent respectées, l'atteinte temporomandibulaire est parfois inaugurale.

L'inflammation des enthèses et des structures périarticulaires peut aussi s'observer, associée aux accès d'arthrite ou s'y substituant : ténosynovites, bursites, dactylites (doigt en saucisse), talalgies [86,89,91]. Elle accuse une certaine similitude avec les manifestations périphériques des spondylarthropathies.

Fig. 29: Arthrite de Lyme du genou droit [92].

L'évolution se fait par poussées le plus souvent brèves, dont la fréquence diminue avec le temps, entrecoupées de longues périodes de rémission. Le passage à un mode chronique est rare, estimé à moins de 10 % des formes articulaires et serait plus fréquent chez les patients porteurs de l'antigène HLA DR4. Toutefois, même en l'absence de traitement, la guérison des arthrites de Lyme survient habituellement dans un délai moyen de cinq ans.

II.2.e. Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques de la Borréliose de Lyme sont rares mais importantes à connaitre dans la mesure où elles peuvent engager le pronostic vital. Lorsqu'elles existent, elles surviennent en général quatre à huit semaines après l'EM. Elles se résument le plus souvent à des troubles de conduction et du rythme et une atteinte des tuniques cardiaques [93].

- Troubles de conduction et du rythme

Les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) sont la manifestation la plus commune de la maladie de Lyme cardiaque. Ces troubles de conduction sont très souvent labiles et pleuvent fluctuer rapidement du premier au troisième degré. Le bloc de conduction se situe essentiellement en regard ou au-dessus du nœud auriculo-ventriculaire mais l'ensemble des voies de conduction peut être affecté [94].

Cliniquement, les patients avec BAV de troisième degré sont souvent symptomatiques avec palpitations, dyspnée d'effort et/ou spontanée, syncope, malaise, perception d'un pouls lent, douleur thoracique rétrosternale, vertiges, asthénie [95-98]. Selon MAC ALISTER, dans les cardites de Lyme, les BAV de troisième degré sont symptomatiques dans 100 % des cas [99]. A l'inverse, les patients présentant un BAV de premier degré sont en général asymptomatiques et le trouble de conduction est alors révélé par l'électrocardiogramme pratiqué de façon systématique chez les sujets atteints de Borréliose de Lyme [98]. Ils sont observés plus fréquemment chez l'homme que chez la femme et peuvent survenir chez l'enfant [100,101].

En termes d'évolution, les blocs complets durent rarement plus d'une semaine et ceux de degrés inférieurs sont habituellement réversibles dans les six semaines [98,99]. Le BAV complet évolue souvent vers un BAV de degré intermédiaire, puis vers un BAV de premier degré avec une décroissance progressive de l'intervalle PR jusqu'à une conduction auriculo-ventriculaire normale [99,100]. Il y a cependant des cas exceptionnels rapportés de troubles de conduction irréversibles avec décès. La survenue d'un BAV complet peut être annoncée par l'existence d'un espace PR supérieur à 30/100 de seconde en rythme sinusal : ceci signifie que tout patient présentant un allongement du PR

au delà de 30/100 doit faire l'objet dune surveillance cardiologique plus étroite, avec répétition des électrocardiogrammes [98,100].

Les troubles du rythme au cours de la maladie de Lyme semblent rares : des tachycardies ventriculaires ou supraventriculaires, dont des tachyarythmies par fibrillation auriculaire [102-104], des perturbations de la conduction sinusoatriales et intra-auriculaires, voire des blocs de branche et des blocs intra-ventriculaires ont été décrits [105-107].

A coté de ces troubles du rythme et de conduction peuvent exister des troubles de la repolarisation à type d'inversion des ondes T ou de dépression du segment ST témoignant d'une atteinte péricardique ou myocardique [100].

- Myocardiopathie

La myocardite pourrait être une manifestation initiale de la dissémination de la *Borrélia*. Elle s'observe à la phase aigue même en l'absence d'EM [109].

C'est une atteinte aigue du muscle cardiaque qui peut se présenter de façon infraclinique et n'être révélée que par des anomalies de l'électrocardiogramme ou de l'échocardiographie. Elle peut également être révélée par un BAV de degré variable avec les manifestations cliniques précitées. L'insuffisance cardiaque gauche peut aussi être un mode de révélation avec cliniquement l'association de dyspnée, tachycardie, bruit de galop et râles crépitants [98]. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable avec régression soit spontanément soit sous traitement antibiotique, d'autant plus que le diagnostic a été fait précocement. Dans un certain nombre de cas, l'évolution peut se faire sur le mode chronique avec l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée responsable d'une insuffisance cardiaque chronique. Il s'agit alors d'une insuffisance cardiaque modérée et surtout réversible [109].

• Péricardite

Dans la maladie de Lyme, la péricardite, suspectée cliniquement ou sur l'électrocardiogramme, découverte ou confirmée à l'échographie, est classiquement moins fréquente que les troubles de conduction, auxquels elle peut s'associer. Sa fréquence peut être sous-estimée du fait de la fugacité des signes cliniques et électriques, de la non réalisation systématique d'une échographie et de la possibilité d'une échographie normale en l'absence d'épanchement liquidien. Un cas de tamponnade péricardique, avec présence de *B. burgdorferi* dans le liquide péricardique a été rapporté, ainsi qu'un cas de péricardite récidivante.

La péricardite de Lyme peut se manifester cliniquement par une douleur thoracique d'intensité variable, plutôt rétrosternale, parfois augmentée par l'inspiration profonde et par les changements de position (passage en décubitus dorsal), diminuée par l'antéflexion du tronc. Dyspnée, malaise ou hyperthermie sont possibles. En fait, comme pour l'ensemble des manifestations observées dans la cardite de lyme, la clinique est souvent pauvre. A l'auscultation cardiaque, un frottement péricardique peut être perçu. Il est inconstant et fugace. Il peut être perçu en systole et/ou en diastole. Il est pathognomonique de la péricardite [98,110].

Que cette péricardite soit isolée ou non, symptomatique ou pas, son évolution est toujours favorable sous traitement adapté, avec disparition des signes cliniques et de l'épanchement lors des contrôles ultérieurs [108,109].

• Endocardite :

L'endocardite au cours de la cardite de Lyme est exceptionnelle. C'est une affection potentiellement grave en rapport soit avec des phénomènes inflammatoires engendrés par *B. burgdorferi* soit par la greffe directe de la

bactérie sur une valve cardiaque. L'association souffle cardiaque et fièvre doit faire évoquer le diagnostic d'endocardite. L'évolution est en fonction de l'atteinte valvulaire, de la précocité du diagnostic et du traitement [93].

II.2.f. Manifestations musculaires

Les manifestations musculaires de la Borréliose de Lyme sont relativement peu documentées. Elles se réduisent habituellement à des myalgies, qui sont fréquentes [111].

Des myalgies migratrices font partie des signes précoces de dissémination de la bactérie [89, 112,113]. Elles sont signalées dés le stade d'EM chez environ 25% des patients dans une centaine de cas analysée aux Etats Unis [114]. Elles sont souvent associées à un ensemble de signes généraux surtout asthénie, céphalées, et fébricule qui semblent moins fréquents et moins prononcés en Europe qu'aux Etats Unis [115].

II.2.g. Manifestations oculaires

Ces manifestations, incomplètement identifiées, sont rapportées dans environ 1% des formes secondaires.

Toutes les structures oculaires peuvent être touchées. Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques, il peut s'agir de douleur oculaire, de baisse de l'acuité visuelle, de photophobie, de diplopie, voire des troubles de l'accommodation. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. Le diagnostic doit être confirmé en milieu spécialisé [20].

II.3. Phase tardive

Elle survient plusieurs mois à années après la morsure. Il existe à ce stade différentes présentations cliniques, le plus souvent centré sur un pôle cutané, neurologique ou articulaire.

II.3.a. Manifestations cutanées : Acrodermatite chronique atrophiante

L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer est la manifestation dermatologique des phases tardives des Borrélioses. Elle débute plusieurs mois à plusieurs années après l'infection. L'ACA est l'apanage quasi exclusif des Borrélioses européennes et sa survenue est exceptionnelle aux Etats Unis.

Il s'agit d'une lésion de l'adulte, plus fréquente chez la femme, bien que des cas pédiatriques aient été rapportés. Elle débute par une phase inflammatoire, caractérisée par un érythème bleu violacé, associé à un œdème plus au moins important, prédominant aux extrémités et en regard des surfaces articulaires [116,117]. Cet érythème violacé peut être homogène et diffus ou plus émietté, réalisant parfois un aspect livédoïde (figure 30). Il existe des formes précoces principalement œdémateuses, et un œdème unilatéral du talon doit faire évoquer ce diagnostic [117,118]. L'atteinte à ce stade prédomine souvent au dos du pied ou de la main et sur les genoux, les cuisses et les fesses. Cette phase peut durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Un traitement antibiotique à ce stade permet le plus souvent une guérison complète des lésions inflammatoires. Ces lésions évoluent progressivement vers une atrophie définitive qui confère le nom et l'aspect caractéristique à l'ACA. A ce stade, le traitement ne modifie pas l'aspect clinique et l'atteinte prédomine souvent au niveau des jambes. Les

lésions sont alors caractérisées par des zones atrophiques où l'épiderme est aminci conférant à la peau un aspect fin et plissé, luisant, en papier de cigarette, et laissant voir par transparence le réseau veineux (figure 31). La lésion peu être hypopigmentée ou hyperpigmentée et parfois un peu squameuse. Elle peut être prurigineuse, douloureuse ou alors s'accompagner d'hyperesthésies ou de paresthésies. Lorsqu'on voit un malade pour la première fois, on constate souvent une coexistence de lésions inflammatoires, qui peuvent encore progresser en bordure, et de lésions déjà atrophiques au centre. Une adénopathie homolatérale, une neuropathie, surtout sensitive, ainsi que des manifestations musculosquelettiques du membre atteint peuvent s'observer.

Fig. 30 : Phase inflammatoire de l'acrodermatite chronique atrophiante de la main droite [68].

Fig. 31 : Phase atrophique de l'acrodermatite chronique atrophiante du pied gauche [68].

D'autres lésions cutanées peuvent être associées à l'ACA. Ainsi, les nodules fibrotiques sont des nodules érythémateux ou bleutés qui siègent au voisinage des articulations, surtout le coude (figure 32). Les bandes fibreuses périarticulaires ou bandelettes cubitales (ou tibiales) sont un autre symptôme évocateur, tout comme les nodules fibrotiques, au stade inflammatoire infiltratif de l'ACA. Il s'agit de bandes ou de cordons linéaires siégeant sur les surfaces osseuses du membre atteint d'ACA. Des macules anétodermiques peuvent se voir en bordure de plaque étendue d'ACA [116-118]. Par ailleurs, en zone d'endémie borrélienne, un sérodiagnostic des Borrélioses est indiqué chez un sujet avec une anétodermie éruptive apparemment idiopathique, car l'infection par *B. burgdorferi* peut en être responsable.

fig. 32: Nodule fibreux du coude associé à des lésions d'acrodermatite chronique atrophiante [119].

La preuve de l'origine borrélienne de l'ACA a été faite par mise en évidence de *Borrélia* dans les lésions par culture ou par biologie moléculaire. On sait aujourd'hui que l'ACA peut être due à toutes les espéces de *B. burgdorferi sl,* bien que *B. afzelii* soit responsable de 97% des cas de cette manifestation [15].

II.3.b. Manifestations neurologiques : Neuroborréliose tardive

Les complications neurologiques de la phase tardive représentent moins de 10% de l'ensemble des neuroborrélioses. Elles se manifestent dans un délai de plus de six mois après la piqûre [20]. La neuroborréliose de ce stade diffère du

stade précoce par son potentiel de sévérité et l'absence d'amélioration spontanée sans traitement.

- Atteinte centrale

Les encéphalomyélites chroniques représentent 4 à 6% des neuroborrélioses en Europe [75,81]. Alors que dans les méningoradiculites aigues, les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes, dans les encéphalomyélites chroniques le sex-ratio est de 1. Un érythème migrant de même qu'une radiculite douloureuse ne sont retrouvés que chez un patient sur six. Certains patients débutent le tableau plutôt par une atteinte médullaire de type myélopathie d'installation progressive, d'autres au contraire débutent plutôt sur un mode encéphalitique sous la forme d'une crise d'épilepsie, d'un déficit moteur focal ou d'un syndrome cérébelleux [75, 120,121]. La symptomatologie progresse ensuite et peut s'enrichir d'autres symptômes, parfois sur un mode aigu. En l'absence de traitement, il n'existe pas de rémission dans la majorité des cas. Au cours de la maladie, un tableau médullaire est rencontré dans 74 à 100% des cas. Il associe une ataxie proprioceptive dans 63 à 100% des cas, des troubles urinaires à type de vessie neurologique dans 37 à 62% des cas et une paraparésie ou tétraparésie dans 63 à 100% des cas. Le tableau encéphalitique chronique est plus rare : un syndrome cérébelleux est retrouvé dans 26% des cas, un trouble cognitif ou psychiatrique dans 16% des cas et une hémiparésie dans 11% des cas. Des cas de chorée et de syndrome extrapyramidal ont aussi été décris. Une atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens est décrite dans 32 à 75% des cas. Les nerfs II, VI, VII et VIII sont les plus fréquemment atteints. L'encéphalomyélite chronique, à l'inverse des encéphalites aigues de Lyme, peut toucher les nerfs optiques et cochléovestibulaires.

- Atteinte périphérique :

Les atteintes nerveuses périphériques chroniques sont mieux connues. Elles représentent 2% des neuroborrélioses en Europe. On distingue celles qui sont accompagnées d'une ACA, des autres.

Les atteintes nerveuses périphériques qui accompagnent les ACA sont les plus décrites. Ce sont des polyneuropathies qui touchent des patients âgés de 50 à 75 ans en moyenne [122]. Elles prédominent chez l'homme alors que l'ACA isolée prédomine chez la femme. La symptomatologie est souvent discrète sous la forme de troubles sensitifs distaux, en particulier des membres inférieurs. Il existe aussi fréquemment une allodynie au niveau de l'ACA, probablement plus en rapport avec l'inflammation cutanée qu'avec la polyneuropathie. Des troubles moteurs peuvent accompagner les troubles sensitifs. A l'examen, une diminution de la pallesthésie est retrouvée chez tous les patients [81]. Elle ne s'accompagne néanmoins pas forcément de troubles de la kinesthésie. Une atteinte des autres modes de la sensibilité est aussi associée : la sensibilité thermoalgique est altérée dans 88% des cas et épicritique dans 35% des cas. Les réflexes ostéotendineux sont abolis dans un peu plus de la moitié des cas. L'électromyogramme montre des signes en faveur d'une polyneuropathie sensitivomotrice à prédominance sensitive, plus de type axonale que démyélinisante [122]. Alors que le traitement antibiotique permet une disparition des signes cutanés et des douleurs, dysesthésies ou paresthésies liées à l'ACA, les signes de polyneuropathies persistent sous forme de séquelles mais sans évoluer pour leur propre compte [123].

Les atteintes nerveuses périphériques chroniques sans ACA sont peu fréquentes. Elles sont de divers types : les troubles sensitifs à type de paresthésies ou de douleurs radiculaires sont au premier plan, un déficit moteur

et une aréflexie sont aussi retrouvés. A l'électromyogramme, il s'agit d'une neuropathie à prédominance sensitive et axonale.

Un syndrome du canal carpien est fréquemment retrouvé à ce stade quel que soit le type de neuropathie [124].

II.3.c. Manifestations articulaires : Arthrites chroniques de Lyme

Les formes chroniques sont définies par les arthrites d'évolution chronique sans antibiothérapie et les formes articulaires inflammatoires durant plus d'un an, résistant à une antibiothérapie adaptée pendant plus de trois mois. L'incidence des formes chroniques articulaires résistant à l'antibiothérapie (treatment resistant lyme arthritis) est estimée à moins de 10% des formes articulaires aux Etats Unis [125]. Leur incidence en Europe est inconnue mais semble très faible au regard de la rareté des cas rapportés [126,127].

Le genou est la localisation élective des arthrites chroniques, qui atteignent plus rarement les hanches et les épaules [128,129]. L'atteinte du genou était bilatérale chez 4 cas des 10 malades de Steere. Cliniquement, un volumineux épanchement intra-articulaire est en général au premier plan. De façon non exceptionnelle (3fois sur 10), y est associé un kyste poplité, qui peut évoluer vers la rupture [130]. La douleur est en général modérée, il n'y a pas de dérouillage matinal. A l'examen, l'articulation est peu inflammatoire. Outre l'épanchement, l'anomalie la plus fréquente est l'hypertrophie de la synoviale qui peut être palpable [129,130]. Cette mono ou biarthrite du genou est le plus souvent isolée, sans manifestation générale. L'atteinte s'éteint habituellement après plusieurs années mais peut laisser des séquelles articulaires résiduelles dans les cas sévères.

Ces arthrites chroniques font en revanche l'objet d'une abondante littérature aux Etats Unis, s'intéressant notamment à leur mécanisme physiopathogénique et à l'utilité de l'antibiothérapie prolongée ou répétée. Ces formes ne semblent pas résulter d'un échec antibiotique puisque plusieurs auteurs rapportent l'absence d'ADN bactérien amplifié dans le liquide synovial articulaire.

Plusieurs mécanismes physiopathogéniques sont mis en avant pour expliquer la pérennité de l'inflammation articulaire après un traitement antibiotique apparemment adapté. Cette évolution est rapportée à un terrain immunitaire génétique particulier. L'histologie synoviale de ces formes chroniques est très proche de celle observée dans les arthrites inflammatoires, notamment la polyarthrite rhumatoïde. En comparant les patients arthritiques répondeurs et non répondeurs, Steere et al. mettent en évidence une plus forte incidence de l'allèle HLA-DR4 ainsi que d'une réponse humorale plus intense contre l'antigène borrélien Osp A chez les patients réfractaires [131,132]. La conjonction de ces deux facteurs immunologiques était associée à un risque supérieur de développement d'une forme chronique articulaire. La molécule LFA-1 (lymphocyte function associated antigen 1) induirait une autoimmunité, en agissant comme autoantigène de par son mimétisme moléculaire avec la protéine de surface de *Borrélia* Osp A [133].

III. MANIFESTATIONS POSSIBLES

De nombreux tableaux ont été associés dans la littérature à la Borréliose de Lyme, mais le caractère ponctuel des observations décrites et/ou l'absence de confirmation biologique, l'amélioration uniquement partielle de la symptomatologie sous traitement, ne permettent pas d'exclure une association

fortuite. Néanmoins, en l'absence d'autres étiologies, le diagnostic de borréliose mérite d'être évoqué dans certaines situations cliniques [20].

III.1. Manifestations neurologiques et psychiatriques

Des manifestations neurologiques diverses et rares ont été rapportées. Il semble nécessaire de les rappeler pour référence en cas de survenue de manifestations de ce type en zone d'endémie : maladies du motoneurone, polyneuropathies démyélinisantes, mononeuropathie multiple, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, atteinte extrapyramidale, hypertension intracrânienne idiopathique [29,134-138].

Les manifestations psychiatriques sont exceptionnelles mais ont été observées en association avec d'autres signes de la maladie. De même, un lien épidémiologique a été mis en évidence chez les sujets suivis en psychiatrie en zone de forte endémie [139,140]. Cependant, la détection systématique de la Borréliose de Lyme chez les patients présentant des manifestations psychiatriques n'est pas justifiée [141]. Les troubles psychiatriques observés sont très variables : ont déjà été décrits des troubles d'allure psychotique comme des délires paranoïaques, des tableaux de schizophrénie, des hallucinations qu'elles soient auditives, visuelles ou olfactives, des agitations avec violences physiques, des catatonies. Il peut exister aussi des troubles de l'humeur à type de dépression majeure ou d'épisode maniaque. Des troubles d'allure névrotique ont aussi déjà été décrits sous la forme d'attaques de panique et de troubles obsessionnels compulsifs [142-146].

III.2. Manifestations rhumatologiques

De nombreuses manifestations articulaires atypiques ont été rapportées (polyarthrites, enthésopathies axiales et/ou périphériques), mais avec uniquement des données sérologiques pour soutenir le diagnostic.

Les publications ayant retrouvées *B. burgdorferi* ou son ADN dans les articulations ou tendons de patients présentant un tableau articulaire atypique sont rares [147]. Il est donc raisonnable de rediscuter le diagnostic de Borréliose de Lyme devant une forme articulaire atypique, surtout résistante au traitement.

III.3. Manifestations dermatologiques

Certaines manifestations cutanées sont parfois associées aux Borrélioses mais leur survenue est trop rare pour établir un vrai lien épidémiologique.

Des manifestations d'hypersensibilité comme des éruptions maculopapuleuses, des urticaires ou un érythème noueux ont été rapportés après une infection récente à *Borrélia* [80,148]. Néanmoins, il s'agit de réactions non spécifiques, qui ne sont d'aucune aide pour le diagnostic de la Borréliose. Ces réactions peuvent être d'authentiques manifestations d'hypersensibilité à la bactérie, aux antibiotiques ou alors survenir de manière fortuite.

La responsabilité des *Borrélia* a été évoquée à l'origine des morphées et de lichens scléreux. En fait, les études séroépidémiologiques sont contestables; celles recherchant l'ADN borrélien dans les lésions restent contradictoires avec des résultats dans l'ensemble négatifs en Europe [149]. La ressemblance entre certains aspects cliniques de l'acrodermatite avec des morphées ou un lichen scléreux augmente la confusion.

L'autre manifestation cutanée possible est le lymphome cutané, qui peut compliquer l'évolution des ACA [150-154]. Il est le plus souvent

d'immunophénotype B et exceptionnellement T. Il s'agit d'immunocytome, de lymphome de la zone marginale, de lymphome B à grandes cellules ou de lymphome folliculaire. Ces lymphomes présentent une certaine analogie avec certains lymphomes des muqueuses (MALT-lymphomas), induits par une stimulation antigénique continue par *Helicobacter pylori*. La présence continue de *Borrélia* dans la peau pourrait être responsable de la stimulation, l'activation puis l'autonomisation de certains clones lymphocytaires [152]. La recherche de *Borrélia* dans les lymphomes B primitivement cutanés est de fait toujours indiquée, d'autant plus que certains auteurs ont rapporté une guérison sous antibiothérapie [154].

III.4. Manifestations musculaires

Si des myalgies sont relativement banales tout au long de l'évolution de la maladie, la survenue de myosites parait rare. La plus grande série de cas rapportés dans la littérature comprend huit patients [155]. La myosite de Lyme peut s'observer dés le début, ou bien tardivement, dans des délais très variables [155,156]. La symptomatologie musculaire peut être localisée à certains muscles sous la forme de myalgie, d'atrophie musculaire ou d'une augmentation du volume du muscle. A l'inverse l'atteinte musculaire peut être plus généralisée sous la forme de myalgies et de déficits musculaires diffus. Il existe aussi des formes de myosites très focales n'atteignant que les muscles intraorbitaires [157]. L'impotence fonctionnelle liée à la myosite de Lyme est plus intense quand elle ne s'associe pas à des signes tels qu'un EM ou une arthrite probablement du fait du retard à la mise en route du traitement. L'évolution sous antibiotique est en général favorable, parfois avec des séquelles. Des patients peuvent développer des myalgies chroniques malgré le traitement adapté.

IV. SYNDROME POST-LYME

Des séquelles tardives de la maladie ont été rapportées chez des patients traités pour EM ou pour des formes disséminées de la maladie. En dehors des rechutes proprement dites, ou de séquelles lésionnelles, le syndrome post-Lyme comprend une asthénie, des troubles de la mémoire, de la concentration, du sommeil, des difficultés de l'évocation du mot, des arthralgies et des myalgies [158,159]. Ce syndrome se manifeste surtout lorsque la symptomatologie initiale a comporté des signes de dissémination neurologique (céphalées, cervicalgies) et lorsque l'antibiothérapie a été tardive. Cette symptomatologie, peu caractéristique, est statistiquement plus fréquente aux Etats Unis, en cas d'antécédents de Borréliose de Lyme qu'en leur absence. Cependant, l'examen demeure objectivement normal et les performances cognitives ne sont pas altérées, selon l'évaluation effectuée en moyenne 6 ans après l'infection.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ces symptômes chroniques :

- Une persistance des *Borrélia* sous forme kystique quiescente avec des poussées cycliques de la maladie à la faveur de réactivations.
- Des manifestations dysimmunitaires évoluant pour leur propre compte.
- Des co-inoculations lors de la morsure de tique avec transmission d'autres pathogénes, sources de co-infection (s) évolutive(s) associées aux infections à *Borrélia* : *Babesia*, *Rickettsia*, *Bartonelle*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.

La symptomatologie résiduelle du syndrome post-Lyme n'est pas assimilable à une fibromyalgie, à un syndrome dépressif ou à un syndrome de fatigue chronique. Cependant, la possibilité de fibromyalgies secondaires à la Borréliose de Lyme est discutée [158,160,161].

Paraclinique

Le diagnostic de la Borréliose de Lyme est fondé avant tout sur l'observation de signes cliniques objectifs (principalement cutanés, neurologiques et articulaires) et sur des éléments d'anamnèse (contact avec le vecteur) associés ou non à des éléments biologiques faisant partie intégrante du diagnostic en fonction de la manifestation.

Le diagnostic biologique repose sur l'analyse microbiologique qui comprend deux types de méthodes :

- Les méthodes directes d'une part, avec la mise en évidence de la bactérie dans les prélèvements pathologiques de patients, notamment par culture ou par amplification génique in vitro pour la recherche de *B. burgdorferi sl.*
- Les méthodes indirectes, d'autre part, principalement par la détection d'anticorps spécifiques dans le sérum des patients.

I. PHASE PREANALYTIQUE : LES PRELEVEMENTS

La réalisation de prélèvements humains adéquats est le prérequis essentiel en bactériologie clinique, notamment pour la mise en évidence directe de la bactérie.

I.1. La peau

La biopsie de peau, réalisée au site lésionnel de l'EM en phase primaire, du LB en phase secondaire, ou de l'ACA en phase tardive de l'infection à *B. burgdorferi*, est par excellence le prélèvement qui permet le plus souvent, la mise en évidence directe des spirochètes par culture ou par amplification génique in vitro.

En cas d'érythème, la biopsie doit être prélevée en bordure de la lésion érythémateuse qui correspond au front de multiplication et de migration des *Borélia* dans la peau. Cependant, des biopsies prélevées au centre de la lésion, proche du site de piqûre de la tique [162], ou à l'extérieur à 4mm du bord de la lésion [163] peuvent également permettre la mise en évidence directe de l'agent pathogène. En pratique, le prélèvement doit être réalisé en respectant les règles d'asepsie, qui diminuent le risque de contamination de la culture par des bactéries de la flore cutanée. Une punch biopsy de 2-4 mm est suffisante.

Pour la culture, le tissu doit être ensemencé immédiatement en milieu liquide spécifique BSK (Barbour-Stoenner-Kelly) au lit du patient. Pour les analyses par biologie moléculaire, le transport au laboratoire peut s'effectuer soit dans quelques gouttes de sérum physiologique à +4°C en moins de 2 heures ou à -80°C si le délai est plus long soit dans le milieu BSK à température ambiante.

I.2. Le liquide céphalorachidien

En cas de neuroborréliose aigue ou chronique, la recherche directe par culture ou amplification génique de *B. burgdorferi sl* dans le LCR n'est pas sensibile (sensibilité inférieure à 20% en moyenne). Cependant, éventuellement, si la culture est nécessaire, le LCR sera ensemencé tel quel en moins de 24 heures. Si cette culture est différée, le LCR sera placé dans le milieu Barbour-Stoenner-Kelly.

Par contre Le LCR est surtout exploité au laboratoire pour mettre en évidence une pléiocytose et la présence d'anticorps anti-*Borrélia* spécifiques.

I.3. Le liquide et le tissu synovial

En cas d'arthrites de Lyme, le liquide synovial et/ou la biopsie synoviale de l'articulation atteinte- monoarthrite inflammatoire d'une grosse articulation- est à prélever en respectant les règles d'asepsie stricte. Le conditionnement de ces prélèvements en vue de la culture ou de l'amplification génique in vitro est à réaliser comme décrit précédemment pour la peau ou le LCR. Dans le liquide synovial, il est possible de détecter la présence d'anticorps anti-*Borrélia* spécifiques, mais cet examen apporte peu d'informations supplémentaires par rapport à la sérologie sanguine.

I.4. Les autres prélèvements

La culture de *B. burgdorferi sl* à partir du sang est possible, mais de faible rendement en Europe où la sensibilité est inférieure à 10% par comparaison à celle aux Etats Unis où elle atteint 40%. En phase de dissémination systémique, on estime qu'il y a environ 0,1 *B. burgdorferi sl*/ml dans le sang total [164,165]. La mise en évidence de la bactérie dans le sang total ou le plasma [166] nécessite donc un volume important (plus de 20 ml) de sang prélevé sur tube citraté ou EDTA. De façon anecdotique, *B. burgdorferi* a également été mis en évidence dans des prélèvements de tissu cardiaque de l'homme [167] , d'iris et de chambre antérieure de l'œil [168], de liquide de lavage de lésion d'EM réalisé par injection puis aspiration de sérum physiologique intradermique[169] . Pour le diagnostic indirect de la Borréliose de Lyme, les prélèvements de sang sont effectués sur tube sec pour la détection d'anticorps sériques spécifiques.

II. EXAMENS BIOLOGIQUES NON ORIENTES

Ils sont peu contributifs. L'apparition possible de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires, d'immuns complexes circulants, d'anticorps antiphospholipides, contemporaine du développement de la réponse IgM spécifique [170] reflète l'activation des lymphocytes B et constitue un facteur de confusion.

III. LES TECHNIQUES DIRECTES QUI PERMETTENT LA MISE EN EVIDENCE D'UNE INFECTION PAR B. BURGDORFERI SENSU LATO

L'examen direct à l'état frais ou après coloration, la culture et l'amplification génique in vitro sont classiquement trois méthodes utilisées pour le diagnostic direct bactériologique en général. Cependant, le faible nombre de spirochètes présents dans les tissus infectés et les exigences de croissance de *Borrélia* se prêtent mal à leur mise en évidence par examen direct ou par culture dans les prélèvements humains.

III.1. L'examen direct

La mise en évidence directe de *B. burgdorferi*, à l'état frais, ou après fixation et coloration est possible en théorie, mais n'est pas réalisée en pratique courante. En effet, les techniques d'examen direct souffrent d'un manque important de sensibilité car la charge bactérienne tissulaire et dans les liquides de ponction est extrêmement faible. De plus, l'appartenance de ces agents infectieux à la famille des spirochètes rend leur visualisation délicate dans les tissus. Leur visualisation n'est ainsi pas possible par coloration de Gram et la coloration de Giemsa colore faiblement *B. burgdorferi*. Les colorations argentiques, de réalisation délicate, ou l'immunofluorescence directe peuvent permettre la visualisation de spirochètes au sein des tissus [171,172].

III.2. La culture

En dépit de sa faible valeur prédictive négative, la culture de *B. burgdorferi sl* in vitro à partir de prélèvements de patients est considérée comme la technique référence pour le diagnostic biologique des formes cutanées de la Borréliose de Lyme. Si sa sensibilité peut avoisiner les 80% dans les biopsies d'EM de patients américains, elle est de l'ordre de 40-50% sur biopsies d'EM infectés en Europe et est bien moindre dans le LCR (17%) et les autres liquides biologiques (liquide synovial, sang).

La culture in vitro de *B. burgdorferi*, nécessite un milieu spécifique riche, le milieu liquide Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) [173-175] modifié plusieurs fois afin d'améliorer le rendement de culture (figure 33) . Un milieu BSK standardisé est actuellement disponible sous le nom de BSK-H [176]. Ce dernier permet de limiter l'influence des variations du milieu de culture sur la cinétique de croissance, la morphologie, et les caractéristiques antigéniques de la bactérie [177,178].

Le temps de génération de *B. burgdorferi sl* est en moyenne de 7 à 20 heures. Pour cette raison, le délai de positivité d'une culture à partir d'un prélèvement humain est souvent de l'ordre de 10 à 20 jours et les cultures doivent être observées une fois par semaine et conservées huit semaines avant de conclure à la négativité de la culture. Soixante-dix pour cent des biopsies cutanées et 85% des plasmas positifs de patients présentant un EM sont détectés par culture en deux semaines. Ce taux s'élève à 95% en 4 semaines. Certaines équipes conservent les cultures jusqu'à 12 semaines avant d'affirmer la négativité. L'amplification génique in vitro de *B. burgdorferi sl* sur le milieu de culture permet de ramener le délai de positivité à quelques jours [179].

En pratique, la mise en évidence directe par culture de la bactérie à partir de biopsies ou de liquide doit être réalisée par ensemencement immédiat de milieu spécifique BSK, additionné d'antibiotique (tel que rifampicine 30mg/ml) pour limiter le risque de contamination par la flore commensale du patient, notamment par la flore cutanée. La culture doit être maintenue entre 32 et 34°C et est observée une fois par semaine en microscope optique à fond noir ou par immunofluorescence directe [180].

Figure 33 : Culture des *Borrélia* sur milieu liquide BSK [1].

La culture est une technique qualitative. Plus les prélèvements tissulaires ou liquidiens sont réalisés précocement avant tout traitement (EM ou neuroborréliose aigue), plus ils sont riches en spirochètes [181], et meilleurs

sont les chances de croissance de *B. burgdorferi sl* en culture. La seule exception reconnue est l'isolement possible de la bactérie des années après l'apparition des lésions d'acrodermatite chronique atrophiante. Cette technique permet l'isolement de la souche pathogène. Jusqu'à ces dernières années, elle était obligatoire pour procéder à l'identification de l'espèce de *Borrélia* en cause par typage moléculaire.

Enfin d'autres modes de culture de *B. burgdorferi sl* existent, mais ne sont que peu ou pas utilisés à des fins diagnostiques. Il s'agit de la culture sur milieu BSK solide qui a l'avantage de permettre l'isolement clonal de la bactérie [176, 182,183]. Certaines équipes pratiquent la culture sur milieu cellulaire sur lignées de cellules de tiques ou de mammifères : cellules Vero [185,186]. Cette méthode de culture est rarement utilisée pour l'isolement primaire de *B. burgdorferi sl* à partir de prélèvements cliniques [187].

A u total, la culture est la méthode de référence pour la détection directe de B. *burgdorferi sl*. Elle est performante à partir de biopsies cutanées mais manque nettement de sensibilité quand elle est appliquée au LCR, au sang ou au liquide synovial. Ses indications principales, outre l'intérêt épidémiologique, sont les lésions érythémateuses atypiques. La culture a peu d'intérêt dans les autres manifestations de la Borréliose de Lyme.

III.3. Les techniques moléculaires de détection de B. burgdorferi sensu lato

Ces techniques sont toutes basées sur l'amplification génique in vitro par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Elles se pratiquent sur les différents prélèvements (peau, sang, plasma, LCR, liquides internes et tissus).

L'amplification génique in vitro qualitative suffit pour confirmer le diagnostic clinique. L'efficacité de la PCR dépend de plusieurs facteurs techniques (cibles d'ADN à amplifier, couple d'amorces, longueur de la séquence à amplifier : 100 à 300 paires de bases recommandées afin d'obtenir une amplification optimale). Les cibles sont chromosomiques ou plasmidiques [188]. Bien que les techniques moléculaires ne soient fortement développées ces dernières années [189], leur mise en œuvre pour le diagnostic direct de l'infection humaine à *B. burgdorferi sl* est délicate et demeure actuellement l'apanage des laboratoires spécialisés.

En général, la sensibilité des méthodes d'amplification génique in vitro performantes est similaire à celle de la culture pour les biopsies cutanées d'EM [190,191], mais la PCR a l'avantage de fournir rapidement un résultat, de s'affranchir des problèmes de contamination par la flore cutanée et de simplifier le mode de transport des échantillons. Cette sensibilité est faible dans les liquides comme le sang ou le LCR, bien que pour les neuroborrélioses aigues récentes cette sensibilité peut atteindre 50% dans certaines séries [192]. En cas de neuroborréliose avec pléiocytose dans le LCR, l'amplification génique in vitro pour la détection d'ADN de *B. burgdorferi sl* est également plus sensible [193]. C'est dans les manifestations cutanées secondaires (LB) et tardives (ACA, arthrite) que la PCR est la plus intéressante. Ainsi en cas d'ACA, la sensibilité de la PCR est supérieure à 60% alors que la sensibilité de la culture est inférieure à 10%. En cas d'arthrite de Lyme, la sensibilité de la PCR est nettement supérieure à celle de la culture pour les prélèvements de tissus synoviaux [194] (figure 34).La cible Osp A, semble plus performante dans le liquide synovial que la cible génique de l'ARN ribosomique 16S [195].La recherche de l'ADN de *B. burgdorferi sl* dans les urines a été plusieurs fois

rapportée en raison de la facilité du prélèvement. Cette méthode est actuellement abandonnée car sa sensibilité est trop variable et présente un risque d'amplification non spécifique important [196]. De même, la recherche sur les tiques responsables de piqûre chez les patients, en vue de l'instauration d'une antibioprophylaxie, n'est pas recommandée.

Plus récemment les techniques de PCR quantitative en temps réel ont permis de constater que le nombre de spirochètes présents dans les prélèvements cliniques était très variable [189]. Ainsi, de moins de 10 à plus de 10.000 spirochètes sont présents dans une biopsie de peau de 2 mm de diamètre [181], et de moins de 10 à plus de 40.000 spirochètes/ml sont présents dans le liquide synovial [197]. La PCR en temps réel permet également de déterminer l'espèce infectante sans culture préalable, par l'utilisation de sondes fluorescentes spécifiques d'espèce, ainsi que la détection concomitante d'autres microorganismes transmis par les tiques [198].

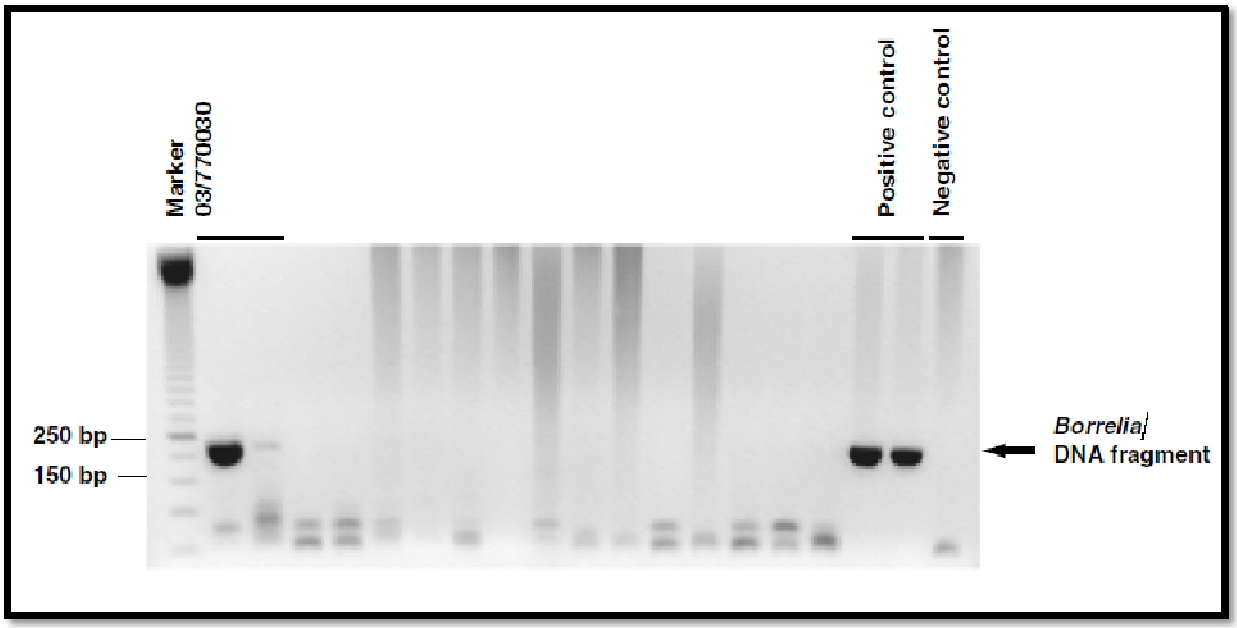


Figure 34: Exemple de PCR chez une femme présentant des lésions d'acrodrmatite atrophiante[199].

De faux négatifs sont possibles lors de la recherche de *B. burgdorferi sl* par la PCR :

- absence de détection liée au faible nombre de spirochètes présents dans l'échantillon.
- inhibition de la réaction d'amplification à cause d'une trop grande concentration en ADN de l'hôte, ou de la présence d'autres inhibiteurs liés à la nature du prélèvement ou au milieu de conservation ou de transport.

La recherche d'inhibiteur par contrôle interne est donc indispensable ainsi que l'utilisation de témoins positifs et négatifs. Des faux négatifs sont aussi possibles en cas de dégradation des spirochètes dans les échantillons suite à de mauvaises conditions de transport ou d'un mauvais conditionnement de l'échantillon conservé soit dans la paraffine ou le formol [196].

IV. LES TECHNIQUES INDIRECTES QUI PERMETTENT LA MISE EN EVIDENCE D'UNE INFECTION PAR B. BURGDORFERI SENSU LATO

Devant la lourdeur de la mise en œuvre des techniques de recherche directe de l'infection par *B. burgdorferi sl*, seule l'étude de la réponse immunitaire spécifique permet alors d'orienter le diagnostic. En pratique courante, la confirmation d'une suspicion clinique de la Borréliose de Lyme au stade secondaire ou tardif, repose principalement sur la sérologie bactérienne. La sérologie occupe par ailleurs une place importante dans le diagnostic de la Borréliose de Lyme car le diagnostic clinique des formes secondaires est souvent difficile. En effet, les tableaux cliniques observés ne sont souvent pas assez spécifiques pour poser le diagnostic. L'infection à *Borrélia* induit une

réponse immunitaire humorale et cellulaire [200]. En pratique courante, seule la réponse humorale est analysée.

Les différents tests sérologiques reposent sur la détection de la réaction anticorps des patients contre les antigènes de *B. burgdorferi sl*. Les antigènes bactériens utilisés comme support de la réaction peuvent être l'antigène cellulaire bactérien complet et/ou -pour réduire le risque de faux négatifs liés à l'hétérogénéité des antigènes inter et intraespèce [201]- des antigènes particuliers purifiés et/ou recombinants.

Les prélèvements utilisés pour le diagnostic sérologique de la Borréliose de Lyme sont le sérum, le LCR et à fortiori le liquide synovial.

Les techniques sérologiques couramment utilisés pour le diagnostic de l'infection à *B. burgdoreri sl* se déclinent en deux groupes :

- d'une part les techniques dites de dépistage telles que les techniques immunoenzymatiques dont l'Elisa pour (enzyme linked immunosorbent assay) au premier plan, et moins fréquemment utilisées l'immunofluorescence indirecte et l'immunochromatographie.
- d'autre part la technique dite de confirmation telle que l'immunoempreinte, encore appelée immunoblot ou Western-Blot.

La démarche sérologique recommandée pour le diagnostic de la Borréliose de Lyme comporte deux étapes [202] : une première étape de dépistage, par Elisa en général, puis si le résultat est positif ou douteux, une deuxième étape de confirmation, par immunoempreinte sur le même sérum. Pour une bonne interprétation sérologique, il est nécessaire d'analyser deux prélèvements réalisés trois à quatre semaines d'intervalle.

Le risque de faux positif est lié à des réactions croisées- comme observé dans la syphilis, la mononucléose infectieuse, les états de stimulation polyclonales comme la présence de facteurs rhumatoïdes, les pathologies dysimmunitaires comme le lupus érythémateux disséminé-, ou à la persistance pendant des mois voire des années d'anticorps spécifiques IgG et/ou IgM même après un traitement efficace, reflet d'une cicatrice sérologique [203].

Pour le diagnostic sérologique de la Borréliose de Lyme, les normes minimales techniques recommandées par l'EUCALB pour « European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis » [204] sont bien définies. Elles reposent sur un équilibre entre la sensibilité et la spécificité des analyses, qui dépendent du choix du seuil de positivité des tests. Quelle que soit la méthode employée, un niveau élevé de spécificité, c'est à dire un nombre limité de faux positifs, est toujours à préférer à un niveau élevé de sensibilité, puisqu'un relatif manque de sensibilité peut habituellement être compensé par la montée des anticorps dans les échantillons ultérieurs.

IV.1.Les techniques de dépistage

IV.1.a. L'immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI a été l'une des premières techniques utilisées [205]. Elle emploie des antigènes cellulaires bactériens complets fixés sur lame de verre. Le seuil de positivité de l'IFI varie selon les équipes. Les limites de l'IFI résident notamment dans la subjectivité de la lecture du signal en fluorescence qui est opérateur-dépendant. La fiabilité diagnostique nécessite alors d'avoir des opérateurs entrainés à la détection et à l'interprétation du signal en microscopie à fluorescence (figure 35). L'IFI a été majoritairement remplacée par les techniques immunoenzymatiques par défaut d'automatisation de la technique.

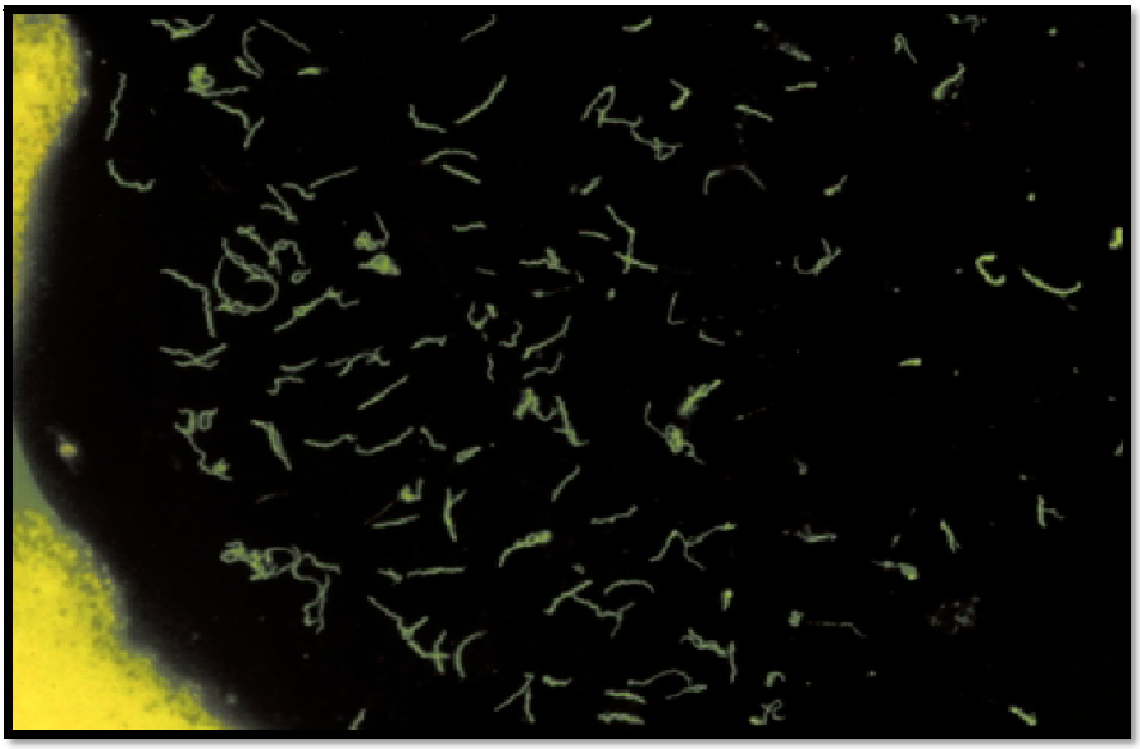


Fig. 35 : Immunofluorescence indirecte positive [1].

IV.1.b. Les techniques immunochromatographiques

Des tests immunochromatographiques utilisant un antigène natif ou une combinaison de protéines recombinantes ont également été développés et commercialisés. Ce sont des tests unitaires rapides de dépistage pour la détection de *B. burgdorferi sl* dans le sang complet. Ils sont réalisables au cabinet du médecin. Peu d'études ont évalué ces techniques [206]. Il semble que leurs performances n'atteignent pas toujours en termes de spécificité le niveau de recommandations de l'EUCALB.

IV.1.c. Les techniques immunoenzymatiques

Les techniques immunoenzymatiques, notamment avec les techniques Elisa, ont détrôné l'IFI. Ces techniques présentent l'avantage d'être

automatisables, de pouvoir traiter un grand nombre d'échantillons à la fois, et de ne pas être dépendantes de l'opérateur. La technique immunoenzymatique permet de révéler la présence d'anticorps réagissant avec l'antigène de *B. burgdorferi sl* grâce à un deuxième anticorps, antiglobuline humaine, marqué avec un substrat enzymatique. La mesure de l'intensité de la réaction enzymatique est directement corrélée à la quantité d'anticorps présents dans le sérum. Les tests Elisa permettent la détection séparée ou combinée d'Ig M et d'Ig G.

La sensibilité des tests Elisa dans le sérum est en général inférieure à 50% en cas d'EM, elle augmente en quelques semaines après le début de l'infection. La sensibilité est plus élevée dans les formes secondaires de la maladie telles que les neuroborrélioses et les atteintes cardiaques, et avoisine les 100% dans les formes tardives comme l'arthrite de Lyme [207]. En cas de neuroborréliose, les anticorps sont détectés dans le LCR. Devant un tel résultat, afin d'éliminer un passage passif d'anticorps sériques anti-*Borrélia*, on complétera par la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques [208]. La démonstration de cette synthèse est définie par un index calculé par le rapport du [nombre d'unités d'anticorps en Elisa dans le LCR × le nombre total d'IgG dans le sérum] et [nombre d'unités d'anticorps en Elisa dans le sérum × le nombre total d'IgG dans le LCR] ce qui implique des prélèvements sanguins et de LCR simultanés. Ces anticorps spécifiques dans le sérum et le LCR sont produits par des populations de lymphocytes B différentes. Cependant, on ne peut exclure le diagnostic de neuroborréliose alors que la symptomatologie a été fugace, si ces résultats sont négatifs. La démonstration de la production intrathécale d'anticorps anti-*B. burgdorferi*, sous réserve de l'absence de rupture de la barrière hématoméningée et après avoir éliminé la possibilité d'autres infections à spirochètes comme la

neurosyphilis, est un test hautement spécifique (environ 95%), la sensibilité est plus difficile à évaluer, celle ci est d'environ 90% [209-211]. Pour le diagnostic de neuroborréliose chronique la synthèse intrathécale des anticorps spécifiques est nécessaire, mais l'existence d'IgM sans IgG rend peu probable le diagnostic.

Plusieurs générations de tests Elisa [202] ont été commercialisées :

- la première génération, employant des antigènes cellulaires de *B. burgdorferi* complets, s'est révélée plus sensible que l'IFI, sans réel gain de spécificité [212,213].
- la deuxième génération, utilisant des antigènes bactériens préalablement adsorbés sur tréponème de Reiter ou purifiés, afin de diminuer les réactions croisées avec d'autres bactéries, a permis d'améliorer la spécificité des tests Elisa [214].
- la troisième génération, composée d'antigènes recombinants très spécifiques (VlsE et DbpA) [201,215-217]. Des associations d'antigènes recombinants au sein des tests Elisa ont été proposées. Certaines comme la combinaison Fla+OspC+p83 auraient un intérêt dans les neuroborrélioses avec une sensibilité de 90% [216] alors que d'autres comme Fla+OspC ne représentaient pas de meilleure performance qu'un Elisa basé sur un antigène de *B. burgdorferi* complet [218].

Au total, bien que les nouveaux tests Elisa de dépistage soient de plus en plus performants, aucun d'eux ne permet actuellement de s'affranchir du test de confirmation par immunoempreinte devant tout résultat positif ou douteux en Elisa. Cela correspond aux recommandations européennes de la stratégie diagnostique sérologique de la Borréliose de Lyme [202].

IV.2. Les techniques de confirmation : L'immunoempreinte

L'immunoempreinte est la technique utilisée pour la confirmation sérologique de la Borréliose de Lyme. Le principe de cette technique repose sur la séparation des antigènes de *B. burgdorferi sl* en fonction de leur poids moléculaire ce qui permet d'objectiver la spécificité des anticorps développés par les patients.

Les techniques utilisées sont des tests utilisant des antigènes natifs de *B. burgdorferi* et/ou des protéines spécifiques recombinantes. Du fait de la diversité des espèces et des souches pathogènes de *B. burgdorferi sl* pour l'homme en Europe [219,220], la source antigénique des immunblots affecte la détection des anticorps chez les patients [221].

A la phase précoce de l'infection par *B. burgdorferi sl* , la présence d'IgM dirigés contre OspC (21kDA) et Fla (41kDa) confirme la suspicion d'une infection débutante. Les IgM anti-BmpA (39kDa) sont détectées de façon variable selon la source antigénique employée dans le test et la durée d'évolution de la maladie avant la réalisation du test sérologique [203,207,222]. L'intensité des bandes est plus forte si le patient présente de multiples EM ou un EM durant depuis plus de trois semaines.

A la phase d'état de l'infection, l'apparition des IgG survient plusieurs semaines après l'apparition des IgM, d'où l'intérêt de l'analyse de deux sérums prélevés à plus de trois semaines d'intervalle. Ces anticorps sont dirigés contre la flagelline et OspC. Le taux de réponse IgG contre BmpA (39 kDa) a été rapporté de manière variable selon les études et en fonction de la durée de l'EM avant et après le traitement [203,222]. Les IgG vont également réagir contre d'autres protéines de poids moléculaire variable. Des IgG dirigés contre plusieurs

antigènes sont typiquement observés dans les cas de neuroborrélioses et de Borréliose de Lyme tardives [207,223].

De nombreuses équipes ont tenté de déterminer des critères de positivité pour leur test d'immunoempreinte. Pour cela, la majorité des auteurs prennent en compte à la fois le type et le nombre d'antigènes immunoréactifs. La disparité de ces critères est en partie le reflet du manque de standardisation de ces tests. Outre les différentes contingences techniques, la variabilité antigénique des souches infectantes en est également responsable [224,225]. Pour pallier ce problème de standardisation, certaines équipes ont développé des panels d'anticorps monoclonaux dirigés contre plusieurs antigènes de diverses souches [221,226]. Le but est d'utiliser la détection de ces antigènes comme standards internes afin de réajuster le poids moléculaire apparent des protéines antigéniques observées dans différentes études et d'interpréter de manière fiable les résultats. Une étude européenne multicentrique récente a été réalisée sur ce principe, malgré cela, les auteurs n'ont pas réussi à définir des critères de positivité universels en immunoempreinte adaptés au diagnostic de la Borréliose de Lyme en Europe. Différents critères de positivité sont cependant disponibles [223]. Avant d'être adoptés, ils doivent être testés pour chaque laboratoire selon les normes minimales techniques recommandées par l'EUCALB [204].

En général, les techniques d'immunoempreinte ont la même sensibilité que l'Elisa [227], bien qu'une étude montre une sensibilité d'un western blot supérieure à celle d'un Elisa (43 versus 33%) pour la détection d'anticorps spécifiques en phase aigue [203].

L'intérêt du western blot repose sur l'amélioration de la spécificité du résultat biologique.

Les limites du western blot sont liés à la subjectivité de la détection et de l'interprétation visuelle des bandes, d'où l'intérêt d'immunoblots recombinants plus faciles à lire. La variabilité de la réponse anticorps d'un patient à l'autre présentant la même manifestation clinique, et le manque de standardisation des tests d'un laboratoire à l'autre (antigènes différents) rendent délicate l'interprétation et la comparaison des résultats. Pour éviter que les variations techniques propres du test gênent l'interprétation des résultats, l'utilisation d'un sérum approprié comme contrôle positif fiable ainsi que d'anticorps monoclonaux comme aide à la localisation des bandes antigéniques principales est recommandée [201].

Récemment, des tests d'immunoempreinte contenant des antigènes purifiés et recombinants ont été développés [201,228]. Ces tests emploient certains antigènes spécifiques choisis, qui sont des protéines tronquées communes à plusieurs espèces de *B. burgdorferi sl* (DbpA, OspC), et/ou des protéines exprimées in vivo par la bactérie (DbpA,VlsE) . Les tests utilisant ces protéines sont au moins aussi sensibles que les tests employant des antigènes natifs et sont en général mieux standardisés. A l'heure actuelle, le test le plus complet est composé de protéines recombinantes (18 au total), homologues de sept antigènes appartenant aux trois principales espèces pathogènes pour l'homme décrites en Europe [228]. Ce test permettrait un gain de sensibilité (73,8%) pour la détection d'IgM en phase précoce de l'infection.

En pratique, la réalisation d'une immunoempreinte est recommandée après un test Elisa positif ou douteux, pour confirmer le résultat, car la spécificité de l'immunoempreinte est supérieure à celle de l'Elisa et peut, dans certains cas, avoisiner les 99% [215]. Cependant, avec les immunoempreintes classiques, l'aide au diagnostic qu'apporte cette technique est faible à la phase aigue, car

l'immunoempreinte est peu sensible (moins de 50%) dans les quatre premières semaines du début de la maladie [203] et/ou après un traitement précoce efficace. Par ailleurs, en zone d'endémie de Borréliose de Lyme son interprétation est difficile car, de même que les techniques Elisa, le western blot met en évidence une séroprévalence élevée chez les sujets sains (figure 36).

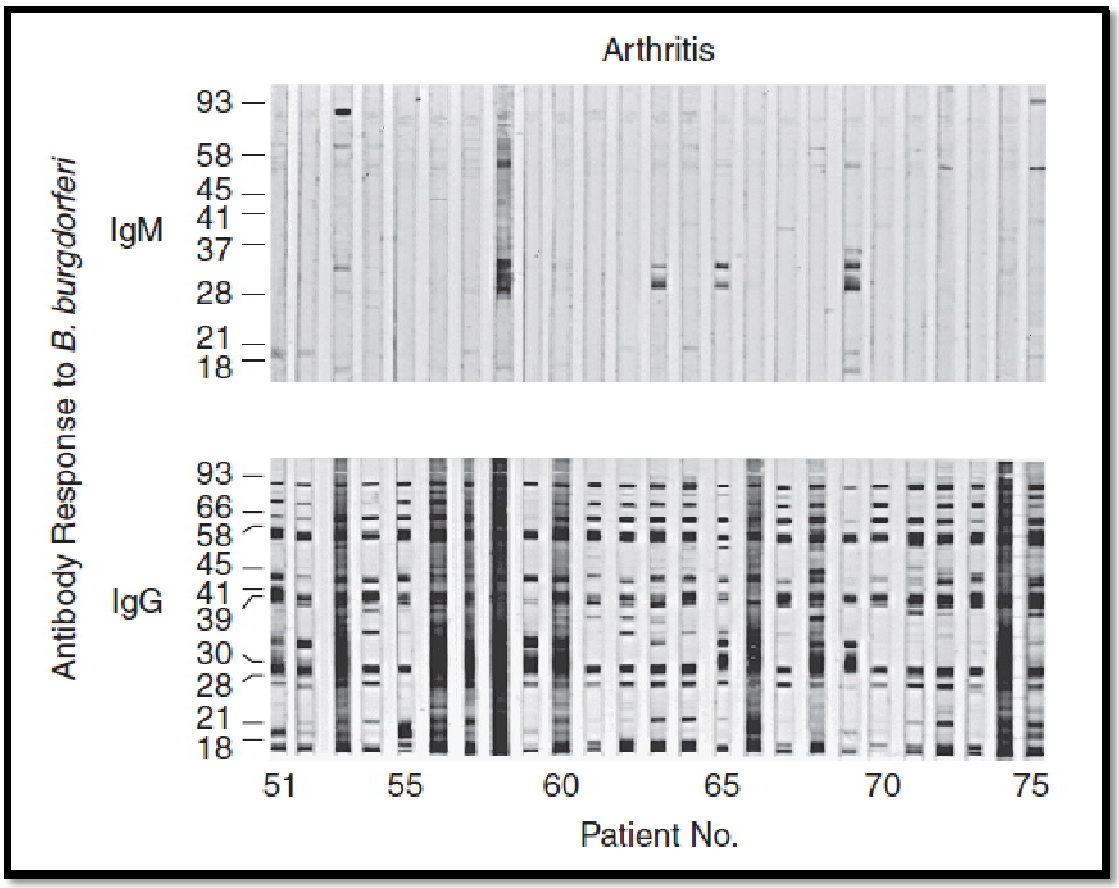


Figure 36 : Western blot de la réponse en IgM et IgG chez 25 patients présentant des arthrites de Lyme [207].

IV.3. Les autres tests, peu utilisés en pratique courante

IV.3.a. Détection de l'avidité des anticorps

Ce test repose sur la démonstration de l'augmentation de l'avidité des anticorps IgG ou IgM vis-à-vis d'un antigène cellulaire bactérien complet, au fur et à mesure de l'évolution de l'infection. Il s'agit d'une sérologie Elisa classique avec une étape d'incubation des sérums en présence d'une solution d'urée, ce qui permet le décrochage des anticorps les moins avides. Plus l'avidité des anticorps est faible, plus l'infection est récente. A l'inverse, plus elle est forte et plus l'infection est ancienne. L'étude de patients à différents stades de Borréliose de Lyme a montré que dans les méningoradiculites aigues de Lyme, l'avidité des anticorps était inférieure à 20%, tandis que dans les formes tardives, cutanées ou articulaires, elle était supérieure à 60% [229]. Néanmoins, cette avidité peut aussi être élevée chez les patients présentant des cicatrices sérologiques asymptomatiques.

IV.3. b. Détection d'immuns complexes

L'hypothèse de base qui a mené au développement de ce test est qu'en phase précoce de la maladie, certains anticorps sont indétectables car bloqués par l'antigène circulant et donnent lieu à la formation d'immuns complexes [230-232]. La détection d'anticorps est possible en Elisa après précipitation des immuns complexes au polyéthylène glycol suivie de la solubilisation des anticorps par alcalinisation. Ce principe n'a néanmoins pas permis d'obtenir de façon reproductible une meilleure sensibilité et spécificité des tests sérologiques en phase précoce d'infection [233,234].

IV.3.c. Détection d'anticorps hémagglutinants

Ce type de technique d'immunohémagglutination, proposé à la fin des années 1980, repose sur la réaction de sérum de patients avec des globules rouges sensibilisés par *B. burgdorferi sl* à leur surface, pour la détection d'anticorps IgM et IgG. Ces tests ne sont pas utilisés en pratique courante chez l'homme. Les performances de ces techniques sont variables [235,236].

IV.3.d. Test fonctionnel de détection d'anticorps borrélicides

La base de ce test est la description de la production d'anticorps bactéricides lors d'infections expérimentales à *B. burgdorferi sl* [237-240].Ce test nécessite la production d'une culture de la bactérie sur laquelle on dépose le sérum du patient et du complément. Après une incubation de 16 à 72 heures, on détecte l'inhibition de la croissance des spirochètes soit par comptage de la proportion de formes immobiles en microscope optique à fond noir, soit par indicateur de PH, soit par cyométrie de flux. Ce test présente une grande spécificité. Il n'y a pas de réaction croisée avec les sujets sains ou les patients atteints de maladies rhumatismales [241]. Ce test n'est pas commercialisé, il est lourd à mettre en œuvre et présente un risque de réaction faussement positive, notamment si le patient est en cours de traitement.

IV.3.e. Tests de prolifération ou de transformation lymphocytaire

Le principe de ce test repose sur l'activation d'une réaction d'hypersensibilité de type IV -hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T- déclenchée par *Borrélia*. Il s'agit de réaliser l'incubation des lymphocytes ou des monocytes périphériques circulants du patient avec une

suspension de *B. burgdorferi sl* et d'observer la prolifération ou la transformation des leucocytes au contact de cet antigène.

Cette stimulation lymphocytaire T est très précoce et indépendante de la production d'anticorps [200,242]. Ce test a été proposé pour l'aide au diagnostic de la Borréliose de Lyme, surtout chez les patients séronégatifs, en phase précoce de la maladie ou lors de l'arthrite de Lyme [243,244].Cependant, ce test non commercialisé est difficile à standardiser, sa fiabilité est très controversée tant pour le diagnostic que pour le suivi post-thérapeutique notamment à cause de son manque de spécificité [243-245].

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Les lésions histologiques de la Borréliose de Lyme ne sont pas spécifiques et se caractérisent le plus souvent par un infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire.

V.1. Lésions cutanées

V.1.a. Site de morsure de tique

Le diagnostic histologique d'une piqûre de tique est problématique si la notion de piqûre n'est pas rapportée par l'anamnèse. En effet, l'image histopatholgique correspond à une lésion par piqûre d'insecte. Il s'agit d'un infiltrat inflammatoire dermique, superficiel et profond, périvasculaire et interstitiel, polymorphe, constitué de lymphocytes et d'histiocytes associés à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il existe souvent une ulcération centrale et un œdème du derme papillaire. Une nécrose dermique suppurée, une nécrose hémorragique, une réaction granulomateuse à cellules géantes, une panniculite ou une nécrose sudorale peuvent être également observées [246]. La

sévérité de l'image histologique varie en fonction de l'espèce de la tique, de la taille de son rostre, du type de sécrétion de la tique, de la durée de son repas sanguin, de l'existence d'un contact antérieur de l'individu avec une tique, et de la possibilité d'une réaction allergique aux produits de la sécrétion salivaire.

La responsabilité d'une tique pourra donc être évoquée, si des fragments du rostre de l'arthropode sont retrouvés dans le derme ou s'il existe des thromboses hyalines capillaires. Ces thromboses seraient liées à une sécrétion de toxines salivaires [247,248].

V.1.b. Érythème migrant

Le centre de la lésion correspond au site de piqûre. La bordure active montre un infiltrat inflammatoire dermique, périvasculaire, superficiel et profond, essentiellement constitué de lymphocytes associés à quelques macrophages et à des plasmocytes [249-251], il peut exister un neurotropisme. De rares mastocytes peuvent se retrouver au stade aigu. L'endothélium capillaire est parfois turgescent ponctué de quelques lymphocytes sans autres anomalies.

Cette image histopathologique n'est cependant pas suffisamment spécifique pour affirmer le diagnostic. Si les plasmocytes sont évocateurs d'une lésion infectieuse et d'un EM, ils peuvent être absents (figure 37).

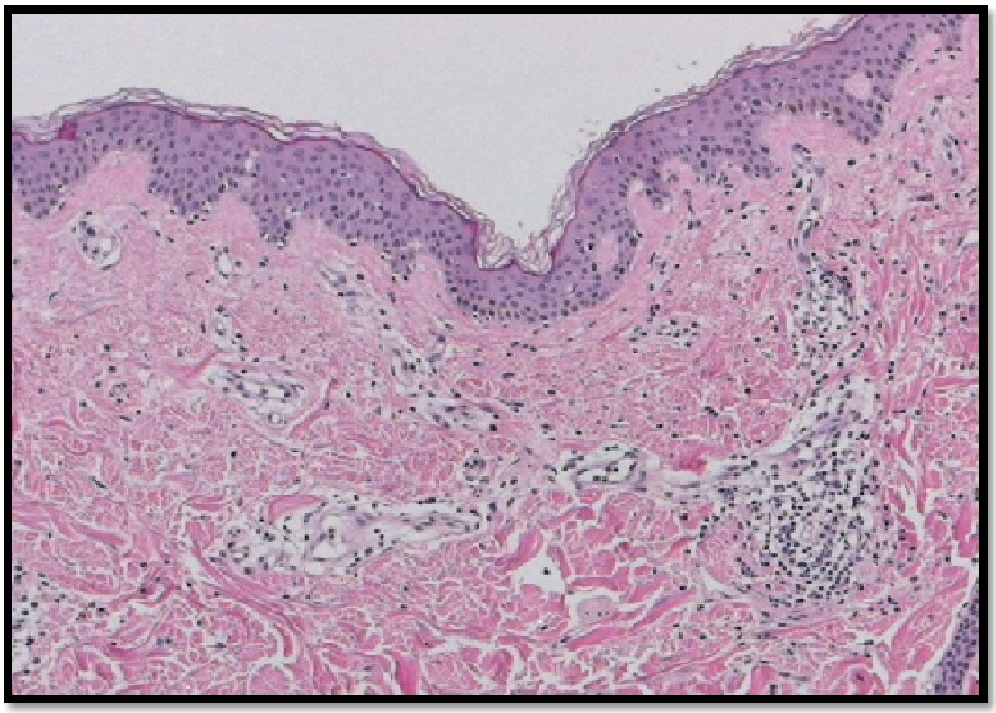


Fig. 37: Histopathologie de l'érythème migrant montrant un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire périvasculaire et interstitiel [69].

V.1.c. Lymphocytome borrélien

L'image histopathologique montre un nodule dermique constitué par un infiltrat lymphocytaire dense, épargnant l'épiderme. Il est classiquement rapporté comme étant plus massif en surface qu'en profondeur, comportant des follicules lymphoïdes bien délimités avec des centres germinatifs [150,252]. Des immunomarquages montrent que l'infiltrat lymphocytaire est mixte, à prédominance B lymphocytaire et il peut contenir des macrophages, des plasmocytes et des éosinophiles.

Parfois, le lymphocyte borrélien peut mimer un lymphome B cutané et le diagnostic différentiel histopathologique ne peut pas être possible [150] (figure 38).

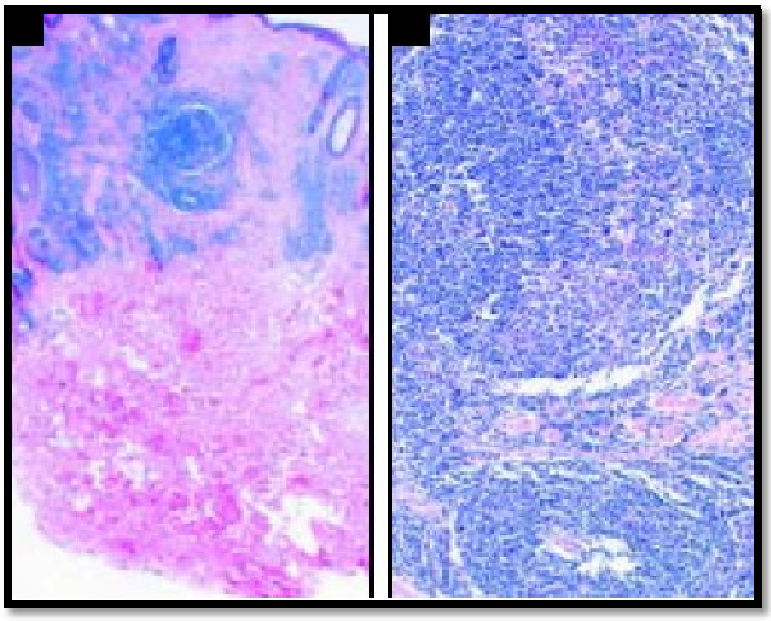


Figure 38 : Histopathologie d'un lymphocytome borrélien montrant un infiltrat dense fait de follicules lymphocytaires [199].

V.1.d. Acrodermatite chronique atrophiante

L'image histologique n'est pas spécifique, mais l'existence d'un infiltrat inflammatoire dermique riche en plasmocytes associé à des télangiectasies doit faire évoquer le diagnostic.

Les lésions cliniques inflammatoires montrent un infiltrat essentiellement lymphocytaire dermique plus ou moins dense, diffus et/ou hétérogène, périvasculaire et périannexiel, riche en plasmocytes [253,254]. Ces derniers sont parfois peu nombreux (dans un tiers des cas). Il peut s'y associer des histiocytes parfois épithélioïdes, des cellules géantes et des mastocytes. Les télangiectasies sont constantes parfois accompagnées d'un œdème interstitiel marqué donnant un aspect vacuolisé au tissu conjonctif [117]. L'épiderme est le plus souvent normal, mais il existe des remaniements lichénoïdes dans 10% des cas (figure 39).

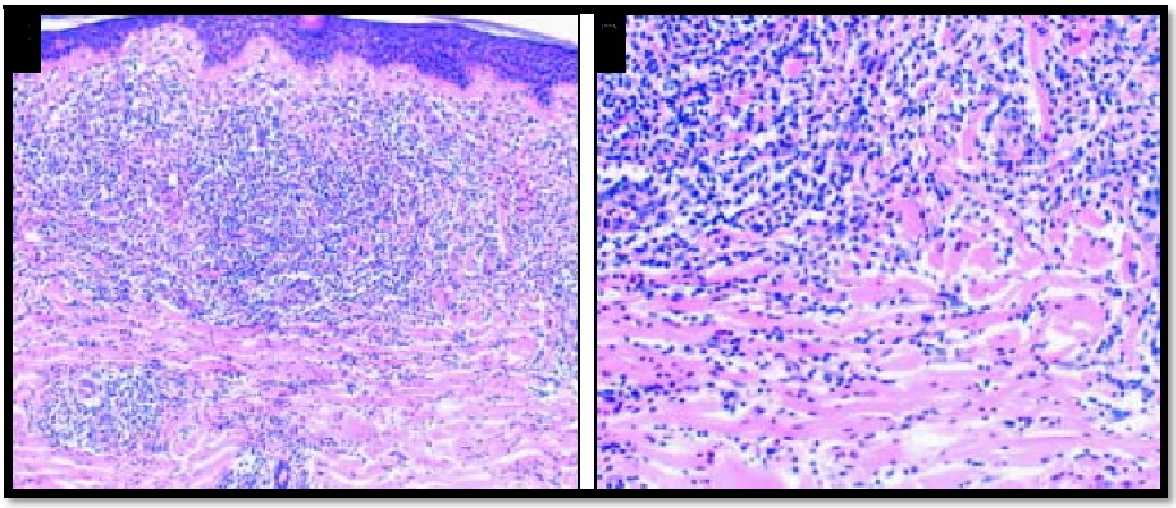


Figure 39: Histopathologie d'acrodermatite chronique atrophiante révélant un infiltrat lichénoïde dense périvasculaire avec formation de follicules composé de lymphocytes [199].

Les lésions cliniques atrophiques comportent un épiderme et un derme atrophiques.

Les lésions cliniques fibreuses représentées essentiellement par les nodules fibrotiques les bandes fibreuses et les plaques sclérodermiformes, ont un aspect histopathologique sensiblement identique , montrant une fibrose du derme profond et de l'hypoderme accompagné des remaniements inflammatoires précédemment décrits. Des amas concentriques de faisceaux collagénes épaissis, avec parfois un centre homogène hyalinisé ont été décrits en profondeur des nodules fibrotiques [253] (tableau III).

Tableau III : Aspects anatomopathologiques des lésions cutanées [255].

	Piqûre de tique	Érythème migrant		Lymphocytome cutané	Acrodermatite chronique atrophiante
Architecture de l'infiltrat dermique	Périvasculaire et interstitiel, superficiel et profond	Au centre	En bordure	Diffus avec follicules lymphoïdes (manteau mal visible)	Diffus et/ou périvasculaire, périannexiel
		Périvasculaire, superficiel et profond			
Types cellulaires	Polymorphe : lymphocytes B, T, histiocytes +++ PNN, PNEo	Lymphocytes B, T, histiocytes +++ polynucléaires +–	plasmocytes +–	Lymphocytes B +++ plasmocytes, lymphocytes T, histiocytes, PNEo	Lymphocyte T, plasmocytes
Lésions associées	Ulcération, œdème, nécrose dermique, panniculite				Télangiectasies +++, sclérose

V.2. Lésions des autres organes

V.2.a. Lésions articulaires

Les lésions observées vont dépendre du degré de l'atteinte articulaire, de la durée d'évolution, et de la taille des prélèvements (une simple biopsie percutanée pourra se révéler insuffisante pour mettre en évidence des lésions évocatrices de l'arthrite de Lyme).

L'arthrite de Lyme entraîne un épanchement synovial avec une synovite chronique hypertrophique qui peut évoluer vers une ostéoarthrite avec érosion cartilagineuse et osseuse. Le liquide articulaire est inflammatoire, riche en cellules (souvent ≥ 2000 GB/ml) et en protéines (40 g/l).

La biopsie synoviale percutanée retrouve une synovite hypertrophique non spécifique, semblable à celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Reiter ou au cours d'une synovite post-traumatique. Les lésions correspondent à une hypertrophie villositaire synoviale, une hyperplasie des synoviocytes (supérieure aux deux couches cellulaires recouvrant habituellement la surface villositaire), une prolifération capillaire, ainsi qu'un

infiltrat inflammatoire mononucléé, d'abondance variable, constitué de lymphocytes formant parfois de nombreux follicules lymphoïdes et de plasmocytes (figure 40). Il s'y associe quelques macrophages et mastocytes. Il n'y a pas de granulomes, de cellules géantes multinucléées, ni de polynucléaires éosinophiles. Les polynucléaires neutrophiles sont rares à ce stade de synovite hypertrophique. Des dépôts fibrineux tapissent le revêtement villositaire synovial et sont observés en abondance au sein du tissu conjonctif interstitiel. Il peut s'y associer des lésions vasculaires occlusives liées à une prolifération de cellules endothéliales et des cellules de la média mêlée à une fibrose, réalisant ainsi des images en bulbe d'oignon [256].

La présence de lésions vasculaires associées à d'abondants dépôts fibrineux interstitiels -représentant plus de 50% du fragment biopsique- est très évocatrice d'une arthrite de Lyme et permet d'éliminer une arthrite rhumatoïde ou un syndrome de Reiter.

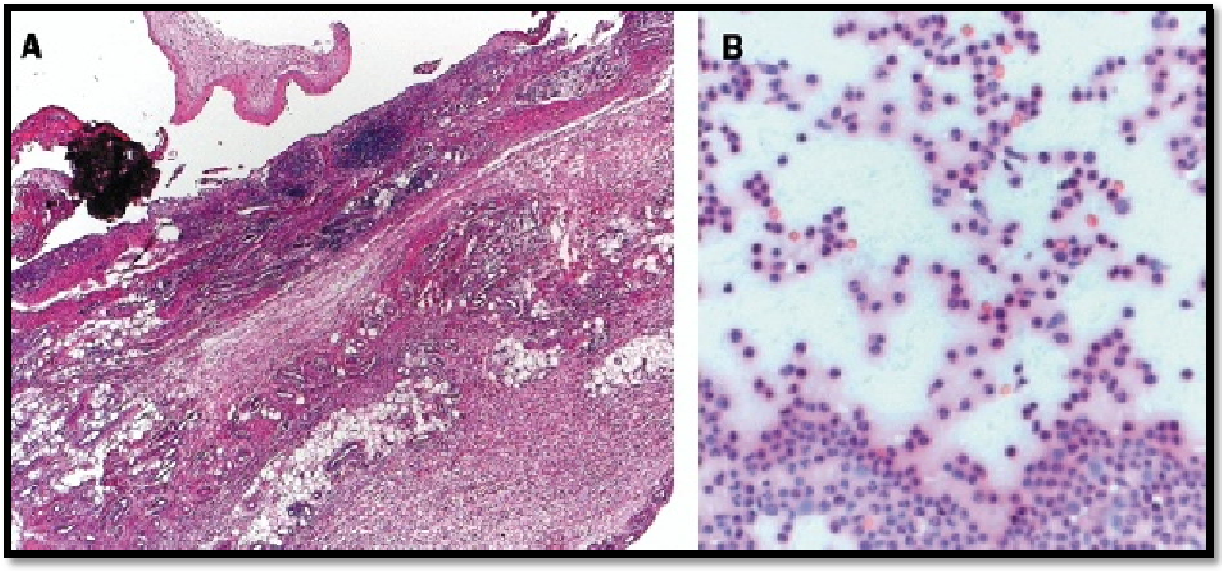


Figure 40: Histopathologie d'arthrite de Lyme montrant une hypertrophie synoviale avec un infiltrat lymphoplasmocytaire [69].

V.2.b. Lésions du système nerveux

Les descriptions anatomopathologiques des lésions du systéme nerveux central sont peu nombreuses. Il existe une inflammation vasculaire et périvasculaire multifocale caractérisée par la présence d'un infiltrat mononucléé constitué de lymphocytes et de cellules microgliales mais sans plasmocytes. Les parois capillaires sont infiltrées de lymphocytes sans lésion de vascularite. Le parenchyme environnant est généralement œdémateux avec une réaction astrocytaire minime [256]. D'autres observations n'ont cependant constaté qu'une minime augmentation des oligodendrocytes ou qu'un minime œdème interstitiel.

Les leptoméninges sont infiltrées de lymphocytes, ce que traduit la méningite lymphocytaire constatée dans le LCR (pléocytose lymphocytaire et protéinorachie).

L'atteinte du système nerveux périphérique se caractérise par une atteinte radiculaire en particulier ganglionnaire dorsale et par des lésions des nerfs périphériques. Dans ces deux cas, un infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel forme des amas autour des capillaires. Au sein des racines ganglionnaires, certaines cellules ganglionnaires peuvent disparaitre, remplacées par des amas lymphocytaires. Les lésions périphériques se caractérisent par une neuropathie axonale avec une perte axonale multifocale [257]. Un infiltrat lymphoplasmocytaire forme des amas autour des petits capillaires de l'épinèvre, du périnèrve et de l'endonèrve, sans lésion de vascularite. Une perte significative des fibres myéliniques et amyéliniques est constatée, liée à une dégénérescence wallérienne. Les cellules inflammatoires respectent les cellules de Schwann et les gaines de myéline au contraire de l'infiltrat du syndrome de Guillain-Barré (figure 41).

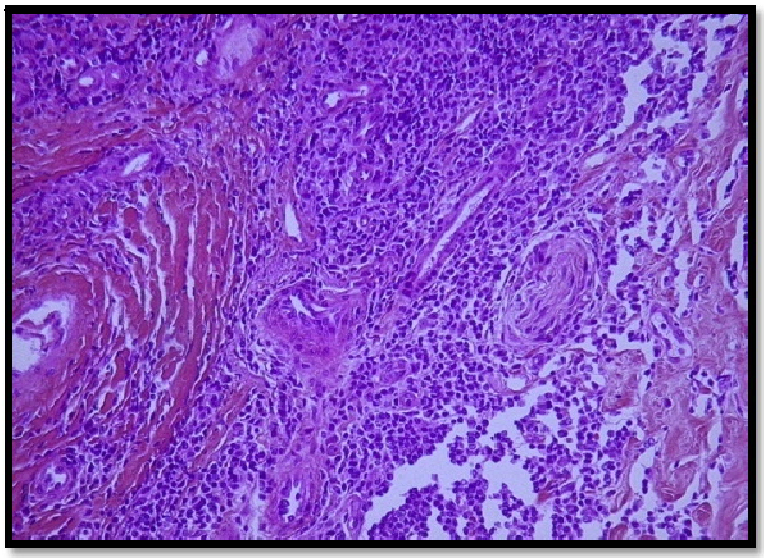


Figure 41 : Histopathologie d'une neuroborréliose montrant un infiltrat lymphoplasmocytaire dense périvasculaire et périnerveux [258].

V.2.c. Lésions cardiovasculaires

L'atteinte cardiaque dans la maladie de Lyme est transmurale touchant les trois feuillets. Il existe un épanchement péricardique avec des dépôts fibrineux. Les biopsies endocardiques du coeur droit montrent la présence d'infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel diffus. Dans le myocarde, les lymphocytes et les plasmocytes sont dispersés entre les faisceaux musculaires cardiaques ou regroupés en petit amas autour de myocytes dégénératifs ou nécrotiques. Il existe également un infiltrat lymphoplasmocytaire en bande sous-endocardique qui semble caractéristique. Il n'y a pas de cellules géantes, ni de polynucléaires éosinophiles.

Les lésions de microangiopathie oblitérante (liée à une hyperplasie des cellules médiales et intimales et à une fibrose) déjà décrites dans le tissu synovial ont également été rapportées dans la peau, au niveau du cœur et des nerfs périphériques. Ces lésions ne touchent pas les gros vaisseaux. Il n'a pas été observé de véritable vascularite avec nécrose pariétale et dépôts fibrineux.

V.2.d. Lésions musculaires

Des cas de myosites ont été décrits. Il existe alors un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire focal, interstitiel et périvasculaire, avec ou sans fibres musculaires dégénératives [155]. Cette myosite peut s'accompagner d'une fasciite (tableau IV).

Tableau IV : Autres aspects anatomopathologiques [255].

Systèmes		Altérations histologiques
Muculosquelettique	Articulaire	Synovite hypertrophique, infiltrat lymphoplasmocytaire, dépôts fibrineux, microangiopathie oblitérante
	Musculaire	Myosite lymphopasmocytaire focale
Nerveux	Central	Infiltrat périvasculaire lymphocytaire et microgliose, méningite lymphocytaire
	Périphérique	Infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire
Cardiovasculaire	Cœur	Endomyocardite lymphoplasmocytaire, péricardite fibrineuse
	Vaisseaux	Microangiopathie oblitérante (peau, synoviale, cœur)

VI. CRITERES ET CONDUITE DU DIAGNOSTIC DE LA BORRELIOSE DE LYME

Le diagnostic positif des différentes manifestations de la Borréliose de Lyme doit reposer, d'une manière générale, sur des critères stricts : critères cliniques suggérant une manifestation caractéristique de la maladie, et des critères biologiques principalement sérologiques. Les critères définis en Europe [45, 259,260] clarifient la conduite du diagnostic en précisant l'usage adapté des moyens biologiques à l'ensemble des manifestations cliniques (tableau V).

VI.1. Phase primaire : érythème migrant (EM)

En présence d'un EM caractéristique, un antécédent récent de morsure de tique au même endroit n'est pas toujours découvert et ce critère demeure facultatif. Aucun examen biologique n'est nécessaire au diagnostic si l'EM est

typique. Si sa présentation est atypique, la sérologie sera utile, en particulier la recherche d'IgM spécifiques. Il faut souligner qu'elle reste négative pendant au moins deux semaines; la PCR sur une biopsie cutanée, voire la mise en culture, ainsi que le contrôle de la sérologie, peuvent être utiles. De plus, les arguments anamnestiques prendront toute leur valeur, surtout si la tique a été retirée tardivement [16].

VI.2. Phase secondaire

VI.2.a. Lymphocytome borrélien

Le diagnostic sérologique est recommandé. La sensibilité de la sérologie est de l'ordre de 70% [66]. Dans cette forme, le diagnostic nécessite la confrontation des données cliniques, biologiques et anatomopathologiques. L'évolution favorable sous antibiothérapie en quelques semaines ajoute un argument supplémentaire sur l'origine infectieuse de cette forme. Cette analyse permet de faire le diagnostic différentiel avec un lymphome cutané.

En parallèle, la biopsie permet la mise en évidence des spirochètes par culture et PCR. Une étude récente montrait une sensibilité de la PCR de 67% [150].

VI.2.b. Neuroborréliose précoce

Dans les formes neurologiques, l'expression la plus fréquente chez l'adulte est la méningoradiculite. Ceci implique qu'il faut mettre en évidence une réaction inflammatoire méningée, c'est à dire rechercher l'existence d'une méningite lymphocytaire normoglycorachique. La sérologie IgG sanguine peut être négative au début des manifestations neurologiques et devra être associée à

une recherche d'anticorps anti *B. burgdorferi* dans le LCR. La réaction cellulaire n'est cependant pas un élément indispensable au diagnostic.

En effet, on considère que la preuve de l'atteinte neurologique borrélienne est apportée par la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques dirigés contre *Borrélia* [261].

VI.2.c. Arthrite de Lyme

En pathologie articulaire, il convient d'éviter de demander une recherche d'anticorps en dehors des cas clairement compatibles avec une Borréliose de Lyme, notamment en présence d'une polyarthrite rhumatoïde caractéristique et surtout en cas de fibromyalgie où l'exigence des patients est parfois pressante. Dans les cas difficiles, la PCR sur le liquide et /ou le tissu synovial trouve une bonne indication [262]. La PCR sera utile pour confirmer une sérologie douteuse en présence d'un tableau articulaire caractéristique , ou, en cas de sérologie positive en zone d'endémie, pour rattacher un tableau clinique atypique à une authentique Borréliose de Lyme.

VI.2.d. Cardite de Lyme

La sérologie est recommandée. Dans ce contexte, l'EUCALB propose comme critère diagnostique des titres élevés d'IgG et/ou d'IgM, ou une augmentation significative du titre des IgG sur deux échantillons à 3-6 semaines d'intervalle [20].

VI.3. Phase tertiaire

VI.3.a. Acrodermatite chronique atrophiante

La sérologie est indispensable pour poser le diagnostic d'ACA. On observe habituellement une forte positivité des IgG avec une sensibilité proche de 100%

[117]. L'histologie cutanée n'est pas spécifique mais, elle est indispensable pour éliminer un autre diagnostic.

VI.3.b. Neuroborréliose tardive

La sérologie sérique et dans le LCR avec calcul de l'index de la synthèse intrathécale est recommandée [20].

VI.3.c. Formes oculaires

Aucune donnée disponible ne permet de recommander une attitude consensuelle. Habituellement, la sérologie dans le sang est positive, mais le diagnostic doit être fait au cas par cas par le spécialiste [20].

Tableau V: Critères diagnostiques de la maladie de Lyme selon l'EUCALB [261].

Forme clinique	Critères cliniques nécessaires	Critères cliniques facultatifs	Critères biologiques nécessaires	Critères biologiques facultatifs
Érythème migrant (EM)	Macule extensive centrifuge rouge ou violette, s'éclaircissant souvent au centre, à bord typiquement plus marqué et peu surélevé	Antécédent de piqûre de tiques à cette localisation	Aucun	- Mise en évidence de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR sur biopsie cutanée - Séroconversion ou détection d'IgM spécifiques.
Lymphocytome cutané bénin	Nodule ou plaque violacé, typiquement situé sur le lobe ou le pavillon de l'oreille, sur le mamelon ou sur le scrotum	Plutôt chez les enfants EM simultané ou antécédent d'EM	Présence d'Ac spécifiques anti-*B. burgdorferi* (IgG et/ou IgM) ou augmentation du taux d'IgG spécifiques	- Histologie - Mise en évidence de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR sur biopsie cutanée
Acrodermatite chronique atrophiante	Lésions persistantes - rouges ou violacées - typiquement sur les faces d'extension des extrémités - initialement peuvent être inflammatoires, puis devenir atrophiques. - induration possible en regard des proéminences osseuses.		Présence d'IgG spécifiques (habituellement à taux élevé)	- Histologie - Mise en évidence de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR sur biopsie cutanée
Neuroborréliose aiguë	Méningo-radiculite douloureuse avec ou sans paralysie faciale ou parésie d'une autre paire crânienne Chez les enfants, habituellement méningite ou paralysie faciale isolée (parfois bilatérale) ou parésie d'une autre paire crânienne	EM simultané ou antécédent d'EM	Mise en évidence d'une synthèse intra-thécale d'Ac spécifiques (peut manquer dans les formes très précoces)	- Lymphocytose dans le LCR (peut manquer dans les PF isolées ou dans les formes très précoces) - Présence d'IgG spécifiques ou de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR - Augmentation du taux sérique d'IgG spécifiques ou présence d'IgM spécifiques. - Mise en évidence dans le LCR de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR

Tableau V suite

Forme clinique	Critères cliniques nécessaires	Critères cliniques facultatifs	Critères biologiques nécessaires	Critères biologiques facultatifs
Neuroborréliose chronique	Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculomyélite		Lymphocytose dans le LCR et mise en évidence d'une synthèse intra-thécale d'Ac spécifiques et présence d'IgG spécifiques dans le sérum	Présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR
Arthrite de Lyme	Poussées brèves et récurrentes d'arthrite d'une ou deux grosses articulations. Évolution occasionnelle vers une arthrite chronique		Présence d'IgG sériques spécifiques (habituellement à taux élevé)	Mise en évidence de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR sur biopsie et/ ou liquide synovial
Atteinte cardiaque de la borréliose de Lyme	BAV (II^e ou III^e degré), troubles du rythme, occasionnellement myocardite ou pancardite	EM simultané ou antécédent d'EM.	Présence d'IgG ET d'IgM spécifiques ou augmentation significative du taux d'IgG spécifiques ou diminution significative des IgG spécifiques après traitement (2^e sérum ≥ 3 mois)	Mise en évidence dans le LCR de *B. bugdorferi* par culture ou par PCR sur biopsie endomyocardique

Diagnostic differentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie de Lyme varie en fonction de la présentation clinique.

I. ERYTHEME MIGRANS

Le diagnostic différentiel dépend de l'aspect clinique de l'EM, mais le plus souvent on discutera un érythème annulaire centrifuge de Darier, une dermatophytose, un granulome annulaire, une dermatite granulomateuse interstitielle, une réaction persistante après piqûre d'insecte, un érythème pigmenté fixe, une morphée à sa phase initiale inflammatoire, une dermatite de contact, plus rarement un érysipèle ou une tularémie (lorsque le centre est ulcéré ou nécrotique). Inversement, un érythème survenant dans les suites immédiates d'une piqûre de tique ne doit pas être considéré à tort comme un EM [263].

II. LYMPHOCYTOME BORRELIEN

Le diagnostic différentiel clinique dépend de l'aspect et de la localisation du LB, mais on pourra discuter un granulome facial de Lever, un lupus érythémateux dermique, une lucite polymorphe, un lymphome cutané primitif ou secondaire, une sarcoïdose, une hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, une mucinose folliculaire ortiée, une gynécomastie nodulaire et les autres causes de pseudolymphomes (médicaments, tatouage, cicatrice de zona, injections d'antigènes) [263].

III. ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE

Le diagnostic différentiel des lésions inflammatoires de l'ACA se fait avec l'acrocyanose, la livedo, les engelures, les morphées à leur phase inflammatoire, les thrombophlébites et l'insuffisance veineuse. Les lésions atrophiques doivent être distinguées des atrophies cutanées séniles ou liées à certaines maladies

(polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite), des lichens scléreux et du syndrome d'Ehlers-Danlos. Les nodules fibreux doivent être distingués des autres nodules périarticulaires (nodules rhumatoïdes, tophus goutteux, calcinoses, nodules des syndromes hyperéosinophiliques, nodules des tréponématoses endémiques, erythema elevatum diutinum, granulome annulaire) [263].

IV. ARTHRITES DE LYME

La diversité des formes cliniques des manifestations articulaires de la Borréliose de Lyme suscite des questions très variées de diagnostic différentiel.

Les arthrites doivent en premier lieu être distinguées des spondylarthropathies : arthrites réactionnelles (syndrome de Fiessinger Leroy Reiter), rhumatismes des entérocolopathies inflammatoires chroniques, certaines formes du rhumatisme psoriasique. Elles s'en rapprochent par l'atteinte d'un petit nombre d'articulations, par l'association à des enthésites, par leur évolution. L'absence ou la discrétion de l'atteinte axiale en cas d'arthrite de Lyme, le contexte clinique des diverses spondylarthropathies, leur liaison à l'antigène HLA-B27 contribueront à la distinction. Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) présentent aussi des similitudes cliniques avec l'arthrite de Lyme, comme l'indiquent les circonstances historiques de sa découverte. Sous leurs formes d'oligoarthrite, ou d'arthrite en rapport avec des enthésites (selon la classification actuelle des AJI) elles seront plus particulièrement à distinguer de l'arthrite de Lyme. La polyarthrite rhumatoïde (PR) s'oppose, en général, très clairement, à l'arthrite de Lyme par la topographie de l'atteinte (bilatérale, à prédominance distale, à tendance symétrique) et par son évolution chronique.

Il n'a pas été démontré que *B. burgdorferi* puisse déclencher d'authentiques PR en dépit du passage possible de l'arthrite de Lyme à la chronicité et des similitudes histologiques de la synovite ; de plus, une sérologie positive pour *B. burgdorferi* n'est pas plus fréquente en cas de PR que dans la population générale [264].

Le diagnostic différentiel devra aussi distinguer des formes plus rares d'arthrites comme celles observées dans la sarcoïdose (notamment dans le cadre d'un syndrome de Löfgren), d'origine virale, ou en rapport avec une vascularite. Enfin, rappelons que les manifestations fonctionnelles du syndrome « post-Lyme » ou « maladie de Lyme chronique » se distinguent des fibromyalgies authentiques, caractérisées par un ensemble précis de zones douloureuses à la palpation, bien que la frontière paraisse floue.

V. NEUROBORRELIOSE

La grande variété des manifestations neurologiques de la maladie Lyme peut conduire à de nombreux diagnostics erronés comme : la méningite virale [69], la méningite tuberculeuse [265,266], la radiculopathie mécanique, les autres causes de paralysie faciale, la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique et les tumeurs cérébrales [82].

VI. CARDITE DE LYME

Les diagnostics à éliminer dans la cardite de Lyme sont nombreux, représentés essentiellement par les causes infectieuses et non infectieuses des troubles du rythme et de conduction cardiaques, et des myopéricardites comme, le rhumatisme articulaire aigu, la sarcoïdose, la yersiniose, les cardites virales, le lupus, la syphilis et les autres causes bactériennes (rickettsies, haemophilus).

Traitement

I. PRINCIPES DU TRAITEMENT

I.1. Objectifs

L'objectif du traitement antibiotique d'une Borréliose de Lyme est l'éradication complète des *Borrélia* quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire. En son absence, l'évolution peut être marquée, dans un délai variable, par la survenue de phénomènes infectieux plus tardifs, souvent associés à des réactions inflammatoires ou dysimmunitaires. En pratique, l'objectif est la résolution complète des symptômes en relation avec l'infection à *Borrélia*. Ainsi, le suivi post-thérapeutique sera avant tout clinique et la négativation d'une sérologie borrélienne n'est pas l'objectif du traitement.

Le choix du traitement de la Borréliose de Lyme repose sur des données microbiologiques et pharmacologiques, confirmées par des essais cliniques.

I.2. Bases bactériologiques

Le choix d'un meilleur traitement antibiotique tient compte de la connaissance de la sensibilité in vitro de *B. burgdorferi* aux antibiotiques. Cette détermination rencontre toutefois de nombreuses difficultés, notamment du fait de l'absence de standardisation des méthodes utilisées. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et bactéricides (CMB) varient en fonction des conditions expérimentales utilisées, en termes de durée d'incubation (48 heures à dix jours), d'inoculum bactérien (10^4 à 10^7/ml) et de critères de définition d'inhibition de croissance et de bactéricidie. Ces variations peuvent aboutir à de grandes disparités. En outre, les études ne comprennent souvent que peu de souches de *B. burgdorferi* [267]. Les traitements habituels utilisés dans la Borréliose de Lyme comportent des β-lactamines, des cyclines et des

macrolides. Les CMI vis-à-vis de *Borrélia* , des céphalosporines de troisième génération, des macrolides, des aminopénicillines et la pénicilline G et des cyclines sont en effet souvent basses, bien qu'un peu plus élevées pour ces deux derniers groupes d'antibiotiques. Le céfuroxime a des CMI et des CMB supérieures à celles de la ceftriaxone mais des CMB similaires à celles de l'amoxicilline ou de la doxycycline [268,269].

Plusieurs études ont montré qu'il n'existe pas de différence significative de sensibilité des différentes espèces de *B. burgdorferi* vis-à-vis des principaux antibiotiques actifs.

I.3. Bases pharmacocinétiques

La diffusion tissulaire des bêta-lactamines, des cyclines et des macrolides est satisfaisante au niveau cutané et articulaire. La diffusion au niveau du système nerveux central (LCR) est bonne pour les céphalosporines de troisième génération injectables et, est supérieure à celle des cyclines alors que celle des macrolides est nulle. Les macrolides et les cyclines ont une excellente diffusion intracellulaire.

I.4. Molécules actives

Les molécules dont l'activité clinique a été démontrée dans des essais thérapeutiques majoritairement réalisés aux États-Unis appartiennent à trois classes :

- les ß-lactamines : pénicilline G, phénoxyméthylpénicilline, amoxicilline, céfuroxime–axétil, ceftriaxone ;
- les cyclines : tétracycline, doxycycline, minocycline ;
- les macrolides : érythromycine, roxithromycine, azithromycine.

Il faut cependant noter que dans ces études, les doses et les durées de traitement ainsi que les critères de jugement étaient différents.

II. TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PHASE

II.1. Phase primaire (érythème migrans)

Seules 16 études ont comparé deux ou trois médicaments ou la durée de traitement, mais avec des critères de jugement différents. La doxycycline, l'amoxicilline et le céfuroxime–axétil sont efficaces dans la prise en charge de l'EM. Cependant, les règles générales du bon usage d'un traitement antibiotique conduisent à privilégier les antibiotiques les plus anciens, au spectre le plus étroit, les mieux tolérés et les moins coûteux, ce qui fait proposer en priorité l'amoxicilline et la doxycycline.

La plupart des études américaines sur l'efficacité de l'amoxicilline ont utilisé cet antibiotique à la posologie de 500 mg trois fois par jour chez l'adulte sans tenir compte du poids. Les doses recommandées pour l'amoxicilline dans les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du « Vidal® » sont de 4 g/j pendant 15 à 21 jours. Compte tenu de ces disparités et des risques de complications tardives, censés être insuffisamment prévenus par une dose insuffisante, une dose adaptée en fonction du poids de 50 mg/kg par jour en trois prises orales est recommandée, sans dépasser 4 g/j.

Les céphalosporines de première génération, contrairement aux céphalosporines de deuxième et troisième génération ne sont pas actives in vitro sur *B. burgdorferi* et sont inefficaces en clinique [270,271]. Une seule céphalosporine de troisième génération injectable, la ceftriaxone, a été évaluée

dans une étude non comparative de 40 patients en phase primaire. Elle n'est de ce fait pas recommandée à ce stade.

Parmi les cyclines, seule la doxycycline a été suffisamment étudiée versus ß-lactamines et macrolides avec en général une efficacité similaire à celle de l'amoxicilline. Les posologies évaluées varient selon les études entre 200 et 300 mg/j (deux à trois prises). En théorie, une prise unique de 200 mg devrait être possible compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule.

Malgré une excellente activité in vitro sur *B. burgdorferi*, l'efficacité clinique des macrolides reste controversée. Deux études européennes semblaient montrer un avantage de l'azithromycine sur la doxycycline, l'une par une résolution plus rapide de l'EM [272], l'autre par une résolution plus rapide des symptômes associés à l'EM [273]. Deux autres études européennes [274,275] montraient une efficacité comparable de l'azithromycine et de la doxycycline. À l'inverse, les macrolides (l'érythromycine et l'azithromycine aux États-Unis et la roxithromycine en Europe [276]) se sont par trois fois montrés moins efficaces que les autres antibiotiques. Dans l'étude pivot de Steere [277], la faible dose d'érythromycine administrée (1g/j) pourrait expliquer en partie sa moindre efficacité comparée aux deux autres molécules. En l'état actuel, des connaissances, il n'apparaît pas licite de prescrire en première intention les macrolides à cette phase mais l'azithromycine (500 mg/j pendant dix jours) reste une possibilité en cas de contre-indication à la doxycycline et aux ß-lactamines.

Aucune étude clinique contrôlée ne permet d'affirmer à l'heure actuelle qu'il existe un bénéfice à allonger la durée de l'antibiothérapie à 21 jours [278-281]. Les études comparant l'efficacité de traitements de dix jours, deux semaines et trois semaines ne montrent pas de différence significative entre les

groupes. À l'heure actuelle, les recommandations, quant à la durée de traitement, diffèrent selon les spécialités et les ouvrages, voire laissent le choix au prescripteur. Les Américains recommandent une durée de traitement de 14 à 21 jours [74]. De même, dans le « Vidal », la durée de traitement préconisée est de 15 à 21 jours. Pour les infectiologues français, une durée de 14 jours est recommandée [282], et pour les dermatologues français la durée est de 14 à 21 jours [283] ou 21 jours [284] selon les ouvrages. L'ensemble de ces disparités reflète bien l'absence de données scientifiques suffisantes actuellement pour pouvoir trancher sur la durée optimale de traitement. En pratique la durée de traitement recommandée est de 14 à 21 jours, avec l'idée de traiter 14 jours les patients avec seulement un érythème migrant et 21 jours les patients chez lesquels l'érythème migrant est associé à des signes généraux. Aucune étude rigoureuse ne supporte cette idée mais elle va dans le sens des résultats d'une étude où les patients avec des symptômes associés à l'érythème migrant avaient deux fois plus de risque de développer des complications tardives après un traitement de dix jours [279]. Ces patients ont aussi plus de risque de développer des complications mineures [285]. Cette recommandation permettrait de clarifier les durées de traitement.

La fréquence de la réaction de Jarisch Herxheimer, avec aggravation transitoire des symptômes, peut être estimée à environ 15 %. Plus précisément, elle varie de 12 à 18 % dans les études nord-américaines [286-288] et de 1 à 21 % dans les études européennes [280,285,289,290]. Une étude américaine montre une plus grande fréquence de la réaction de Jarish Herxheimer en fonction du médicament, 29 % dans le groupe céfuroxime axetil versus 8 % dans le groupe

doxycycline mais cette différence entre médicaments n'est retrouvée dans aucune autre étude. Le traitement est purement symptomatique.

Tous les antibiotiques efficaces à la phase primaire sont relativement bien tolérés. Des exanthèmes maculopapuleux et une diarrhée sont observés avec l'amoxicilline [287,288,291] et le céfuroxime axetil [286,292]. Des réactions de photosensibilité surviennent avec les cyclines [275,285-288,293,294], pouvant poser des problèmes durant les mois d'été. Des mesures d'éviction solaire doivent donc être prises pendant le traitement. De plus, les cyclines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de huit ans et les femmes enceintes ou allaitantes.

Chez l'enfant, les études cliniques contrôlées sont peu nombreuses et leurs effectifs sont faibles. L'antibiothérapie est identique à celle de l'adulte, sauf pour les cyclines qui sont contre-indiquées chez les enfants de moins de huit ans [289,290,295]. Le pronostic est excellent si l'antibiothérapie est débutée précocement [61].

Chez la femme enceinte ou allaitante, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée. La transmission maternofoetale de *B. burgdorferi* semble être relativement rare [296]. Rien ne suggère qu'il faille traiter différemment les femmes enceintes, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées (tableau VI).

Tableau VI : Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phase primaire de la maladie de Lyme selon l'EUCALB [297].

	Antibiotique	Posologie	Durée
Adulte			
Choix préférentiels	Doxycycline	100 mg × 2/j	14–21 jours
	Amoxicilline	50 mg/kg par jour en trois prises	14–21 jours
Alternative	Céfuroxime axetil	500 mg × 2/j	14–21 jours
2e alternative	Azithromycine	500 mg/j	7–10 jours
	Érythromycine	1 g × 2/j	14–21 jours
Enfants			
Choix préférentiels			
< 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg par jour en trois prises	14–21 jours
> 8 ans	Doxycycline	4 mg/kg par jour en deux prises, maximum 100 mg par prise	14–21 jours
Alternative	Céfuroxime axetil	30 mg/kg par jour en deux prises, maximum 500 mg par prise	14–21 jours
2e alternative	Azithromycine	20 mg/kg par jour en une prise, maximum 500 mg par prise	7–10 jours
Femme enceinte ou allaitante	Idem adulte sauf cyclines contre-indiquées		14–21 jours

II.2. Phases secondaire et tertiaire

Peu d'essais thérapeutiques apportent des niveaux de preuve élevés concernant les phases secondaire et tertiaire de la Borréliose de Lyme en raison de leur manque de puissance, de défauts de randomisation, de biais d'analyse et de la difficulté du diagnostic de certitude. En outre, certaines de ces études incluent indistinctement les différentes formes cliniques des phases secondaire et tertiaire, rendant difficile l'analyse des résultats. Au cours de la phase secondaire, les manifestations sont directement en rapport avec la présence de *Borrélia*. En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers une phase tertiaire.

Les premières études, sur un nombre limité de cas, étaient descriptives mais ont permis de confirmer l'intérêt des antibiotiques, sans pouvoir valider un schéma thérapeutique précis. Steere a montré, dans une étude en ouvert, l'efficacité de la pénicilline G par voie parentérale à forte dose dans la

neuroborréliose[291]. Ces données ont été confirmées par une étude randomisée en double insu contre placebo où les patients atteints d'arthrite étaient traités par 2,4 millions d'unité de pénicilline G par semaine par voie intramusculaire pendant trois semaines, permettant d'établir ce traitement comme référence. Dans un deuxième temps, au cours d'une étude descriptive, la pénicilline par voie intraveineuse à forte dose (20 millions d'unités par jour pendant dix jours) a montré une activité satisfaisante sur les arthrites [298].

En 1986, Eichenfield, dans une étude non randomisée, traite avec succès par pénicilline ou par céphalosporines, suivies de pénicilline per os ou de cyclines durant quatre semaines, des enfants ayant un tableau d'arthrite avec une sérologie positive pour la maladie de Lyme [299]. En 1987, Dattwyler teste pour la première fois la ceftriaxone chez sept patients ayant une forme secondaire neurologique et/ou articulaire de maladie de Lyme et n'ayant pas répondu à la pénicilline G en IV, avec une amélioration significative des symptômes chez tous les patients [300]. En 1988, aux États-Unis, une première étude randomisée ouverte compare la pénicilline (24 millions d'UI/j pendant dix jours) à la ceftriaxone (4 g/j pendant 14 jours) dans les formes tardives de maladie de Lyme, articulaires ou neurologiques. On constate plus de succès dans le groupe traité par ceftriaxone. Une deuxième étude a montré des résultats équivalents avec des doses quotidiennes de 2 g de ceftriaxone, avec une meilleure tolérance [301]. Par la suite, des études ont démontré l'intérêt d'une antibiothérapie orale de plus longue durée dans l'arthrite de Lyme : doxycycline (200 mg par jour en deux prises durant 30 jours) ou amoxicilline et probénécide (500 mg de chaque, quatre fois par jour durant 30 jours) avec résolution complète entre un et trois mois [302]. Dans les neuroborrélioses confirmées par une sérologie positive

dans le sérum ou le LCR ou une culture positive dans le LCR, il n'y pas de différence entre la pénicilline G (12 MUI/j en IV) et la doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours [303]. Dans les paralysies faciales avec méningite, la doxycycline (200 à 400 mg/j pendant 9 à 17 jours) permet une amélioration sans séquelle à six mois dans 90 % des cas [304].

Il n'y a pas d'essai thérapeutique randomisé portant spécifiquement sur les atteintes cardiaques, oculaires ou cutanées de la phase secondaire.

Le traitement du lymphocytome borrélien est identique à celui de l'érythème migrant isolé avec une recommandation de traiter pendant 21 jours en cas de lésion cutanée de grande taille. La régression de la lésion cutanée sous antibiothérapie permet de conforter le diagnostic.

Le traitement des atteintes cardiaques n'est en pratique pas séparable de celui des autres manifestations secondaires qui ont permis leur découverte. Cette situation, impliquant l'atteinte d'au moins deux organes, fera préférer un traitement parentéral (ceftriaxone) plutôt qu'un traitement oral (cyclines ou amoxicilline) pour une durée de 14 à 28 jours. L'hospitalisation et la surveillance cardiaque sont recommandées chez les patients symptomatiques (syncopes, dyspnée, douleurs thoraciques).

Il n'y a pas de protocole consensuel disponible pour le traitement des différents types d'atteintes ophtalmologiques. Le traitement repose sur l'antibiothérapie et un anti-inflammatoire. La ceftriaxone est utilisée par voie parentérale, pendant au moins trois semaines.

La phase tertiaire est probablement sous la dépendance de mécanismes physiopathologiques particuliers où le rôle de Borrelia s'exerce de façon indirecte, en impliquant des réactions immunologiques qui ne sont pas encore bien connues. Elle comporte des neuroborrélioses tardives, des arthrites chroniques dont le traitement est identique à celui de la phase secondaire et l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA).

Par analogie avec les autres manifestations tardives de la Borréliose de Lyme, le traitement des ACA a été basé, dans les années 1980, sur l'utilisation d'antibiotiques parentéraux tels que la pénicilline G puis la ceftriaxone. Lorsque la doxycycline a prouvé son efficacité dans les arthrites et les neuroborrélioses, cet antibiotique a été privilégié dans le traitement des ACA. Plusieurs essais non randomisés, de faible puissance, ont suggéré une équivalence entre les traitements parentéraux et la doxycycline orale pour des durées de 10 à 28 jours, permettant 100 % de guérison lors du suivi à long terme [123,305]. Une étude rapporte des échecs corrélés à des durées de traitement inférieures à 30 jours, aussi bien sous ceftriaxone que pénicilline orale ou doxycycline [306]. Ces échecs n'étaient en revanche pas liés à la voie d'administration ou la molécule utilisée. En pratique, on peut proposer un traitement de première intention par doxycycline 200 mg par jour durant 28 jours avec comme alternative un traitement parentéral de 14 jours par ceftriaxone 2 g/j.

Les études cliniques ne permettent pas de retenir un schéma thérapeutique univoque, que ce soit pour le choix de la molécule ou la durée du traitement. Pour les formes neurologiques, le traitement par voie orale n'est recommandé que dans les formes avec atteinte d'un nerf crânien isolé sans mise en évidence d'une pléiocytose méningée. Dans les autres cas, la voie parentérale sera privilégiée.

Le traitement des femmes enceintes est identique, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées.

Le traitement chez l'enfant est identique à celui de l'adulte, en tenant compte des contre-indications liées à l'âge (cyclines contre-indiquées avant huit ans) et aux ajustements posologiques en fonction du poids et de la localisation de l'infection (ceftriaxone : 75 à 100 mg/kg par jour sans dépasser 2 g/j) (tableau VII).

Tableau VII : Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des phases secondaire et tertiaire de la maladie de Lyme selon l'EUCALB [307].

Forme clinique	Antibiotique	Posologie adulte	Posologie enfant	Voie	Durée
Neuroborréliose aiguë					
	Amoxicilline	3 × 500–1000 mg/j	Adaptée au poids	PO	14–30 jours
	Céftriaxone	1 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–30 jours
	Céfotaxime	3 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	10–30 jours
	Pénicilline G	3 × 3000 mg/j	Adaptée au poids	IV	10–30 jours
	Doxycycline[a]	2 × 100–200 mg/j	Adaptée au poids	PO	10–30 jours
Neuroborréliose chronique					
	Céftriaxone	1 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	30 jours
	Céfotaxime	3 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	30 jours
	Pénicilline G	3 × 3000 mg/j	Adaptée au poids	IV	30 jours
Arthrite					
	Amoxicilline	3 × 500–1000 mg/j	Adaptée au poids	PO	14–30 jours
	Doxycycline[a]	2 × 100 mg/j	Adaptée au poids	PO	14–30 jours
	Céftriaxone	1 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–21 jours
	Céfotaxime	3 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–21 jours
ACA					
	Amoxicilline	3 × 500–1000 mg/j	Adaptée au poids	PO	14–30 jours
	Doxycycline[a]	2 × 100 mg/j	Adaptée au poids	PO	14–30 jours
	Céftriaxone	1 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–30 jours
	Céfotaxime	3 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–30 jours
	Pénicilline G	3 × 3000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14–30 jours
Lymphocytome cutané bénin					
	Amoxicilline	3 × 500 mg ou 2 × 1000 mg/j	Adaptée au poids	PO	10–21 jours
	Doxycycline[a]	2 × 100 mg ou 1 × 200 mg/j	Adaptée au poids	PO	10–21 jours
	Pénicilline V	3 × 1000 mg/j	Adaptée au poids	PO	10–21 jours
	Céfuroxime axétil	2 × 500 mg/j	Adaptée au poids	PO	10–21 jours
Cardite					
	Céftriaxone	1 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14 jours
	Céfotaxime	3 × 2000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14 jours
	Pénicilline G	3 × 3000 mg/j	Adaptée au poids	IV	14 jours

PO : per os ; IV : intraveineux ; ACA : acrodermatite chronique atrophiante.
[a] contre-indiqué durant la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant de moins de huit ans.

II.3. Post Lyme Syndrome et intérêt des antibiothérapies prolongées

Bien qu'il n'y ait, à ce jour, aucun argument pour l'origine infectieuse de ce syndrome, certains auteurs préconisent dans ces cas une antibiothérapie prolongée de plusieurs mois, ce qui est à l'origine d'une vive polémique au sein de la communauté médicale américaine [308,309]. Cette attitude thérapeutique ne repose sur aucune étude contrôlée et utilise pour principaux arguments le fait que *B. burgdorferi* pourrait persister dans le compartiment intracellulaire et que les durées habituelles d'antibiothérapie de 14 à 30 jours seraient insuffisantes pour éradiquer la bactérie.

Deux études non comparatives incluant 277 et 235 patients souffrant de « post-Lyme syndrome », ont évalué respectivement l'efficacité des tétracyclines et de l'association de macrolides et d'hydroxychloroquine en traitements prolongés de plusieurs mois [310,311]. Une régression complète ou partielle des symptômes était décrite chez 80 à 90 % des patients sous tétracycline durant trois à six mois mais 45 % de ces patients ont présenté une rechute à l'arrêt de l'antibiotique et ont été à nouveau traités [310]. Des résultats similaires sont rapportés sous macrolides et hydroxychloroquine avec une régression partielle ou complète des symptômes dans 79 % des cas après quatre à huit mois de traitement mais une rechute à l'arrêt de celui-ci chez 65 % des patients [311]. Ces résultats sont contredits par deux études contrôlées en double insu chez des patients respectivement séropositifs et séronégatifs pour les anticorps anti-*B. burgdorferi*, souffrant dans les suites d'une Borréliose de Lyme traitée, d'arthromyalgies, de troubles cognitifs ou de troubles sensitifs [312]. Dans chaque étude, les patients ont été randomisés entre un groupe traité par placebo et un groupe traité par ceftriaxone (2 g/j durant 30 jours) suivie de doxycycline

(200 mg/j durant 60 jours). Les deux études ont été arrêtées avant l'inclusion des 260 patients initialement prévus car une analyse en intention de traiter à 30, 90 et 180 jours chez les 115 premiers patients traités n'a montré aucune différence significative entre les groupes placebo et antibiotique. En outre la recherche de *B. burgdorferi* par culture et PCR sur le sérum et le LCR était négative tout au long de l'étude chez l'ensemble des patients. Seuls huit d'entre eux présentaient une synthèse intrathécale d'anticorps spécifique anti-*B. burgdorferi*. Ces données ont été confirmées par deux autres essais randomisés en double insu qui ont évalué contre placebo une antibiothérapie prolongée par ceftriaxone durant 28 jours ou ceftriaxone durant 30 jours suivie de doxycycline durant 60 jours, chez des patients présentant des trouble cognitifs à la suite d'un traitement antibiotique pour une Borréliose de Lyme [313,314]. Dans les deux études, les résultats des tests cognitifs étaient équivalents entre le groupe placebo et le groupe traité de manière prolongée. En outre certains auteurs rapportent des effets secondaires sévères voire des décès lors d'antibiothérapies prolongées de plus de quatre semaines [315,316].

III. TRAITEMENTS NON ANTIBIOTIQUES

III.1. Corticostéroïdes et anti-inflammatoires

Dans le traitement des arthrites de Lyme, trois études [298,301,317] ont trouvé une association, statistiquement significative dans un cas [301], entre les échecs sous antibiothérapie et l'administration antérieure de corticoïdes intra-articulaires. En revanche, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) préconise les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les arthrites réfractaires aux antibiotiques [73].

Une étude randomisée en double insu incluant 21 patients atteints de paralysie faciale en rapport avec une Borréliose de Lyme a montré que l'adjonction de corticoïdes à l'antibiothérapie par pénicilline G n'apportait pas de bénéfice dans l'évolution clinique [318].

Une étude de cohorte concernant des cardites de Lyme, rapporte un succès de l'aspirine ou des corticoïdes (40 à 60 mg/j), sans antibiotique associé, chez 20 patients atteints de bloc auriculoventriculaire ou de troubles de la repolarisation en rapport avec une dysfonction ventriculaire [319].

Lors des atteintes oculaires de la Borréliose de Lyme, l'administration locale ou générale de corticostéroïdes a été rapportée avec succès [320,321].

III.2. Synovectomie sous arthroscopie

La synovectomie a été utilisée avec de bons résultats comme traitement alternatif des arthrites chroniques de Lyme réfractaires aux antibiotiques et aux autres traitements symptomatiques [322,323]. Elle est recommandée par les experts de l'IDSA dans cette indication [74]. Des échecs ont néanmoins été constatés chez des enfants [317].

III.3. Hydroxychloroquine (Plaquénil®)

Ce traitement n'a jamais fait l'objet d'étude contrôlée. Son utilisation a été rapportée dans les « post-Lyme syndromes » en association avec les macrolides afin d'améliorer l'activité de cet antibiotique par alcalinisation du compartiment intracellulaire [311]. D'autres auteurs, proscrivent cette molécule du traitement des Borrélioses de Lyme du fait de ses potentiels effets secondaires sévères et de l'absence de preuve de son efficacité dans cette indication [324].

IV. SUIVI NECESSAIRE APRES TRAITEMENT

Le suivi de la prise en charge thérapeutique d'une Borréliose de Lyme repose sur une démarche raisonnée qui doit tenir compte des caractéristiques de la bactérie, des propriétés pharmacologiques des antibiotiques utilisés, du tableau clinique et de l'évolution de la symptomatologie.

IV.1. Suivi des formes primaires

L'évolution d'un EM après traitement est très habituellement favorable [325]. Toutefois il a été montré que dans une proportion très limitée de cas, l'évolution n'était pas satisfaisante avec apparition de manifestations focalisées de la phase secondaire.

Dans l'analyse plus fine de ces situations, il s'agissait soit d'ECM multiples ou déjà associés à des manifestations systémiques ou focalisée, situation traduisant déjà une dissémination plus importante de *Borrélia* chez ces patients [277,285-288,292]. Une analyse plus précise de la symptomatologie initiale, l'identification du moment de la contamination par rapport à l'apparition de l'EM ou des éventuels autres symptômes sont autant d'éléments qui nécessitent un choix plus précis de l'antibiotique et de sa durée d'administration.

À cette phase initiale, il a été montré que la séroconversion était variable, fonction notamment du délai écoulé entre la contamination et sa réalisation mais aussi en fonction d'autres symptômes éventuellement associés. La persistance d'une sérologie positive en IgM mais aussi en IgG est très variable, pouvant pour les IgM aboutir à leur négativation seulement après 16 à 18 mois [203,326].

Au total, au stade d'EM, le suivi post-thérapeutique après une antibiothérapie efficace repose exclusivement sur les données cliniques avec régression des lésions cutanées mais aussi par une surveillance clinique sur une période de quatre à six mois afin d'éliminer formellement toute survenue de manifestations en rapport avec une éventuelle mais rare manifestation secondaire.

IV.2. Suivi des phases secondaire et tertiaire

Au cours de ces phases de l'évolution d'une Borréliose de Lyme, et après la réalisation d'une antibiothérapie, le problème est lié à la persistance éventuelle d'un certain nombre de manifestations cliniques posant alors la question soit d'un traitement incomplet, soit de rares mais réelles séquelles de cette infection, notamment au cours de la phase tertiaire.

Différentes manifestations cliniques, totalement aspécifiques peuvent être signalées sans qu'il y ait de véritable persistance de l'infection. Selon les publications, leur fréquence est variable, plus fréquente chez l'adulte, pouvant parfois être notée dans 50 % des cas. Il s'agit d'asthénie, de myalgies, d'arthralgies, de céphalées, et de troubles de la concentration [304,327-330].

De la même manière, il est possible de noter la persistance de manifestations articulaires au décours des arthrites [331]. Cette situation est d'autant plus fréquente que le patient est pris en charge tardivement [332,333], notamment en phase tertiaire.

Des données sérologiques à ce moment sont souvent peu contributives à la prise de décision thérapeutique adéquate. En effet, il a été clairement montré que la régression du taux des anticorps était très lente et le plus souvent incomplète, notamment lors de l'évaluation par la technique de Western-Blot [326,334].

Au total au cours de ces deux phases, il convient de surveiller prioritairement l'efficacité des traitements sur les manifestations cliniques dont la résolution sera malheureusement d'autant plus lente et incomplète que le traitement aura été mis en route avec retard. Il est de ce fait certainement plus pertinent de proposer cette évaluation à deux mois après la fin de l'antibiothérapie. En cas de réponse partielle, il conviendra alors de discuter un traitement antibiotique complémentaire faisant notamment appel à une autre famille d'antibiotiques que celle du traitement initial si en particulier, on tient compte de l'éventuelle persistance de quelques « niches » résiduelles intracellulaires de la bactérie.

À ce stade, en tenant compte de la cinétique de régression du taux des anticorps et dehors d'une recontamination éventuelle, un nouveau contrôle sérologique ne devrait pas être proposé avant trois à six mois après la résolution des manifestations cliniques ou après tout traitement antibiotique. En raison des différentes techniques disponibles, ce contrôle sérologique doit être fait selon les mêmes modalités et dans le même laboratoire.

IV.3. Situation particulière

Une situation particulière peut soulever des questions et mérite discussion, il s'agit d'une majoration du taux des anticorps après un traitement antibiotique a priori efficace et bien mené, associé à une réapparition de manifestations de forme focalisée de Borréliose de Lyme. Sous réserve d'un traitement

antibiotique correctement administré ainsi qu'il a été discuté dans d'autres exposés, se pose avant tout le problème d'une recontamination, notamment dans les zones de forte prévalence de tiques infectées. Cette situation représente l'hypothèse la plus probable même en l'absence de notion de nouvelle piqûre de tique ou d'EM. Dans ces conditions, la prise en charge thérapeutique doit se faire selon les recommandations rapportées dans d'autres présentations avec une surveillance identique à celle envisagée ci-dessus [335].

Prevention

I. MESURES DE PREVENTION PRIMAIRE

Compte tenu des données écologiques, physiopathologiques, et des facteurs de risque de l'infection, plusieurs stratégies préventives peuvent être envisagées:

- la première à pour but de diminuer le risque infectieux pour l'homme en agissant sur l'environnement (diminuer la densité de vecteurs).

- la deuxième consiste à agir sur l'homme par des mesures visant à éviter ou à limiter les contacts avec le vecteur.

La prévention du risque de maladie par un procédé de vaccination quant à elle n'est plus d'actualité, les vaccins n'étant actuellement plus fabriqués.

I.1. Actions sur l'environnement

Sachant qu'il existe probablement une corrélation temporelle entre abondance des tiques, prévalence de l'infection chez les tiques et incidence de la maladie de Lyme [336], les mesures environnementales ont pour but commun de créer des conditions défavorables pour les vecteurs, notamment dans l'accomplissement de leur cycle [70,337,338].

I.1.a. Traitement mécanique de la végétation

Les tiques ont besoin pour leur survie d'un milieu humide et sont ainsi surtout présentes dans les forêts d'arbres déciduaux. Ainsi, le nettoyage des forêts, et notamment le ratissage des feuilles au printemps, expose les tiques à la chaleur du soleil et à la dessiccation permettant une réduction significative (plus de 70 %) des nymphes et des larves [339,340]. Si cette mesure est efficace et paraît réalisable sur des zones limitées, elle doit être faite annuellement (d'où une contrainte et un coût accru) et comporte néanmoins d'autres inconvénients : la destruction d'autres espèces d'arthropodes, l'altération du développement de

certaines plantes de sous-bois et une plus grande vulnérabilité des sols aux phénomènes d'érosion [340]. L'organisation de destructions de sous-bois par incendie dans des zones contrôlées, comme cela a pu être proposé aux États-Unis [341] paraît peu réalisable en France. Cette dernière mesure serait de surcroît d'une efficacité transitoire, les tiques recolonisant rapidement la nouvelle végétation [342].

I.1.b. Traitement chimique de la végétation

L'application d'acaricides (pyréthrinoïdes de synthèse, carbamates) sur de petites zones de végétation à risque à proximité des lieux de vie, permettrait une diminution de la densité de nymphe de 68 à plus de 90 % selon les traitements utilisés [343-347], soit des résultats comparables aux procédés mécaniques. Ce procédé est le fruit de controverse en raison du manque de sélectivité des produits et donc de leur toxicité pour les autres espèces, de son coût, de la nécessité d'une application annuelle, du manque d'information quant à leur impact direct sur l'homme. De plus le délai d'action des acaricides sur la tique elle-même, autoriserait encore, à la phase initiale, la fixation de la tique sur son hôte et favoriserait des phénomènes adaptatifs tels qu'une augmentation du nombre de repas sanguin des tiques restantes et une augmentation de la ponte des femelles adultes [348].

I.1.c. Traitement biologique de la végétation

Des méthodes dites « biologiques » de contrôle des populations de tiques ont été proposées. Il s'agit ,d'une part, de l'utilisation de substances biocides à base de certaines plantes (yellow cedar d'Alaska) [349-351], d'autre part, de l'utilisation d'autres organismes susceptibles de tuer les tiques du genre Ixodes tels que des parasites ou des organismes fongiques[351-354].

Ces méthodes, si elles paraissent pouvoir contrôler les populations, restent en cours de développement et des études d'efficacité, de toxicité et d'impact sur le milieu, restent à entreprendre.

I.1.d. Actions de contrôle des populations d'animaux réservoirs

Des tentatives de contrôle de population de tiques du genre I. scapularis par une action de contrôle des populations d'animaux réservoirs (rongeurs et cervidés) ont été menées aux États-Unis [355-360]. L'éradication de tous les cervidés dans une île de la région du Maine [360] a ainsi permis une diminution majeure du nombre de tiques aux stades de nymphe et d'adulte ainsi que de leur taux d'infection, cependant cette mesure paraît peu réaliste en pratique, et la durée de son effet reste indéterminée. D'autres mesures, telles que l'exclusion des cervidés des zones d'habitation par la mise en place de clôtures ont été menées [356,358] avec des résultats modestes. Ces mesures restent difficiles à mettre en œuvre. La distance requise pour permettre un effet sur les populations de tiques dans les lieux de résidence n'est pas définie et la densité des autres animaux réservoirs n'est pas affectée. Enfin, cette mesure ne prend pas en compte la mobilité des populations susceptibles de venir en contact avec des zones plus hautement infestées.

I.1.e. Traitement des animaux réservoirs

Ces mesures posent également des problèmes de faisabilité. Il s'agit de traiter les animaux réservoirs par des acaricides, le plus souvent la perméthrine, afin de diminuer leur infestation par les vecteurs. Les expériences menées, là aussi majoritairement aux États-Unis, utilisent différents artifices pour traiter les animaux (incorporation de cotons imprégnés de permethrine à 7,5 % par les rongeurs lors de la construction des tanières, « pièges » attirants les rongeurs au

contact d'insecticides, traitement de mangeoires pour les cervidés, voire traitement des aliments eux-mêmes) [361-368]. Bien que le traitement des cervidés grâce à des mangeoires adaptées [368] semble donner des résultats significatifs (diminution du nombre de nymphes de plus de 70 % sur au moins deux ans), les modalités de réalisation de l'expérience (territoire limité et relativement clos) font peser des incertitudes sur l'efficacité de telles mesures reproduites dans d'autres conditions. En ce qui concerne le traitement des rongeurs, la variabilité des résultats d'une expérience à l'autre (résultats tantôt positifs, tantôt négatifs sans corrélation avec la densité de cotons utilisés), rend compte du manque d'efficacité en général de ces techniques [361,362,364-367]. Une des raisons invoquée est la fixation de la tique prioritairement au niveau des oreilles de l'animal, zone de moindre exposition à la perméthrine [367].

Enfin, la vaccination des réservoirs par la lipoprotéine Osp A, telle que proposée par Tsao et al. [369], 2004, pour diminuer le taux d'infection des nymphes par *B. burgdorferi* pose la question de l'espèce à vacciner, problème accru en raison de l'hétérogénéité des *Borrélia* en fonction de l'espèce réservoir [369].

I.2. Actions sur l'homme

I.2.a. Information du grand public, des sujets exposés et des professionnels de santé

L'information doit porter pour le public et les sujets exposés (professionnels et pratiquants d'activités de loisirs) sur [337] :

- l'existence d'un risque de transmission de la maladie par des tiques dans des zones d'endémie bien précises ;

- la description du vecteur (tique), de ses différentes phases (larve, nymphe et adulte) et de ses modalités de piqûre ;
- les signes révélateurs de la maladie, en particulier l'érythème migrant et les signes généraux qui justifient une consultation médicale ;
- les mesures préventives individuelles qui peuvent être prises :
  - ✓ les mesures de protection mécanique ;
  - ✓ la nécessité de s'autoexaminer minutieusement après une exposition ;
  - ✓ les techniques de retrait des tiques.

L'information doit s'adresser aussi aux professionnels de santé en leur précisant:

- les informations données aux patients ;
- l'identification des signes spécifiques de début de la maladie, en particulier l'EM ;
- les stratégies de prévention primaire et secondaire ;
- les stratégies thérapeutiques.

I.2.b. Mesures de protection mécanique

Les plus simples à mettre en pratique et d'un faible coût, elles doivent être recommandées en premier lieu : le port de vêtements protecteurs (pantalon, chemise à manches longues), l'insertion du bas de pantalon dans les chaussettes ou de la chemise dans des gants pour les travailleurs forestiers, ainsi que le port d'un chapeau si contact de la tête avec la végétation. L'utilisation de vêtements clairs permet de repérer plus aisément les tiques non encore fixées sur la peau [28,73,74,337,338].

L'inspection systématique de la peau et du cuir chevelu après exposition au risque de piqûre est primordiale. La piqûre de tique passe facilement inaperçue en raison de son caractère indolore dû au relargage de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires par les glandes salivaires de la tique. De plus, du fait de leur faible taille (de l'ordre de 1 à 3 mm), les nymphes, qui sont la forme la plus fréquente à se fixer sur l'homme, sont difficiles à repérer.

Le principal obstacle à l'efficacité de ces mesures est l'acceptabilité, comme en témoignent des enquêtes menées aux États-Unis après publication des recommandations par les CDC en 1999 [77,78] et, en France, en 2004 où seulement 27 % de la population alsacienne se protègent lors d'un séjour en forêt et 19 % s'inspectent au retour. L'observance de telles mesures pourrait être améliorée par l'éducation et la répétition de l'information [79,370].

I.2.c. Répulsifs

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les insectes et les arthropodes. Ils étaient considérés comme des cosmétiques mais la législation européenne les définit maintenant comme des biocides, ce qui a justifié de véritables dossiers d'AMM à partir de 2008 [371].

Il existe des répulsifs naturels ou de synthèse qui ont été étudiés pour les moustiques mais leur efficacité pour les tiques est moins bien connue. Dans la prévention des piqûres de tique, ces produits n'ont qu'une efficacité limitée et une toxicité surtout de contact.

- Les répulsifs naturels sont des huiles essentielles dont la principale est la citronnelle. Ils ont une efficacité contre les tiques mais souvent de courte durée. Le plus utilisé est P-menthane-3,8-diol ou citriodiol mais qui ne peut pas être

utilisé chez l'enfant âgé de moins de 30 mois ou en cas d'antécédents de convulsions [372] ;

- les répulsifs de synthèse à usage cutané [373] :
  - ✓ DEET (ou diéthyltoluamide) est le répulsif de référence assurant une protection de quatre à cinq heures. C'est une molécule qui peut être toxique car 30 % de la dose appliquée est absorbée. Elle peut être responsable chez l'enfant de signes cutanés (urticaires, dermites de contact) mais aussi de signes neurologiques (convulsion, ataxie, encéphalopathie). Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois (sauf exception) et en cas d'antécédent de convulsion ;
  - ✓ l'IR 35/35 (ou N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) assure une protection de quatre heures. Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois mais autorisé chez la femme enceinte ;
  - ✓ le KBR 3023 (ou picaridine) a une efficacité proche du DEET mais en raison d'un profil de tolérance mal connu, il n'est pas recommandé par l'Afssaps. En revanche, l'OMS l'autorise à partir de l'âge de 12 ans ;
  - ✓ le DMP (ou diméthylphtalate) et le l'EHD (ou éthylhexanediol) sont deux molécules moins utilisées et non recommandées par l'Afssaps ;
- les répulsifs de synthèse comprennent aussi la perméthrine qui est un insecticide de contact utilisable sur les vêtements. Ce produit utilisé surtout par les militaires a une efficacité de plusieurs semaines. En raison de sa toxicité cutanée et pour l'environnement, son utilisation n'est pas recommandée en pratique quotidienne [374].

En 2006, l'Afssaps a proposé des recommandations pour l'utilisation de ces répulsifs pour les moustiques qui peuvent être appliqués aux tiques. Leur utilisation peut être recommandée en zone d'endémie mais, il faut éviter le contact avec les muqueuses et les yeux et ne pas dépasser trois applications par jour [375].

Précautions d'emploi : pas plus de trois applications/jours. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

Pour les enfants en dessous de 30 mois, en raison de l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique et du système enzymatique et/ou de l'absence de données de sécurité chez l'animal juvénile, l'Afssaps, par précaution, ne recommande aucun produit.

I.2.d. La vaccination

La vaccination a été une stratégie de prévention développée aux États-Unis dans les années 1990, en dépit de plusieurs constats : seules certaines populations sont exposées au risque en raison de leur profession ou zone géographique de résidence ; il s'agit d'une maladie pour laquelle il existe des moyens de se prémunir ; il s'agit d'une maladie non transmissible d'homme à homme, qui, de surcroît, occasionne le plus souvent des manifestations cliniques sans gravité majeure et que l'on peut traiter par des antibiotiques.

Indépendamment, l'idée de développer un vaccin a vu peu à peu le jour, et la lipoprotéine Osp A étant alors l'une des plus étudiée, est apparue comme étant le meilleur épitope pour l'élaboration d'un vaccin.

La stratégie vaccinale mise en œuvre a donc ainsi reposé sur l'élaboration d'un vaccin recombinant Osp A, permettant la neutralisation des *Borrélia* par les

anticorps anti-Osp A, à l'intérieur même du tube digestif de la tique, à la phase toute initiale du repas sanguin sur l'homme immunisé (avant la répression de l'expression de Osp A) [376-378]. Des essais cliniques, allant jusqu'à la phase III ont été menés pour deux préparations vaccinales utilisant une lipoprotéine Osp A recombinante respectivement sans et avec adjuvant : LymerixTM (laboratoires SmithKline Beecham devenus Glaxo SmithKline) et ImulymeTM (laboratoires Pasteur Connaught devenus Sanofi-Aventis–Pasteur). Ces essais ont été menés aux États-Unis [379,380]. Seul le vaccin LymerixTM a été ensuite approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), en 1998 [380], conduisant même à l'élaboration de recommandations du CDC, en 1999 [74], en faveur de la vaccination pour les personnes âgées de 15 à 70 ans, exposées de façon prolongée au risque de morsure de tiques. La fabrication du vaccin a cependant été arrêtée en 2002.

Hormis le fait que la vaccination induisait une fausse positivité du sérodiagnostic en Elisa, obligeant à la réalisation systématique de western blot [381, 382], le vaccin, et notamment LymerixTM, approuvé par la FDA, n'a cessé de susciter, dès sa conception, la controverse sur de nombreux points [383-390] :

- faible immunogénicité de rOsp A obligeant à des injections de rappel dont le rythme l'efficacité et la tolérance n'a pas été évaluée [391] ;
- coût élevé : bénéfice financier uniquement en cas de risque de maladie de Lyme supérieur à 1 % [392-395], ce coût étant d'autant majoré par la nécessité d'injection de rappel[392] ;

- faible population concernée : compte tenu de l'hétérogénéité génotypique des *Borrélia* [396-400], et de l'existence d'espèce distinctes entre Europe et États-Unis, les protocoles vaccinaux effectués aux États-Unis ne pouvaient pas être valides pour l'Europe. Ainsi, la vaccination ne concernait que certaines sous-populations d'Amérique du Nord exposées durablement au risque [401], d'identification, qui plus est, complexe en fonction des activités des personnes au sein d'une zone à risque [402,403]. Il existait donc un risque de surutilisation de la vaccination, avec pour conséquence un surcoût et surtout une annulation du bénéfice pour le patient ;
- efficacité : les critères d'efficacité utilisés dans l'étude pivot, prenaient en compte la capacité du vaccin à prévenir les séroconversions chez des patients asymptomatiques, ce qui hormis un intérêt limité, portait artificiellement le taux de protection après trois injections à 100 % au lieu de 76 %. Il n'était pas, qui plus est, donné d'information sur l'évolution clinique des patients ayant présenté une séroconversion asymptomatique [380] ;
- effet de la vaccination sur les comportements [387] : il existait un risque de faux sentiment de protection pour les personnes vaccinées les conduisant à ne plus respecter les autres mesures préventives. Or les tiques du genre Ixodes peuvent véhiculer d'autres agents infectieux, dont la coexistence avec *B. burgdorferi* est d'ailleurs possible : *A. phagocytophilum* agent de l'Erlichiose [404], *Babesia divergens* et *Babesia microti* agents de la babésiose [405] mais aussi des *Flavivirus* responsables de l'encéphalite européenne à tiques [406] ;

- effets indésirables : chez des sujets génétiquement prédisposés notamment porteurs de l'allèle HLA DRB1*0401, bon nombre d'arthrites chroniques postinfectieuses seraient en rapport avec un mécanisme de mimétisme moléculaire entre l'extrémité Ct de Osp A et la molécule d'adhésion lymphocytaire LFA 1, la conséquence étant une activation lymphocytaire T persistante notamment dans le liquide synovial [133]. L'épitope en cause au sein de la protéine Osp A est présent dans la protéine recombinante vaccinale de LymerixTM induisant ainsi des craintes sur le risque, à long terme, d'induction d'arthrite. Toutefois si lors des essais de phase III, de telles manifestations n'ont pas été rapportées en raison d'une durée de suivi courte, le suivi postcommercialisation sur 18 mois (1,4 million de doses vendues) révélait 59 cas d'arthrites, soit 6,6 % d'effets indésirables [392,407], dont huit étaient qualifiées de sévères (hospitalisation, invalidité, décès). Elles apparaissaient plus souvent après la deuxième injection.

La stratégie vaccinale pose donc de nombreux problèmes. Des réflexions sont rapportées, quant à l'élaboration d'un nouveau vaccin à partir d'un autre épitope et selon d'autres mécanismes d'action [390,408]. Cependant, on peut s'interroger sur l'intérêt actuel de la mise en œuvre d'une telle stratégie.

II. LES MESURES DE PREVENTION SECONDAIRE

Les mesures de prévention secondaires reposent avant tout sur le retrait de la tique dans des délais brefs.

II.1. Recherche méticuleuse

La recherche méticuleuse d'une piqûre de tique après une exposition est fondamentale. Au retour d'une randonnée, il faut inspecter tout le corps en examinant tout particulièrement les localisations habituelles c'est-à-dire les sites à « peau fine », tels que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril et le cuir chevelu. Cet examen doit être attentif car le stade du vecteur le plus souvent en cause est la nymphe qui ne mesure que de 1 à 3 mm. En zone d'endémie, il peut être utile de réexaminer le lendemain car la tique, gorgée de sang, sera mieux visible [20].

II.2. Retrait de la tique

Ce retrait doit être le plus rapide possible car il existe une relation entre la durée d'attachement et le risque de transmission de *B. burgdorferi* par la tique. Dans les études américaines le risque infectieux apparaît faible pour des durées d'attachement inférieures à 72 heures. En fait, des données expérimentales et cliniques ont montré en Europe que ce délai est plus court avec un risque documenté dès la huitième heure. Ce délai dépend du vecteur et de la bactérie car, il a été démontré que la transmission de *B. afzelii* est plus rapide que celle de *B. burgdorferi sensu stricto* [11,409-413].

Globalement, le risque de transmission à l'homme en zone d'endémie est de 1 à 4 %, dépendant du taux d'infestation des tiques par *B. burgdorferi*. Quand l'infestation de la tique est documentée, le risque de transmission peut être de 12

à 32 %, si le temps d'attachement de la tique est au moins de 72 heures [134,414].

Il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec une pincette ou, au mieux, un outil appelé « tire-tique », bien que peu d'études se soient intéressées à la comparaison des méthodes [135]. Ce « tire-tique », commercialisé en pharmacie, existe en « petite taille » pour les nymphes et en « grande taille » pour les adultes. Ce retrait se fait par traction perpendiculairement à la peau, avec une rotation dans le sens antihoraire, en évitant d'arracher la tête de la tique. Il faut désinfecter le site de piqûre après cette manœuvre et non pas avant car l'antiseptique pourrait induire la régurgitation de la tique. S'il persiste des débris de la tique dans la peau, il est possible d'essayer de les retirer avec une aiguille, comme une écharde, mais l'intérêt de ce geste n'est pas validé.

Ces manœuvres de retrait nécessitent de se protéger avec une désinfection des doigts mais le port de gants n'est pas obligatoire.

Il est déconseillé d'utiliser une méthode de retrait « chimique » (vaseline, essence, éther, alcool) car ces produits sont susceptibles de provoquer une régurgitation et donc d'augmenter le risque de transmission de *B. burgdorferi*, mais ce risque n'est pas documenté dans la littérature [29]. L'utilisation d'anesthésiques locaux n'est pas recommandée pour les mêmes raisons.

Après le retrait, il est important de surveiller les jours suivants la zone de piqûre pour rechercher une surinfection locale et surtout l'apparition d'un EM.

II.3. Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée. En zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination.

II.3.a. Stratégies d'antibioprophylaxie

Schématiquement, il y a deux stratégies d'antibioprophylaxie qui ont été étudiées :

II.3.a.1. Antibioprophylaxies de type traitement curatif

Ces études, menées aux États-Unis, ont utilisé des stratégies différentes mais assez comparables au traitement curatif de l'EM (pénicilline V, amoxicilline, doxycycline pendant 3 à 14 jours) [136-140,147,415]. Elles n'ont pas montré de bénéfice par rapport à un placebo avec un rapport coût/bénéfice défavorable dans une étude [139].

Cependant, le bénéfice pourrait dépendre du taux d'infestation des tiques, comme le suggère l'étude de 1200 sujets piqués par une tique qui ont bénéficié d'une analyse bactériologique. Parmi ces patients, 358 avaient été piqués par une tique infectée à *B. burgdorferi*; 260 ont été traités préventivement par doxycycline (200 mg/j pendant trois à cinq jours) ce qui a permis d'observer que le taux de transmission de *Borrélia* chez ces patients était de 0,7 % (comparable aux 0,8 % des patients avec des tiques non infectées), ce qui est significativement différent du taux de transmission de 12,3 % chez les 97 patients piqués par des tiques infectées et non traités [416]. Néanmoins, cette étude a un certain nombre de faiblesses, notamment elle ne précise pas le temps d'attachement des tiques dans les différents groupes.

II.3.a.2. Antibioprophylaxie « monodose »

Une étude expérimentale chez des souris mises en contact avec des nymphes infectées à *B. burgdorferi* a permis de comparer la doxycycline per os en dose unique à une cycline retard sous-cutanée. Les souris traitées per os ont été infectées dans 43 % des cas alors que les souris traitées par voie parentérale n'ont été infectées qu'exceptionnellement [149]. À ce jour, il n'y a pas eu d'évaluation de ce type de stratégie chez l'homme.

Chez l'homme, il n'y a qu'une étude randomisée, contrôlée, en zone d'endémie, comparant la doxycycline en dose unique (200 mg) à un placebo, administrée dans les 72 heures qui ont suivi une piqûre par I. scapularis aux États-Unis [417]. Cette étude, qui excluait les enfants âgés de moins de huit ans et les femmes enceintes, a permis d'étudier en dix ans près de 500 sujets chez lesquels il a été possible d'étudier la tique cause de la piqûre. L'objectif était d'éviter l'apparition d'un EM (critère d'infectivité) avec un suivi court de six semaines. Le taux d'infection a été de 0,4 % dans le groupe doxycycline et de 3,2 % dans le groupe placebo (p=0,04). Ce suivi de courte durée n'a pas permis de savoir si ce traitement pouvait éviter l'apparition des signes articulaires et neurologiques. L'analyse de la tolérance, qui n'a été faite que sur 309 patients, a montré plus d'effets indésirables (30 %) dans le groupe doxycycline que dans le groupe placebo (11 %).

Au total, la prophylaxie par doxycycline en prise unique (200 mg) ou en traitement court (trois à cinq jours) est efficace pour réduire significativement le risque de transmission de *B. burgdorferi* après piqûre de tique. Cependant, l'antibioprophylaxie « monodose » ne doit pas être recommandée systématiquement mais, elle peut être discutée, en zone d'endémie, chez des sujets avec un risque élevé de contamination (en particulier les sujets piqués par

plusieurs tiques et dont la durée d'attachement est présumée supérieure à 48–72 heures). Cette décision est prise en fonction d'un rapport bénéfice/risque individuel.

II.3.a.3. Cas particuliers

Les jeunes enfants avant l'âge de huit ans pour lesquels la doxycycline est contre indiquée : Les études randomisées qui ont évalué les antibioprophylaxies de type traitement curatif ont aussi inclus des enfants. Comme pour l'adulte, ces études n'ont pas démontré de bénéfice de ce type de stratégie quand elle est appliquée systématiquement [136,137,415,417]. Cette antibioprophylaxie n'est donc pas recommandée en cas de piqûre isolée, c'est à dire sans signe ou symptôme, mais il est recommandé de surveiller attentivement la zone de piqûre pour s'assurer de l'absence d'apparition d'EM [418]. En zone d'endémie, le cas particulier de l'enfant avec de multiples piqûres, quand le temps d'attachement des tiques est supérieur à 72 heures peut faire discuter une antibioprophylaxie par amoxicilline (50 mg/kg par jour pendant dix jours), surtout dans les zones où le taux d'infestation des tiques est connu pour être important.

Chez les femmes enceintes, une antibioprophylaxie par amoxicilline (750 mg à 3 g/j pendant 10 à 21 jours) est souvent proposée en cas de piqûre de tique en zone d'endémie. Ces recommandations sont fondées sur un risque théorique lié à la démonstration chez l'animal et l'homme du passage transplacentaire de *B. burgdorferi* (surtout pendant le premier trimestre). Malgré l'observation de morts « in utero » et de manifestations et malformations cutanées, neurologiques et cardiologiques chez des femmes atteintes de Borréliose, il n'a pas été possible de démontrer une relation directe et certaine avec l'infection maternelle [419-422]. Cette absence de risque documenté a été argumentée par plusieurs autres études de cohorte [423–425], des études cas-témoins comparant des enfants

atteints ou non de cardiopathies congénitales [426] et des études des patientes enceintes ayant fait une séroconversion ou une borréliose au cours de la grossesse[427] . Dans une synthèse publiée dans une revue américaine, il a été conclu que malgré la réalité du passage transplacentaire de *B. burgdorferi*, il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse et/ou immunitaire du fœtus lors d'une Borréliose de Lyme gestationnelle. Le risque fœtal d'une Borréliose de Lyme, s'il n'est pas nul, paraît donc extrêmement faible, ce qui a incité l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) à ne pas recommander d'antibioprophylaxie en cas de piqûre de tique isolée chez la femme enceinte [296]. Il n'est donc pas recommandé de proposer systématiquement une antibioprophylaxie à une femme enceinte après une piqûre de tique isolée, mais en zone d'endémie, en cas de piqûres multiples, et en cas d'attachement prolongé de la tique (supérieur à 48 heures) un traitement par amoxicilline pendant 10 à 14 jours peut être discuté en raison d'un risque élevé de contamination.

Chez l'immunodéprimé, il n'y a aucune étude qui permette de justifier une antibioprophylaxie systématique. Cependant, il y a quelques observations de Borrélioses de Lyme disséminées chez des patients infectés par le VIH et chez des patients greffés. En conséquence, en zone d'endémie, en fonction d'un rapport bénéfice/risque individuel, il est possible de proposer une antibioprophylaxie (amoxicilline 3 g/j pendant 10 à 21 jours ou doxycycline 200 mg/j en monodose) à des patients atteints d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire, surtout en cas de piqûres multiples. Le choix d'un traitement monodose ou de type curatif se fera en fonction de la sévérité du déficit immunitaire.

Conclusion

La Borréliose de Lyme est une zoonose, transmissible à l'homme par piqûre de tiques. Elle est due à un complexe bactérien, *Borrelia burgdorferi sensu lato* , composé de trois espèces pathogènes principales dont l'organotropisme et la répartition géographique sont distincts.

Les manifestations cliniques sont variées et se présentent le plus souvent de façon isolée. L'érythème migrant est le signe cardinal consécutif à l'inoculation du germe. La dissémination de la bactérie peut entraîner en premier lieu des manifestations neurologiques et plus tardivement, des manifestations articulaires et cutanées.

Le diagnostic repose principalement sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques qui sont recherchés en deux étapes : enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) de dépistage et Immunoblot de confirmation, en présence d'une manifestation clinique suggestive.

L'antibiothérapie ne doit être entreprise qu'en cas de manifestations cliniques avérées et elle n'est pas justifiée par la découverte fortuite d'une sérologie positive. Elle assure la guérison au stade d'érythème migrant et la prévention des manifestations ultérieures.

Les mesures préventives consistent principalement, en l'information du public et la recherche de tiques effectuée systématiquement après activité exposée.

Résumés

RESUME

Titre : Maladie de Lyme : un polymorphisme redoutable.

Auteur: LEMSANES Siham

Mots clés: lyme- *Borrélia Burgdorferi* - Ixodes - érythème migrant - neuroborréliose.

La maladie de Lyme ou Borréliose de Lyme est une anthropozoonose systémique due à des spirochètes du groupe *Borrelia Burgdorferi sensu lato* qui comprend plusieurs espèces pathogènes, transmise à l'Homme par piqûre de tiques du genre Ixodes essentiellement en période estivale. Elle constitue la maladie vectorielle la plus fréquente dans l'hémisphère nord.

Le polymorphisme clinique est la première caractéristique remarquable de la Borréliose de lyme qui se manifeste sous des formes cliniques diverses et isolées, principalement cutanées, neurologiques ou articulaires. Par commodité, il est classique de distinguer les manifestations cliniques en trois catégories: infection localisée, manifestations précoces et manifestations tardives de l'infection disséminée, ce qui ne doit pas dissimuler de fréquents chevauchements.

Le diagnostic est fondé avant tout sur l'observation de signes cliniques objectifs et sur des éléments d'anamnèse associés ou non à des éléments biologiques faisant partie intégrante du diagnostic en fonction de la manifestation.

Le diagnostic biologique est basé sur l'analyse microbiologique qui comprend des techniques directes de recherche de la bactérie, et des techniques indirectes à la recherche d'anticorps spécifiques.

Le traitement , reposant essentiellement sur une antibiothérapie précoce et adaptée, vise la guérison des manifestations cliniques primaires et la prévention des manifestations ultérieures.

En l'absence de vaccin disponible, la prévention repose essentiellement sur des mesures primaires et secondaires.

ABSTRACT

Title: Lyme disease: a formidable polymorphism.

Author: LEMSANES Siham.

Keywords: lyme-*Borrelia burgdorferi* - Ixodes - erythema migrans - neuroborreliosis.

Lyme disease or Lyme borreliosis is a systemic anthropozoonosis caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi sensu lato* group which includes several pathogenic species, transmitted to humans by bite of ticks of the genus Ixodes mainly in summer. It is the most common vector-borne disease in the northern hemisphere.

The clinical polymorphism is the first remarkable feature of Lyme Borreliosis, manifested in various clinical forms and isolated, mainly skin, neurological and articular. It is conventional to distinguish the clinical manifestations into three categories: localized infection , early events and late manifestations of disseminated infection, which does not conceal frequent overlaps.

The diagnosis is based primarily on the observation of clinical signs objectives and elements of history or not associated with biological elements integral part of the diagnosis based on the event.

Laboratory diagnosis is based on the microbiological analysis includes direct search techniques of the bacteria, and indirect techniques for specific antibodies.

Treatment, based primarily on early and appropriate antibiotic therapy, allows the healing of the primary clinical manifestations and the prevention of subsequent events.

In the absence of available vaccine, prevention is mainly based on primary and secondary measures.

ملخص

العنوان : مرض لايم : تعدد الأشكال الهائل.

من طرف : لمسانس سهام .

الكلمات الأساسية : لايم ــ بوريليا برغدورفيرية ــ إكسدس ــ الحمامى الهامشية ــ داء بوريلي عصبي

مرض لايم هو مرض بشري حيواني يصيب عدة أجهزة ، ناجم عن لولبيات تنتمي إلى مجموعة واسعة من البوريليا البرغدورفيرية و التي تضم عدة أنواع مسببة للمرض.

ينتقل هذا الداء إلى الإنسان عن طريق لدغة القراد المنتمي لنوع إكسدس أساسا في فصل الصيف و يعتبر المرض المنقول الأكثر شيوعا في النصف الشمالي للكرة الإرضية.

تعدد الأشكال السريرية هو أول سمة ملحوظة لمرض لايم و الذي يتمثل في أعراض جلدية، عصبية و مفصلية.

من المعتاد تقسيم المظاهر السريرية إلى ثلاث فئات؛ عدوى موضعية، مظاهر مبكرة و مظاهر متأخرة للعدوى المنتشرة، التي لا تخفي التدخلات المتعددة.

يستند التشخيص في المقام الأول على ملاحظة الأعراض السريرية الملموسة، القصة المرضية و على عناصر بيولوجية التي تشكل جزء لا يتجزأ من التشخيص حسب الأعراض.

التشخيص البيولوجي يعتمد على التحليل الإحيائي الدقيق و الذي يضم تقنيات مباشرة للبحث عن البكتريا وتقنيات غير مباشرة لكشف مضادات الأجسام الخاصة بالمرض.

يعتمد العلاج أساسا على إستعمال مضادات حيوية مناسبة في مرحلة مبكرة والذي يمكن من شفاء المظاهر السريرية الأولية و الوقاية من الأعراض اللاحقة.

في غياب لقاح متوفر تستند الوقاية أساسا على تدابير أولية و ثانوية

Bibliographie

[1] **ASSOUS MV, et al.**
Borréliose de lyme.
Cahier de formation Biofarma, 2005 (34): 101p.

[2] **Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F., Benach J.L., Grunwaldt E., Davis J.P.**
Lyme disease: a tick-borne spirochetosis?
Science 1982 ; 216 : 1317-1319

[3] **Goldstein S.F., Buttle K.F., Charon N.W.**
Structural analysis of the leptospiraceae and Borrelia burgdorferi by high-voltage electron microscopy
J. Bacteriol. 1996 ; 178 : 6539-6545

[4] **Singh S.K., Girschick H.J.**
Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi
Lancet Infect. Dis. 2004 ; 4 : 575-583

[5] **Pachner AR, Steiner I.**
Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and infl ammation.
Lancet Neurol 2007; 6: 544–52

[6] **Patricia A. Rosa, Kit Tilly & Philip E. Stewart**
The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete
Nature Reviews Microbiology **3**, 129-143 (February 2005) | doi:10.1038/nrmicro1086.
http://relative-risk.blogspot.com/2011_01_01_archive.html.

[7] **Fraser C.M., Casjens S., Huang W.M.., Sutton G.G., Clayton R., Lathigra R. , et al.**
Genomic sequence of a Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi
Nature 1997 ; 390 : 580-586

[8] **Casjens S., Palmer N., Van Vugt R., Huang W.M.., Stevenson B., Rosa P. , et al.**
A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in a infectious isolate of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi
Mol. Microbiol. 2000 ; 35 : 490-516

[9] **Stewart P.E., Byram R., Grimm D., Tilly K., Rosa P.A.**
The plasmids of Borrelia burgdorferi : essential genetic elements of a pathogen
Plasmid 2005 ; 53 : 1-13

[10] **Cullen P.A., Haake D.A., Adler B.**
Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes
FEMS Microbiol. Rev. 2004 ; 28 : 291-318

[11] **Piesman J., Gern L.**
Lyme borreliosis in Europe and North America.
Parasitology 2004 ; 129 (suppl) : S191-S220

[12] **Bunikis J., Garpmo U., Tsao J., Berglund J., Fish D., Barbour A.G.**
Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents Borrelia burgdorferi in North America and Borrelia afzelii in Europe
Microbiology 2004 ; 150 : 1741-1755

[13] **Qiu W.G., Schutzer S.E., Bruno J.F., Attie O., Xu Y., Dunn J.J. , et al.**
Genetic exchange and plasmid transfers in Borrelia burgdorferi sensu stricto revealed by three-way genome comparisons and multilocus sequence typing
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004 ; 101 : 14150-14155

[14] **Rauter C., Hartung T.**
Prevalence of B. burgdorferi sensu lato genospecies in Ixodes ricinus ticks in Europe: a meta Analysis
Appl.Environ. Microbiol. 2005 ; 71 : 7203-7216

[15] **Picken R.N., Strle F., Picken M.M., Ruzic-Sabljic E., Maraspin V., Lotric-Furlan S. , et al.**
Identification of three species of Borrelia burgdorferi sensu lato (B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii , and B. afzelii) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions
J. Invest. Dermatol. 1998 ; 110 : 211-214

[16] **J. Pourel, I. Chary-Valckenaere.**
Borréliose de Lyme.
EMC - Appareil locomoteur 2007:1-13 [Article 14-211-A-10].

[17] **Spach D.H., Liles W.C., Campbell G.L., Quick R.E., Anderson D.E., Fritsche T.R.**
Tick-borne diseases in the United-States
N. Engl. J. Med. 1993 ; 329 : 936-947

[18] **McGinley-Smith D.E., Tsao S.S.**
Dermatoses from ticks
J. Am. Acad. Dermatol. 2003 ; 49 : 363-392

[19] **J. Salomon, J. Clarissou, F. Ader, C. Perronne.**
Maladie de Lyme.
EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2007:1-5 [Article 4-1151].

[20] **Christmann D, et al.**
16e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Spilf, Borréliose de Lyme :
démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives.
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) S153–S174

[21] **Sibilia J, Jaulhac B, Limbach FX.**
Les manifestations rhumatologiques de la borréliose de Lyme.
Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 378-85

[22] **Dournon E.**
La maladie de lyme.
Editions des laboratoires Beecham 1989.

[23] **Bourdeau P.**
Les tiques d'importance vétérinaire et médicale : principales espèces de tiques dures (Ixodidae et Amblyommidae).
Point Vet 1993; 25:27–41.

[24] **Rhodain, Perez C.**
Précis d'Entomologie Médicale.
Maloine Editeur; 1985.

[25] **Guerin P, Kroeber T, McMahon C, Guerenstein P, Grenacher S, Vlimant M, et al.**
Chemosensory and Behavioural adaptations of ectoparasitic arthropods.
Nova Acta Leopoldina 2000;83:213–29.

[26] **Perret JL, Guerin P, Diehl PA, Vlimant M, Gern L.**
Darkness induces mobility, and saturation deficit limits questing duration, in the tick Ixodes ricinus.
J Exp Biol 2003;206:1809–15.

[27] **Parola P, Raoult D.**
Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe.
Clin Microbiol Infect 2001;7(2):80–3.

[28] **Wilson ME**.
Prevention of tick-borne diseases.
Med Clin North Am 2002;86(2):219–38.

[29] **Needham GR.**
Evaluation of five popular methods for tick removal.
Pediatrics 1985;75(6):997–1002.

[30] **Guy N.**
Maladie de Lyme : bases fondamentales à l'origine des mesures préventives, mesures de prévention primaire et secondaire.
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 381–393

[31] **Pal U., Li X., Wang T., Montgomery R.R., Ramamoorthi N., Desilva A.M. , et al.**
TROSPA, an Ixodes scapularis receptor for Borrelia burgdorferi
Cell 2004 ; 119 : 457-468

[32] **Coburn J., Fischer J.R., Leong J.M**.
Solving a sticky problem: new genetic approaches to host cell adhesion by the Lyme disease spirochete
Mol. Microbiol. 2005 ; 57 : 1182-1195

[33] **Grimm D., Tilly K., Byram R., Stewart P.E., Krum J.G., Bueschel D.M. , et al.**
Outer surface protein C of the Lyme disease spirochete; a protein induced in ticks for infection of mammals Proc.
Natl. Acad. Sci. USA 2004 ; 101 : 3142-3147

[34] **von Lackum K., Miller J.C., Bykowski T., Riley S.P., Woodman M.E., Brade V. , et al.**
Borrelia burdgdorferi regulates expression of complement regulator-acquiring surface protein 1 during the mammalian tick infection cycle
Infect. Immun. 2005 ; 73 : 7398-7405

[35] **Ramamoorthi N., Narasimhan S., Pal U., Bao F., Yang X.F., Fish D., et al.**
The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host
Nature 2005 ; 436 : 573-577

[36] **Hovius JWR, van Dam AP, Fikrig E.**
Tick–host–pathogen interactions in Lyme borreliosis.
TRENDS in Parasitology 2007, 23(9): 434-438.

[37] **Piacentino J.D., Schwartz B.S.**
Occupational risk of Lyme disease: an epidemiological review Occup.
Environ. Med. 2002 ; 59 : 75-84

[38] **Steere AC, Coburn J, Glickstein L.**
The emergence of Lyme disease. J
Clin Invest 2004;113:1093–101.

[39] Lyme Disease–United States, 2001–2002. MMWR 2004;53:365–9.

[40] **O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G.**
Epidemiology of European Lyme borreliosis.
Zentralbl Bakteriol 1998;287(3):229–40.

[41] World health organisation. The vector borne human infections of Europe-their distribution and burden on public health. 2004. Available from http://www.euro.who.int/malaria/publications/20020611_4.

[42] **Aoun K, Kechrid A, Lagba N, Zarrouk A.**
Bouzouaia N-Lyme disease in Tunisia, results of a clinical and serological study (1992-1996).
Santé 1998;8:98–100.

[**43]** **Strydom S. C, Berk M**
Lyme disease in south Africa
Spy.Afr Med J 1996;6:741–3.

[44] **Stanek G, Prinz A, Wewalka G, Hirschl AM, Ilunga K.**
Lyme borreliosis in Central Africa.
Zbl Bakt 1989(Suppl 18):77–81.

[45] **Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M et al.**
European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis.
Wien Klin Wochenschr 1996; 108(23): 739-47

[46] **Burrascano J.J.**
Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illness : ILADS (2002).

[47] **Connolly S.E., Benach J.L.**
The versatile roles of antibodies in Borrelia infections
Nat. Rev. Microbiol. 2005 ; 3 : 411-420

[48] **Hartiala P.**
Immune evasion by borrelia burgdorferi– with special reference to cd38-mediated chemotaxis of neutrophils and dendritic cells.
TURUN YLIOPISTO Turku 2009; 66p.

[49] [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=385417]

[50] **Alghaferi M.Y., Anderson J.M., Parka J.., Auwaerter P.G., Aucott J.N.., Norris D.E. , et al.**
Borrelia burgdorferi OspC heterogeneity among human and murine isolates from a defined region of northern Maryland and southern Pennsylvania: lack of correlation with invasive and non-invasive genotypes
J. Clin. Microbiol 2005 ; 43 : 1879-1884

[51] **Liang F.T., Yan J., Mbow M.L., Sviat S.L., Gilmore R.D., Mamula M. , et al.**
Borrelia burgdorferi changes its surface antigenic expression in response to host immune responses
Infect. Immun. 2004 ; 72 : 5759-5767

[52] **Berglund J., Eitrem R., Ornstein K., Lindberg A., Ringner A., Elmrud H. , et al**.
An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden N.
Engl. J.Med. 1995 ; 333 : 1319-1324

[53] **T. Kuntzer, O. Péter.**
Borréliose de Lyme et neuroborréliose.
EMC - Neurologie 2007:1-9 [Article 17-051-B-40].

[54] **Steere A.C., Sikand V.K.**
The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment
N.Engl. J. Med. 2003 ; 348 : 2472-2474

[55] **Lipsker D., Antoni-Bach N., Hansmann Y., Jaulhac B.**
Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France
Br. J. Dermatol. 2002 ; 146 : 872-876

[56] **Asbrink E, Olsson I**.
Clinical manifestations of erythema migrans Afzelius in 161 patients.
Acta Derm Venereol (Stockh) 1985;65:43–52.

[57] **Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al.**
Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York state and by Borrelia afzelii in Slovenia.
Ann Intern Med 1999;130:32–6.

[58] **Oksi J, Hietarinta M, Viljanen MK**.
Erythema migrans-influence of posture.
Case report. APMIS 2000;108:649–51.

[59] **Rahn DW, Malawista SE.**
Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment.
Ann Intern Med 1991;114:472–81.

[60] **Weber K, Wilske B.**
Mini erythema migrans- a sign of early Lyme borreliosis.
Dermatology 2006;212:113–6.

[61] **Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al.**
Lyme disease in children in southeastern Connecticut.
N Engl J Med 1996;335:1270–4.

[62] **Edlow JA.**
ERYTHEMA MIGRANS.
MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA 2002, 86 (2): 1-22.

[63] **Nadelman RB, Wormser GP.**
Erythema migrans and early Lyme disease.
Am J Med 1995;98(4A):16S

[64] **Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L.**
Cultivation of Borrelia burgdorferi from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease.
JAm Acad Dermatol 1994;30:48–51.

[65] **Henry M, Feder Jr, Micha Abeles, Megan Bernstein, Diane Whitaker-Worth, Jane M. Grant-Kels.**
Diagnosis, treatment, and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis.
Clinics in Dermatology (2006) 24, 509–520

[66] **Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al.**
Molecular subtyping of Borrelia burgdorferi sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma.
J Invest Dermatol 1997;108:92–7.

[67] **Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J.**
Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases.
Infection 1992;20:201–6.

[68] **Gerold Stanek, Gary P Wormser, Jeremy Gray, Franc Strle.**
Lyme borreliosis
Lancet 2012; 379: 461–73

[69] **Gerold Stanek, Franc Strle**
Lyme borreliosis
Lancet 2003; 362: 1639–47

[70] **Piesman J.**
Strategies for reducing the risk of Lyme borreliosis in Nor America.
Int J Med Microbiol 2006;296 Suppl 1:17–22.1992;20:201–6.

[71] Pachner AR, Steere AC.
The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis.
Neurology 1985;35:47–53.

[72] Ackermann R, Horstrup P, Schmidt R.
Tick-borne meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth).
Yale J Biol Med 1984;57:485–90.

[73] Poland GA.
Prevention of Lyme disease: a review of the evidence.
Mayo Clin Proc 2001;76:713–24.

[74] Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al.
Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America
Clin Infect Dis 2000;31 Suppl 1:1–14.

[75] Hansen K, Lebech AM.
The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985–1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production.
Brain 1992;115(Pt 2):399–423.

[76] Hirsch E, Sellal F, Christmann D, et al.
Les méningoradiculites après morsure de tique. Étude de 31 cas.
Rev Neurol (Paris) 1987;143:182–8.

[77] Herrington JE.
Risk perceptions regarding ticks and Lyme disease: a national survey.
Am J Prev Med 2004;26:135–40.

[78] Phillips CB, Liang MH, Sangha O, et al.
Lyme disease and preventive behaviors in residents of Nantucket Island, Massachusetts. Am J Prev
Med 2001;20:219–24.

[79] **Mitschler A, Grange F, Lipsker D, et al.**
Knowledge and prevention of tick-bite borreliosis: survey of the population in Alsace, an endemic area.
Ann Dermatol Venereol 2004;131:547–53.

[80] **Abele DC, Anders KH.**
The many faces and phases of borreliosis II.
J Am Acad Dermatol1990; 23:401-10.

[81] **Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW.**
Stages and syndromes of neuroborreliosis.
J Neurol 1998; 245:262–72.

[82] **Kan L, Sood SK, Maytal J.**
Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review.
Pediatr Neurol 1998;18:439–41.

[83] **Garcia-Monco JC.**
European Lyme disease. In: Coyle PK, editor. Lyme disease.
St Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 219–25.

[84] **Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, Tranchant C, Grunenberger F, et al, GEBLY Study Group**.
Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:225–30.

[85] **Bianchi G, Rovetta G.**
Geographic diversity of Lyme borreliosis.
Ann Rheum Dis 1993;52:396.

[86] **Herzer P.**
Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe.
Scand J Infect Dis 1991;23(Suppl. 77):55–63.

[87] **Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al.**
Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.
Arthritis Rheum 1977;20:7–17.

[88] **Limbach FX, Jaulhac B, Leclair P, Kuntz JL, Piemont Y, Sibilia J.**
Lyme arthritis in a cohort of 109 patients with mono or oligoarthritis of the lower limbs arthritis.
Arthritis Rheum 2000;43:S188.

[89] **Steere AC, Schoen RT, Taylor E.**
The clinical evolution of Lyme arthritis.
Ann Intern Med 1987;107:725–31.

[90] **Steere AC**.
Musculoskeletal manifestations of Lyme disease.
Am J Med 1995;98(4A):44S–48S (discussion 48S-51S).

[91] **Levin RE**.
An unusual presentation of Lyme arthritis.
J Rheumatol 1989; 16:1500–1.

[92] **Juliane K. Franz, Andreas Krause.**
Lyme disease (Lyme borreliosis).
Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2003, 17(2): 241–264

[93] **Karim Ben Attia**
Les complications cardiaques de la borréliose de Lyme à partir d'une observation clinique
Thèse de Médecine 2002; Université Paris-Val de Marne Faculté de médecine de Créteil

[94] **E. Begon.**
Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme.
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 422–434.

[95] **Cornuau C, Bardet M, Baudoin P, Daumas PL, Oblet B, Poirot G et al.**
Bloc auriculo-ventriculaire aigu syncopal, au cours de la maladie de Lyme
Presse Med 1984 ; 13 (14) : 888

[96] **Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB.**
Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis demonstration of spirochetes in the myocardium.
Ann Intern Med 1985; 103: 374-76

[97] **Steere Ac, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA.**
Erythema chronicum and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum
Ann Intern Med 1977; 86: 685-98

[98] **Steere AC, Bastford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S et al.**
Lyme carditis : cardiac abnormalities of Lyme disease
Ann Intern Med 1980; 93 (1): 8-16

[99] **Mc Alister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S**
Lyme carditis : an important cause of reversible heart block
Ann Intern Med 1989; 110 (5):339 -45

[100] **Cox J, Krajden M**
Cardiovascular manifestations of Lyme disease
Am Heart J 1991; 122 (5): 1449-55

[101] **Woolf PK, Lorsung EM, Edwrds KS, Li KI, Kanengiser SJ, Ruddy RM et al**
Electrocardiographic findings in children with Lyme disease
Pediatr Emerg Care 1991; 7 (6) : 334-6

[102] **Vlay SC, Dervan JP, Elias J, Kane PP, Dattwyler R.**
Ventricular tachycardia associated with Lyme carditis.
Am Heart J 1991;121:1558–60.

[103] **Deibener J, De Chillou C, Angioi K, Maalouf T, Kaminsky P.**
Dilated cardiomyopathy and panuveitis as presenting symptoms of Lyme disease.
General review of one case. Rev Med Interne 2001;22:65–9.

[104] **Reznick JW, Braunstein DB, Walsh RL, Smith CR, Wolfson PM, Gierke LW, et al.**
Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study.
Am J Med 1986;81:923–7.

[105] **Mc Alister MF, Klementowicz PT, Andrews C.**
Lyme carditis: an important cause of reversible heart block.
Ann Intern Med 1989;1110: 339–45.

[106] **Van der Linde MR, Crijns HJ, de Koning J, Hoogkamp-Korstanje JA,de Graaf JJ, Piers DA, et al.**
Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis: a report of four cases and review of other published reports.
Br Heart J 1990;63(3):162–8.

[107] **Midttun M, Lebech AM, Hansen K, Videbaek J.**
Lyme carditis: a clinical presentation and long time follow-up.
Scand J Infect Dis 1997;29: 153–7.

[108] **Veyssier P, Davous N, Kaloustian E, Maitre B, Lallement PY, Serret A**
Atteintes cardiaques au cours de la maladie de Lyme. Deux observations.
Rev Med Interne 1987 ; 8(4) :357-60

[109] **Hannebicque G, Becquart J, Gommeaux A, Pecheux M, Bauchart JJ, Tison E et al.**
Manifestations cardiaques de la maladie de Lyme. Apropos d'un cas.
Ann Cardiol Angeiol 1989 ; 38 (2) : 87-9

[110] **Garin CH.**
Paralysie par les tiques.
J Med Lyon 1922 ; 77 : 765-7

[111] **J. Pourel**
Le diagnostic clinique des manifestations articulaires et musculaires de la borréliose de Lyme
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 523–531

[112] **Steere AC**.
Lyme disease.
N Engl J Med 1989;321:586–96.

[113] **Steere AC, Bartenhagen NH, Craft FE, Gordon J, Hutchinson GJ, Newman JH, et al**.
The early clinical manifestations of Lyme disease.
Ann Intern Med 1983;99:76–82.

[114] **Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, Mc Kenna D, Holmgren D, Ma K, et al**.
Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans like skin lesions.
Clin Infect Dis 2005;41:958–65.

[115] **Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V.**
Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000.
Wien Klin Wochenschr 2002;114:493–7.

[116] **Eberst E., Grosshans E**.
L'acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer
Med. Hyg. (Geneve) 1977 ; 35 : 1633-1641

[117] **Brehmer-Andersson E., Hovmark A., Asbrink E.**
Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases Acta Derm.
Venereol. 1998 ; 78 : 207-213

[118] **Grosshans E.**
La maladie de Pick-Herxheimer Ann. Dermatol.
Venereol. 2002 ; 129 : 1063-1066

[**119**] **Robert R. MÜLLEGGER**
Dermatological manifestations of Lyme borreliosis.
Eur J Dermatol 2004; 14: 296-309

[120] **Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, et al.**
Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature.
Brain 1996;119(Pt 6):2143–54.

[121] **Zamponi N, Cardinali C, Tavoni MA, Porfiri L, Rossi R, Manca A.**
Chronic neuroborreliosis in infancy.
Ital J Neurol Sci 1999;20:303–7.

[122] **Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, et al.**
Polyneuropathy in late Lyme borreliosis - a clinical, neurophysiological and morphological description.
Acta Neurol Scand 2000;101:47–52.

[123] **Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E.**
Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment.
Acta Neurol Scand 2002;106:253–7.

[124] **Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ.**
Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations.
Brain 1990;113(Pt 4):1207– 21.

[125] **Steere AC.**
Lyme disease.
N Engl J Med 2001;12(345):115–25.

[126] **Limbach FX, Jaulhac B, Puechal X, Monteil H, Kuntz JL, Piemont Y, et al.**
Treatment resistant Lyme arthritis caused by Borrelia garinii.
Ann Rheum Dis 2001;60:284–6.

[127] **Renaud I, Cachin C, Gerster JC.**
Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland.
Joint Bone Spine 2004;71: 39–43

[128] **Dattwyller RJ, Halperin JJ.**
Failure of tetracycline therapy in early Lyme disease.
Arthritis Rheum 198; 30: 448-50

[129] **Herzer P, Wilske B, Preac-Music V, Schierz G, Schattenkirchner M, Zollner N.**
Lyme arthritis : clinical features. Serological and radiographic findings of cases in Germany
Klin Wochenschr 1986; 64: 206-15

[130] **Steere AC, Gibofsky A, Patarroyo ME, Winchester RJ, Hardin JA, Malawista SE**
Chronic Lyme arthritis. Clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis.
Ann Intern Med 1979; 90: 896-901

[131] **Steere AC, Groos D, Meyer AL, Huber BT.**
Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis.
J Autoimmun 2001;16: 263–8.

[132] **Steere AC, Glickstein L.**
Elucidation of Lyme arthritis.
Nat Rev Immunol 2004;4:143–52.

[133] **Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehman M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, et al.**
Identification of LFA-1 as a candidate autantigen in treatment resistant Lyme arthritis.
Science 1998;281:703–6.

[134] **Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, et al.**
Transmission risk of Borrelia burgdorferi sensus lato from Ixodes ricinus ticks to humans in southwest Germany.
Epidemiol Infect 1998;121:103–8.

[135] **Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR.**
Evaluation of three commercial tick removal tools. Wilderness Environ Med 1998;9:137–42.

[136] **Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr.**
A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease.
J Infect Dis 1989;159:136–9.

[137] **Agre F, Schwartz R.**
The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease.
Am J Dis Child 1993;147:945–7.

[138] **Wormser GP.**
Controversies in the use of antimicrobial for the prevention and treatment of Lyme disease.
Infection 1996;24;178–81.

[139] **Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS.**
Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis.
N Engl J Med 1992;327:534–41.

[140] **Dennis DT, Meltzer MI.**
Antibiotic prophylaxis after tick bites.
Lancet 1997;350:1191–2.

[141] **Nadelman RB, Herman E, Wormser GP.**
Screening for Lyme disease in hospitalized psychiatric patients: prospective serosurvey in an endemic area.
Mt Sinai J Med 1997;64:409–12.

[142] **Roelcke U, Barnett W, Wilder-Smith E, Sigmund D, Hacke W.**
Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report.
J Neurol 1992;239:129–31.

[143] **Reik Jr. L, Smith L, Khan A, Nelson W.**
Demyelinating encephalopathy in Lyme disease.
Neurology 1985;35:267–9.

[144] **Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, et al.**
Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi infection.
Neurology 1993;43:433–5.

[145] **Fallon BA, Nields JA.**
Lyme disease: a neuropsychiatric illness.
Am J Psychiatry 1994;151:1571–83.

[146] **Pachner AR, Duray P, Steere AC.**
Central nervous system manifestations of Lyme disease.
Arch Neurol 1989;46:790–5.

[147] **Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, et al.**
Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease.
J Gen Intern Med 1996;11: 329–33.

[148] **Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Luger SW.**
Diagnosis of Lyme diease based on dermatologic manifestations.
Ann Intern Med 1991;114: 490–8.

[149] **Zeidner NS**, **Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J.**
Sustained-release formulation of doxycycline hycalte for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis.
Antimicrob. Agents Chemother 2004;48:2697–99.

[150] **Colli C, Leinweber B, Mülleger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L.**
Borreliaburgdorferi- associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases.
J Cutan Pathol 2004;31: 232–40.

[151] **Bataille AC, Lipsker D, Walther S, Cribier B, Grosshans E.**
Lymphome cutané T non épidermotrope sur acrodermatite chronique atrophiante.
Ann Dermatol Venereol 1997;124(S):140.

[152] **Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H.**
Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma.
J Cutan Pathol 1997;24:457–61.

[153] **Garbe C, Stein H, Gollnick H, Taud W, Orfanos CE**.
Kutanes B-Zell- Lymphom bei chronischer Borrelia-Burgdorferi-Infektion. Bericht über zwei Fälle und Literaturübersicht.
Hautarzt 1988;39:717–26.

[154] **Kütting B, Bonsmann G, Metze D, Luger TA, Cerroni L.**
Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B cell lymphoma : Complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or Intralesional injection of interferon alfa-2a.
J Am Acad Dermatol 1997;36:311–4.

[155] **Reimers CD, de Koning J, Neubert U, et al.**
Borrelia burgdorferi myositis: report of eight patients.
J Neurol 1993;240:278–83.

[156] **Horowitz HW, Sanghera K, Goldberg N, Pechman D, Kamer R, Duray P, et al**.
Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis.
Clin Infect Dis 1994;18:166–71.

[157] **Fatterpekar GM, Gottesman RI, Sacher M, Som PM.**
Orbital Lyme disease: MR imaging before and after treatment: case report.
AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:657–9.

[158] **Cairns V., Godwin J.**
Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms
Int. J. Epidemiol. 2005 ; 34 : 1340-1345

[159] **Shadick N.A., Phillips C.B., Sangha O., Logigian E.L., Kaplan R.F., Wright E.A. , et al.**
Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated
Lyme disease
Ann. Intern. Med. 1999 ; 131 : 919-926

[160] **Hsu V.M., Patella S.J., Sigal L.H.**
"Chronic Lyme disease" as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia
Arthritis Rheum. 1993 ; 36 : 1493-1500

[161] **Dinerman H., Steere A.C.**
Lyme disease associated with fibromyalgia
Ann. Intern. Med. 1992 ; 117 : 281-285

[162] **Jurca T, Ruzic-Sabljic E, Lotric-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Picken RN, et al.**
Comparison of peripheral and central biopsy sites for the isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from erythema migrans skin lesions.
Clin Infect Dis 1998;27:636–8.

[163] **Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L.**
Cultivation of Borrelia burgdorferi from erythema migrans lesions and perilesional skin.
J Clin Microbiol 1992;30:359–61.

[164] **Wormser GP, Bittker S, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Pavia C.**
Yield of large-volume blood cultures in patients with early Lyme disease.
J Infect Dis 2001;184:1070–2.

[165] **Maraspin V, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Jurca T, Picken RN, et al.**
Isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from blood of patients with erythema migrans.
Infection 2001;29:65–70.

[166] **Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB, Bittker S, Cooper D, Pavia C.**
Improving the yield of blood cultures for patients with early Lyme disease.
J Clin Microbiol 1998;36:296–8.

[167] **Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D.**
Isolation of Borrelia burgdorferi from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy.
N Engl J Med 1990;322:249–52.

[168] **Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, et al.**
First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy.
J Clin Neuroophthalmol 1993;13:155–61 (discussion 162).

[169] **Wormser GP, Forseter G, Cooper D, Nowakowski J, Nadelman RB, Horowitz H, et al.**
Use of a novel technique of cutaneous lavage for diagnosis of Lyme disease associated with erythema migrans.
JAMA 1992; 268:1311–3.

[170] **Steere A.C.**
Lyme discase
N. Engl. J. Med. 1989 ; 321 : 586-596

[171] **De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA.**
Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain.
J Med Microbiol 1987;23:261–7.

[172] **Ito F, Hunter EF, George RW, Swisher BL, Larsen SA.**
Specific immunofluorescence staining of Treponema pallidum in smears and tissues.
J Clin Microbiol 1991;29:444–8.

[173] **Kelly R.**
Cultivation of Borrelia hermsi.
Science 1971;173:443–4.

[174] **Stoenner HG, Dodd T, Larsen C**.
Antigenic variation of Borrelia hermsii.
J Exp Med 1982;156:1297–311.

[175] **Barbour AG.**
Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes.
Yale J Biol Med 1984;57:521–5.

[176] **Pollack RJ, Telford 3rd SR, Spielman A**.
Standardization of medium for culturing Lyme disease spirochetes.
J Clin Microbiol 1993;31:1251–5.

[177] **Callister SM, Case KL, Agger WA, Schell RF, Johnson RC, Ellingson JL.**
Effects of bovine serum albumin on the ability of Barbour-Stoenner- Kelly medium to detect Borrelia burgdorferi.
J Clin Microbiol 1990; 28:363–5.

[178] **Wang G, Iyer R, Bittker S, Cooper D, Small J, Wormser GP, et al.**
Variations in Barbour-Stoenner-Kelly culture medium modulate infectivity and pathogenicity of Borrelia burgdorferi clinical isolates.
Infect Immun 2004;72:6702–6.

[179] **Schwartz I, Bittker S, Bowen SL, Cooper D, Pavia C, Wormser GP.**
Polymerase chain reaction amplification of culture supernatants for rapid detection of Borrelia burgdorferi.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:879–82.

[180] **Reed KD.**
Laboratory testing for Lyme disease: possibilities and practicabilities.
J Clin Microbiol 2002;40:319–24.

[181] **Liveris D, Wang G, Girao G, Byrne DW, Nowakowski J, McKenna D, et al.**
Quantitative detection of Borrelia burgdorferi in 2-millimeter skin samples of erythema migrans lesions: correlation of results with clinical and laboratory findings.
J Clin Microbiol 2002;40:1249–53.

[182] **Kurtti TJ, Munderloh UG, Johnson RC, Ahlstrand GG.**
Colony formation and morphology in Borrelia burgdorferi.
J Clin Microbiol 1987;25: 2054–8.

[183] **Preac-Mursic V, Wilske B, Reinhardt S.**
Culture of Borrelia burgdorferi on six solid media.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:1076–9.

[184] **Kurtti TJ, Munderloh UG, Ahlstrand GG, Johnson RC.**
Borrelia burgdorferi in tick cell culture: growth and cellular adherence.
J Med Entomol 1988;25:256–61.

[185] **Munderloh UG, Park YJ, Dioh JM, Fallon AM, Kurtti TJ**.
Plasmid modifications in a tick-borne pathogen, Borrelia burgdorferi, cocultured with tick cells.
Insect Mol Biol 1993;1:195–203.

[186] **Hechemy KE, Samsonoff WA, Harris HL, McKee M.**
Adherence and entry of Borrelia burgdorferi in Vero cells.
J Med Microbiol 1992;36: 229–38.

[187] **Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T.**
The isolation of Borrelia burgdorferi spirochetes from clinical material in cell line cultures.
Zentralbl Bakteriol 1997;286:363–70.

[188] **Schmidt BL.**
PCR in laboratory diagnosis of human Borrelia burgdorferi infections.
Clin Microbiol Rev 1997;10:185–201.

[189] **Wang G.**
Direct detection methods for Lyme Borrelia, including the use of quantitative assays.
Vector Borne Zoonotic Dis 2002;2:223–31.

[190] **Karlsson M.**
Aspects of the diagnosis of Lyme borreliosis.
Scand J Infect Dis Suppl 1990;67:1–59.

[191] **Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahcan J, Ruzic-Sabljic E, Strle F.**
Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in Children with multiple erythema migrans in Slovenia.
Wien Klin Wochenschr 2001;113:98–101.

[192] **Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L.**
Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis.
Mol Diagn 2000;5:139–50.

[193] **Ornstein K, Berglund J, Bergstrom S, Norrby R, Barbour AG.**
Three major Lyme Borrelia genospecies (Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii and B. garinii) identified by PCR in cerebrospinal fluid from patients with neuroborreliosis in Sweden.
Scand J Infect Dis 2002;34: 341–6.

[194] **Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al.**
Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis.
Arthritis Rheum 1996;39:736–45.

[195] **Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC.**
Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis.
N Engl J Med 1994;330: 229–34.

[196] **Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H.**
Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis.
J Clin Microbiol 1998;36:2658–65.

[197] **Schwaiger M, Peter O, Cassinotti P.**
Routine diagnosis of Borrelia burgdorferi (sensu lato) infections using a real-time PCR assay.
Clin Microbiol Infect 2001;7:461–9.

[198] **Courtney JW, Massung RF.**
Multiplex Taqman PCR assay for rapid detection of Anaplasma phagocytophilum and Borrelia burgdorferi.
Ann N Y Acad Sci 2003;990:369–70.

[199] **Klaus Eisendle, Tanja Grabner, Bernhard Zelger.**
Focus Floating Microscopy “Gold Standard” for Cutaneous Borreliosis?
Am J Clin Pathol 2007;127:213-222

[200] **Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG.**
Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific Tand B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi.
N Engl J Med 1988;319:1441–6.

[201] **Wilske B.**
Diagnosis of lyme borreliosis in Europe.
Vector Borne Zoonotic Dis 2003;3:215–27.

[202] **MiQ 12** Lyme Borreliose : http://www.dghm.org/red/index.html?cname=MIQ.

[203] **Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP.**
Evolution of the serologic response to Borrelia burgdorferi in treated patients with culture-confirmed erythema migrans.
J Clin Microbiol 1996;34:1–9.

[204] **EUCALB**.http://www.oeghmp.at/eucalb/diagnosis_serology-minstandards.html.

[205] **Craft JE, Grodzicki RL, Steere AC.**
Antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests.
J Infect Dis 1984;149:789–95.

[206] **Gomes-Solecki MJ, Dunn JJ, Luft BJ, Castillo J, Dykhuizen DE, Yang X, et al.**
Recombinant chimeric Borrelia proteins for diagnosis of Lyme disease.
J Clin Microbiol 2000;38:2530–5.

[207] **Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC.**
Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.
J Infect Dis 1993;167:392–400.

[208] **Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, von Busch K, Kuhbeck R, Pfister HW, et al.**
Intrathecal production of specific antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome).
J Infect Dis 1986;153:304–14.

[209] **Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA.**
Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease).
Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
Neurology 1996;46(3):619–27.

[210] **Hansen K, Lebech AM.**
Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi–specific bimmunoglobulin G, A, and M.
Ann Neurol 1991;30(2):197–205.

[211] **Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P.**
Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis.
Neurology 1991;41(10):1571–82.

[212] **Cutler SJ, Wright DJ**.
Comparison of immunofluorescence and enzyme linked immunosorbent assays for diagnosing Lyme disease.
J Clin Pathol 1989;42:869–71.

[213] **Stiernstedt GT, Granstrom M, Hederstedt B, Skoldenberg B.**
Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid.
J Clin Microbiol 1985;21:819–25.

[214] **Hansen K, Asbrink E.**
Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay.
J Clin Microbiol 1989;27:545–51.

[215] **Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore Jr. RD, Philipp MT, Steere AC, et al.**
Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzymelinke immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of Borrelia burgdorferi compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates.
J Infect Dis 2003;187:1187–99.

[216] **Kaiser R, Rauer S**.
Serodiagnosis of neuroborreliosis: comparison of reliability of three confirmatory assays.
Infection 1999;27:177–82.

[217] **Liang FT, Jacobson RH, Straubinger RK, Grooters A, Philipp MT**.
Characterization of a Borrelia burgdorferi VlsE invariable region useful in canine Lyme disease serodiagnosis by enzyme-linked immunosorbent assay.
J Clin Microbiol 2000;38:4160–6.

[218] **Rauer S, Spohn N, Rasiah C, Neubert U, Vogt A.**
Enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant OspC and the internal 14-kDa flagellin fragment for serodiagnosis of early Lyme disease.
J Clin Microbiol 1998;36:857–61.

[219] **Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, et al.**
Delineation of Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis.
Int J Syst Bacteriol 1992;42:378–83.

[**220]** **Wang G, van Dam AP, Spanjaard L, Dankert J.**
Molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis.
J Clin Microbiol 1998;36:768–76.

[221] **Norman GL, Antig JM, Bigaignon G, Hogrefe WR**.
Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii western blots (immunoblots).
J Clin Microbiol 1996;34:1732–8.

[222] **Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC.**
Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease.
J Clin Microbiol 1995;33:419– 27.

[223] **Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrom M, et al.**
A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis.
J Clin Microbiol 2000;38:2097–102.

[224] **Jauris-Heipke S, Fuchs R, Motz M, Preac-Mursic V, Schwab E, Soutschek E, et al.**
Genetic heterogenity of the genes coding for the outer surface protein C [OspC] and the flagellin of Borrelia burgdorferi.
Med Microbiol Immunol (Berl) 1993;182:37–50.

[225] **Cinco M, Murgia R, Costantini C**.
Prevalence of IgG reactivity in Lyme borreliosis patients versus Borrelia garinii and Borrelia afzelii in a restrictedarea of Northern Italy.
FEMS Immunol Med Microbiol 1995;12: 217–22.

[226] **Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, Kuhbeck R, Barbour AG, Kramer M.**
Antigenic variability of Borrelia burgdorferi.
Ann N Y Acad Sci 1988;539:126–43.

[227] **Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP.**
Diagnosis of lyme borreliosis.
Clin Microbiol Rev 2005;18:484–509.

[228] **Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V**.
Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues.
J Clin Microbiol 2005;43:3602–9.

[229] **Guerineau AL, Dhote R, Christiann F, Rayet P, Assous MV.**
Differentiation between early and late complicated Lyme borreliosis by specific IgG avidity.
Lancet 1999;354:1096–7.

[230] **Coyle PK, Schutzer SE, Belman AL, Krupp LB, Golightly MG.**
Cerebrospinal fluid immune complexes in patients exposed to Borrelia burgdorferi: detection of Borrelia-specific and -nonspecific complexes.
Ann Neurol 1990;28:739–44.

[231] **Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J.**
Sequestration of antibody to Borrelia burgdorferi in immune complexes in seronegative Lyme disease.
Lancet 1990;335:312–5.

[232] **Zhong W, Oschmann P, Wellensiek HJ**.
Detection and preliminary characterization of circulating immune complexes in patients with Lymedisease.
Med Microbiol Immunol (Berl) 1997;186:153–8.

[233] **Brunner M, Sigal LH**.
Immune complexes from serum of patients with lyme disease contain Borrelia burgdorferi antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing.
J Infect Dis 2000;182: 534–9.

[234] **Marques AR, Hornung RL, Dally L, Philipp MT.**
Detection of immune complexes is not independent of detection of antibodies in Lyme disease patients and does not confirm active infection with Borrelia burgdorferi.
Clin Diagn Lab Immunol 2005; 12 : 1036-40. Erratum in : Clin Diagn Lab Immunol 2006;13:307.

[235] **Nohlmans MK, Blaauw AA, van den Bogaard AE, van Boven CP.**
Evaluation of nine serological tests for diagnosis of Lyme borreliosis.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:394–400.

[236] **Pavia CS, Wormser GP, Bittker S, Cooper D.**
An indirect hemagglutination antibody test to detect antibodies to Borrelia burgdorferi in patients with Lyme disease.
J Microbiol Methods 2000;40:163–73.

[237] **Callister SM, Schell RF, Case KL, Lovrich SD, Day SP**.
Characterization of the borreliacidal antibody response to Borrelia burgdorferi in humans: a serodiagnostic test.
J Infect Dis 1993;167:158–64.

[238] **Sadziene A, Thompson PA, Barbour AG.**
In vitro inhibition of Borrelia burgdorferi growth by antibodies.
J Infect Dis 1993;167:165–72.

[239] **Pavia CS, Wormser GP, Norman GL.**
Activity of sera from patients with Lyme disease against Borrelia burgdorferi.
Clin Infect Dis 1997;25 (Suppl 1):S25–30.

[240] **Ikushima M, Matsui K, Yamada F, Kawahashi S, Nishikawa SK.**
Specific immune response to a synthetic peptide derived from outer Surface protein C of Borrelia burgdorferi predicts protective borreliacidal antibodies.
FEMS Immunol Med Microbiol 2000;29:15–21.

[241] **Callister SM, Schell RF.**
Importance of protective borreliacidal antibodies in Lyme disease immunity and serodiagnosis.
J Infect Dis 1994;170:499–500.

[242] **Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC.**
The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease.
Ann Intern Med 1991;115:533–9.

[243] **Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P**.
Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea.
Arch Dermatol 1995;131:673–7.

[244] **Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H.**
Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents.
Eur J Pediatr 1996;155:297–302.

[245] **Pohl-Koppe A, Kaunicnik A, Wilske B.**
Characterization of the cellular and humoral immune response to outer surface protein C and outer surface protein 17 in children with early disseminated Lyme borreliosis.
Med Microbiol Immunol (Berl) 2001;189:193–200.

[246] **Weedon D.**
Tick bites. In: Skin Pathology, 2nd edition.
New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 738–9.

[247] **Stefanato CM, Phelps RG, Goldberg LJ, Perry AE, Bhawan J.**
Type-I cryoglobulinemia-like histopathologic changes in tick bites: a Useful clue for tissue diagnosis in the absence of tick parts.
J Cutan Pathol 2002;29:101–6.

[248] **Galaria NA, Chaudhary O, Magro CM.**
Tick mouthparts occlusive vasculopathy: a localized cryoglobulinemic vasculitic response.
J Cutan Pathol 2003;30:303–6.

[249] **Berger BW, Clemmensen OJ, Ackerman AB.**
Lyme disease is a spirochetosis. A review of the disease and evidence for its cause.
Am J Dermatopathol 1983;5:111–24.

[250] **Berger BW.**
Erythema chronicum migrans of Lyme disease.
Arch Dermatol 1984;120:1017–21.

[251] **De Koning J**.
Histopathologic patterns of Erythema migrans and borrelial lymphocytoma.
Clin Dermatol 1993;11:377–83.

[252] **Grosshans E, Meyer M, Capesius C, Stoeckel E**.
Les infiltrations lymphocytaires aréolomamelonnaires. Le lymphocytome cutané bénin de l'aréole mammaire.
Ann Dermatol Venereol 1980;107:153–61.

[253] **De Koning J, Tazelaar DJ, Hoogkamp-Korstanje JA, Elema JD.**
Acrodermatitis chronica atrophicans: a light and electron microscopic study.
J Cutan Pathol 1995;22:23–32.

[254] **Aberer E, Klade H, Hobisch G.**
A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea.
Am J Dermatopathol 1991;13:334–41.

[255] **P. Moguelet**
Histopathologie de la Borréliose de Lyme
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) S189–S193

[256] Duray PH.
The surgical pathology of human Lyme disease. An enlarging picture.
Am J Surg Pathol 1987;11(Suppl 1):47–60.

[257] Vallat JM, Hugon J, Lubeau M, Leboutet MJ, Dumas M, Desproges-Gotteron R.
Tick-bite meningoradiculoneuritis: clinical, electrophysiologic, and histologic findings in 10 cases.
Neurology 1987;37:749–53.

[258] B. Cavelier-Balloy, M. Jeanmougin, J. Rivet, J.-C. Happey, L. Dubertret
Nodules fibreux juxta-articulaires après sclérose de varices
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 208—210

[259] De Martino S., Jaulhac B.
La borréliose de Lyme
Rev. Prat. 2005 ; 55 : 471-477

[260] Wilske B, Zöller L, Brade U, Eiffert H, Göbel UB, Stanek G.
in cooperation with Pfister HW. MiQ12 2000 Lyme borreliosis. In: Mauch H, Lütticken R, Gatermann S editors. Quality standards for the microbiological diagnosis of infectious diseases .
http://pollux.mpk.med.uni-muenchen.de/alpha1:nrz-borrel ia/miq-lyme/miqq-lyme.html.

[261] Y. Hansmann , B. Jaulhac, D. Lipsker, D. Christmann
Le probléme du diagnostic de la borréliose de Lyme. Place de la clinique et des examens complémentaires
Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) S88-S91

[262] Chary-Valckenaere I., Jaulhac B., Monteil H., Pourel J.
Diagnosis of Lyme disease. Current difficulties and prospects
Rev. Rhum. 1995 ; 62 : 271-280 [engl ed].

[263] **D. Lipsker**
Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 540–547

[264] **Chary-Valckenaere I, Guillemin F, Pourel J, Schiele F, Heller R, JaulhacB.**
Seroreactivity to Borrelia burgdorferi antigens in early rheumatoid arthritis: a case-control study.
Br J Rheumatol 1997;36:945–9.

[265] **Lakos A.**
CSF findings in Lyme meningitis.
J Infect 1992;25:155–61.

[266] **Dayan NE, Rubin LG, Di John D, Sood SK.**
Hypoglycorrhachia in Lyme meningitis.
Pediatr Infect Dis J 2004;23:370–1.

[267] **Hunfeld KP, Kraiczy P, Kekoukh E, Schafer V, Brade V.**
Standardised in vitro susceptibility testing of Borrelia burgdorferi against well-known and newly developed antimicrobial agents-possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease.
Int J Med Microbiol 2002;291 Suppl 33:125–37.

[268] **Ruzic-Sabljic E, Podreka T, Maraspin V, Strle F.**
Susceptibility of Borrelia afzelii strains to antimicrobial agents.
Int J Antimicrob Agents 2005;25:474–8.

[269] **Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U.**
In vitro susceptibility testing of four antibiotics against Borrelia burgdorferi: a comparison of results for the three genospecies Borrelia afzelii, Borrelia garinii, and Borrelia burgdorferi sensu stricto.
J Clin Microbiol 2003;41:1791–3.

[270] **Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB, Cooper D, Bittker S, Holmgren D, et al.**
Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease.
Arch Fam Med 2000;9:563–7.

[271] Agger WA, Callister SM, Jobe DA.
In vitro susceptibilities of Borrelia burgdorferi to 5 oral cephalosporins and ceftriaxone.
Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1788–90.

[272] Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M.
Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings.
Infection 1993;21:83–8.

[273] Strle F, Ruzic E, Cimperman J.
Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin.
J Antimicrob Chemother 1992;30:543–50.

[274] Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J.
Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans.
Infection 2000;28:153–6.

[275] Strle F, Maraspin V, Lotri-Furlan S, Ružic-Sablji E, Cimperman J.
Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans.
Infection 1996;24:64–8.

[276] Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, et al.
Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans.
Acta Derm Venereol 1992;72:297–300.

[277] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al.
Treatment of the early manifestations of Lyme disease.
Ann Intern Med 1983;99:22–6.

[278] Wormser GP, Ramanathan R, Nawakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al.
Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Ann Intern Med 2003;138:697–704.

[279] Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al.
Treatment of early manifestations of Lyme disease.
Ann Intern Med 1983;99:22–6.

[280] Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauperl H, Berghold A.
Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin.
Dermatology 2006; 212:160–7.

[281] Nawakowski J, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP.
Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans.
J Am Acad Dermatol 1995;32:223–7.

[282] Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. In: Pilly E, editor.
Maladie de Lyme.
Vivactis plus Ed; 2006. p. 410–2.

[283] Lipsker D, Rufli T. Borrélioses. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editors.
Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.
4e édition. Paris: Masson; 2004. p. 155–61.

[284] Lipsker D. Borrélioses cutanées. In: Dubertret L, et al, éd.
Thérapeutique dermatologique.
Paris: Flammarion; 2001. p. 89–92.

[285] **Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayr R, Neubert U, Scherwitz C.**
A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis.
Infection 1990;18:91–6.

[286] **Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP.**
Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme diesase.
Ann Intern Med 1992;117:273–80.

[287] **Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ.**
Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis.
Lancet 1990;336:1404–6.

[288] **Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al.**
Treatment of early Lyme disease.
Am J Med 1992;92: 396–403.

[289] **Arnež M, Radšel-Medvešček A, Pleterski-Rigler D, Ružic-Sabljič E, Strle F.**
Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans.
Wien Klin Wochenschr 1999;111:916–22.

[290] **Arnež M, Pleterski-Rigler D, Lužnik-Bufon T, Ružić-Sabljić E, Strle F.**
Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin.
Wien Klin Wochenschr 2002;114:498–504.

[291] **Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al.**
Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial.
Ann Intern Med 1996;124:785–91.

[292] **Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, et al.**
Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans.
Antimicrob Agents Chemother 1995;39:661–7.

[293] **Strle F, Ružic E, Cimperman J.**
Erythema migrans : comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin.
J Antimicrob Chemother 1992;30:543–50.

[294] **Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayr R.**
Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis.
Infection 1993;21:367–72.

[295] **Eppes SC, Childs JA.**
Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease.
Pediatrics 2002;109: 1173–7.

[296] **Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD.**
Teratogen Update: Lyme Disease.
Teratology 2001;64:276–281.

[297] **G. Monsel, A. Canestri, E. Caumes**
Antibiothérapie de la phase primaire de la borréliose de Lyme
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 463–472

[298] **Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, et al.**
Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis.
N Eng J Med 1985;312:869–74.

[299] **Eichenfield AH, Goldsmith DP, Benach JL, et al.**
Childhood Lyme arthritis: experience in an endemic area.
J Pediatr 1986;109:753–8.

[300] **Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ.**
Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease.
J Infect Dis 1987;155:1322–5.

[301] **Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ.**
Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin.
Lancet 1988;1:1191–4.

[302] **Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al.**
Treatment of Lyme arthritis.
Arthritis Rheum 1994;37:878–88.

[303] **Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B.**
Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis.
Neurology 1994;44:1203–7.

[304] **Dotevall L, Hagberg L.**
Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis.
Clin Infect Dis 1999;28:569–74.

[305] **Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G.**
Serological follow-up after treatment of Borrelia arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans.
Scand J Infect Dis 1994;26: 339–47.

[306] **Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B.**
Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans.
Infection 1996;24:85–7.

[307] **Smith M, Gettinby G, Granstrom M, Gray JS, Guy EC, Revie C, et al.**
The European Union Concerted Action World Wide Web site for Lyme borreliosis.
Zentralbl Bakteriol 1998;287(3):266–9.

[308] **Pavia CS.**
Current and novel therapies for Lyme disease.
Expert Opin Investig Drugs 2003;12(6):1003–16.

[309] **Pavia CS.**
The Lyme disease controversies continue.
Expert Opin Investig Drugs 2003;12(10):1615–20.

[310] **Donta ST.**
Tetracycline therapy for chronic Lyme disease.
Clin Infect Dis 1997;25(Suppl 1):S52–6.

[311] **Donta ST.**
Macrolide therapy of chronic Lyme Disease.
Med Sci Monit 2003;9(11):PI136–PI142.

[312] **Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al.**
Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease.
N Engl J Med 2001;345 (2):85–92.

[313] **Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al.**
Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial.
Neurology 2003;60(12):1923–30.

[314] **Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al.**
Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help?
Neurology 2003;60(12):1916–22.

[315] Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al.
Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease.
J Infect Dis 1995;171(2):356–61.

[316] Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM.
Death from inappropriate therapy for Lyme disease.
Clin Infect Dis 2000;31(4): 1107–9.

[317] Bentas W, Karch H, Huppertz HI.
Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy.
J Rheumatol 2000;27(8):2025–30.

[318] Pfister HW, Einhäupl KM, Franz P, Garner C.
Corticosteroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial.
Ann N Y Acad Sci 1988;539:485–7.

[319] Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, et al.
Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease.
Ann Intern Med 1980;93(1):8–16.

[320] Flach AJ, Lavoie PE.
Episcleritis, conjunctivitis, and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease.
Ophthalmology 1990;97(8):973–5.

[321] Krist D, Wenkel H.
Posterior scleritis associated with Borrelia burgdorferi (Lyme disease) infection.
Ophthalmology 2002;109(1):143–5.

[322] Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC.
Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy.
Arthritis Rheum 1991;34(8):1056–60.

[323] **McLaughlin TP, Zemel L, Fisher RL, Gossling HR.**
Chronic arthritis of the knee in Lyme disease. Review of the literature and report of two cases treated by synovectomy.
J Bone Joint Surg Am 1986;68(7):1057– 61.

[324] **Sigal LH.**
Current recommendations for the treatment of Lyme disease.
Drugs 1992;43(5):683–99.

[325] **Hunfeld KP, Ruzic-Sabljic E, Norris DE, Kraiczy P, Strle F.**
In vitro susceptibility testing of Borrelia burgdorferi sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy.
Antimicrob Agents Chemother 2005;49(4):1294–301.

[326] **Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G.**
Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis.
J Clin Microbiol 1994;32(6): 1519–25.

[327] **Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M.**
Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis.
Scand J Infect Dis 2001;33(4):259–62.

[328] **Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R.**
Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis.
Neurology 1998;51(5):1489–91.

[329] **Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J, et al.**
Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study.
Acta Neurol Scand 2002;106(4):205–8.

[330] Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F.
Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study.
Wien Klin Wochenschr 1999;111(22-23):961–3.

[331] Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J.
Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone.
Infection 1996;24(1):98–102.

[332] Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG.
Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G.
J Neurol 1989; 236(8):464–9.

[333] Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H.
5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis.
Scand J Infect Dis 2002;34(6):421–5.

[334] Hassler D, Schnauffer M, Ehrfeld H, Muller E.
Disappearance of specific immune response after successful therapy of chronic Lyme borreliosis.
Int J Med Microbiol 2004;293:161–4.

[335] D. Christmann.
Borréliose de Lyme : quel est le suivi nécessaire après le traitement ?
Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 357–359.

[336] Stafford 3rd KC, Cartter ML, Magnarelli LA, Ertel SH, Mshar PA.
Temporal correlations between tick abundance and prevalence of ticks infected with Borrelia burgdorferi and increasing incidence of Lyme disease.
J Clin Microbiol 1998;36(5):1240–4.

[337] Hayes EB, Piesman J.
How can we prevent Lyme disease?
N Engl J Med 2003;348(24):2424–30.

[338] Wormser GP.
Prevention of Lyme borreliosis.
Wien Klin Wochenschr 2005;117(11–12):385–91.

[339] Wilson ML.
Reduced abundance of adult Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) following destruction of vegetation.
J Econ Entomol 1986;79(3): 693–6.

[340] Schulze TL, Jordan RA, Hung RW.
Suppression of subadult Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) following removal of leaf litter.
J Med Entomol 1995;32(5):730–3.

[341] Mather TN, Duffy DC, Campbell SR.
An unexpected result from burning vegetation to reduce Lyme disease transmission risks.
J Med Entomol 1993;30(3):642–5.

[342] Stafford 3rd KC, Ward JS, Magnarelli LA.
Impact of controlled burns on the abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 1998;35(4):510–3.

[343] Schulze TL, Taylor GC, Vasvary LM, Simmons W, Jordan RA.
Effectiveness of an aerial application of carbaryl in controlling Ixodes Dammini (Acari: Ixodidae) adults in a high-use recreational area in New Jersey.
J Med Entomol 1992;29(3):544–7.

[344] Schulze TL, Jordan RA, Krivenko AJ.
Effects of barrier application of granular deltamethrin on subadult Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) and non-target forest floor arthropods.
J Econ Entomol 2005;98(3): 976–81.

[345] Schulze TL, Taylor GC, Jordan RA, Bosler EM, Shisler JK.
Effectiveness of selected granular acaricide formulations in suppressing populations of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae): short-term control of nymphs and larvae.
J Med Entomol 1991;28(5):624–9.

[346] Curran KL, Fish D, Piesman J.
Reduction of nymphal Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) in a residential suburban landscape by area application of insecticides.
J Med Entomol 1993;30(1):107–13.

[347] Stafford 3rd KC.
Effectiveness of carbaryl applications for the control of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) nymphs in an endemic residential area.
J Med Entomol 1991;28(1):32–6.

[348] Uspensky I, Ioffe-Uspensky I.
Potential risk of pathogen transmission by acaricide-poisoned ticks.
Int J Med Microbiol 2006;296(Suppl. 1): 217–24.

[349] Panella NA, Karchesy J, Maupin GO, Malan JC, Piesman J.
Susceptibility of immature Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) to plant-derived acaricides.
J Med Entomol 1997;34(3):340–5.

[350] Panella NA, Dolan MC, Karchesy JJ, Xiong Y, Peralta-Cruz J, Khasawneh M, et al.
Use of novel compounds for pest control: insecticidal and acaricidal activity of essential oil components from heartwood of Alaska yellow cedar.
J Med Entomol 2005;42(3):352–8.

[351] Stafford 3rd KC, Denicola AJ, Magnarelli LA.
Presence of Ixodiphagus hookeri (Hymenoptera: Encyrtidae) in two Connecticut populations of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 1996;33(1):183–8.

[352] Zhioua E, Lebrun RA, Ginsberg HS, Aeschlimann A.
Pathogenicity of Steinernema carpocapsae and S. glaseri (Nematoda: Steinernematidae) to Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 1995;32(6): 900–5.

[353] Hornbostel VL, Ostfeld RS, Zhioua E, Benjamin MA.
Sublethal effects of Metarhizium anisopliae (Deuteromycetes) on engorged larval, nymphal, and adult Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 2004;41(5):922–9.

[354] Knipling EF, Steelman CD.
Feasibility of controlling Ixodes scapularis ticks (Acari: Ixodidae), the vector of Lyme disease, by parasitoid augmentation.
J Med Entomol 2000;37(5):645–52.

[355] Daniels TJ, Fish D, Schwartz I.
Reduced abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) and Lyme disease risk by deer exclusion.
J Med Entomol 1993;30(6):1043–9.

[356] Daniels TJ, Fish D.
Effect of deer exclusion on the abundance of immature Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) parasitizing small and mediumsized mammals.
J Med Entomol 1995;32(1):5–11.

[357] Deblinger RD, Wilson ML, Rimmer DW, Spielman A.
Reduced abundance of immature Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) following incremental removal of deer.
J Med Entomol 1993;30(1):144–50.

[358] Stafford 3rd KC.
Reduced abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) with exclusion of deer by electric fencing.
J Med Entomol 1993; 30(6):986–96.

[359] **Wilson ML, Telford 3rd SR, Piesman J, Spielman A.**
Reduced abundance of immature Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) following elimination of deer.
J Med Entomol 1988;25(4):224–8.

[360] **Rand PW, Lubelczyk C, Holman MS, Lacombe EH, Smith Jr. RP.**
Abundance of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme Disease.
J Med Entomol 2004;41(4):779–84.

[361] **Stafford 3rd KC.**
Third-year evaluation of host-targeted permethrin for the control of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) in southeastern Connecticut.
J Med Entomol 1992;29(4):717–20.

[362] **Mejlon HA, Jaenson TG, Mather TN.**
Evaluation of host-targeted applications of permethrin for control of Borrelia-infected Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae).
Med Vet Entomol 1995;9(2):207–10.

[363] **Rand PW, Lacombe EH, Holman MS, Lubelczyk C, Smith Jr. RP.**
Attempt to control ticks (Acari: Ixodidae) on deer on an isolated island using ivermectin-treated corn.
J Med Entomol 2000;37(1):126–33.

[364] **Deblinger RD, Rimmer DW.**
Efficacy of a permethrin-based acaricide to reduce the abundance of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 1991;28(5):708–11.

[365] **Stafford 3rd KC.**
Effectiveness of host-targeted permethrin in the control of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae).
J Med Entomol 1991;28 (5):611–7.

[366] Daniels TJ, Fish D, Falco RC.
Evaluation of host-targeted acaricide for reducing risk of Lyme disease in southern New York state.
J Med Entomol 1991;28(4):537–43.

[367] Leprince DJ, Lane RS.
Evaluation of permethrin-impregnated cotton balls as potential nesting material to control ectoparasites of woodrats in California.
J Med Entomol 1996;33(3):355–60.

[368] Solberg VB, Miller JA, Hadfield T, Burge R, Schech JM, Pound JM.
Control of Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) with topical selfapplication of permethrin by white-tailed deer inhabiting NASA, Beltsville, Maryland.
J Vector Ecol 2003;28(1):117–34.

[369] Tsao JI, Wootton JT, Bunikis J, Luna MG, Fish D, Barbour AG.
An ecological approach to preventing human infection: vaccinating wild mouse reservoirs intervenes in the Lyme disease cycle.
Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(52):18159–64.

[370] Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, et al.
Longitudinal evaluation of an educational intervention for preventing tick bites in an area with endemic Lyme disease in Baltimore County, Maryland.
Am J Epidemiol 2003;157:1039–51.

[371] Dautel H.
Test systems for tick repellents.
Int J Med Microbial 2003;293 Suppl 37:182–8.

[372] Fradin MS, Day JF.
Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites.
N Engl J Med 2002;347:13–8.

[373] Combemale P.
Repellents.
Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion, 2001.

[374] Ho-Pun-Cheung T, Lamarque D, Josse R, et al.
Effet protecteur de vêtements imprégnés de perméthrine vis-à-vis de D. reticulatus et D. marginatus dans un biotope ouvert du centre-ouest de la France.
Bull Soc Pathol Exot 1999;92:337–340.

[375] BEH 23–24 (13 juin 2006).
Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. 153–76.

[376] de Silva AM, Telford 3rd SR, Brunet LR, Barthold SW, Fikrig E.
Borrelia burgdorferi OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine.
J Exp Med 1996;183(1):271–5.

[377] Golde WT, Piesman J, Dolan MC, Kramer M, Hauser P, Lobet Y, et al.
Reactivity with a specific epitope of outer surface protein A predicts protection from infection with the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi.
Infect Immun 1997;65(3):882–9.

[378] Fikrig E, Telford 3rd SR, Barthold SW, Kantor FS, Spielman A, Flavell RA.
Elimination of Borrelia burgdorferi from vector ticks feeding on OspA-immunized mice.
Proc Natl Acad Sci USA 1992;89(12): 5418–21.

[379] Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R, et al.
A vaccine consisting of recombinant Borrelia burgdorferi outersurface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium.
N Engl J Med 1998;339(4):216–22.

[380] **Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al.**
Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group.
N Engl J Med 1998;339(4):209–15.

[381] **Gomes-Solecki MJ, Wormser GP, Schriefer M, Neuman G, Hannafey L, Glass JD, et al.**
Recombinant assay for serodiagnosis of Lyme disease regardless of OspA vaccination status.
J Clin Microbiol 2002; 40(1):193–7.

[382] **Fawcett PT, Rose CD, Budd SM, Gibney KM.**
Effect of immunization with recombinant OspA on serologic tests for Lyme borreliosis.
Clin Diagn Lab Immunol 2001;8(1):79–84.

[383] **Feder Jr. HM.**
Lyme disease vaccine: good for dogs, adults, and children?
Pediatrics 2000;105(6):1333–4.

[384] **Hayes EB, Dennis DT.**
Immunization against Lyme disease.
N Engl J Med 1998;339(22):1637.

[385] **Luger S.**
Immunization against Lyme disease.
N Engl J Med 1998;339 (22):1637–8.

[386] **Anderson JR.**
Immunization against Lyme disease.
N Engl J Med 1998; 339(22):1638–9.

[387] **Sigal LH.**
Lyme disease and the Lyme disease vaccines.
Bull Rheum Dis 1999;48(4):1–4.

[388] **Sigal LH.**
Borrelia burgdorferi outer surface protein A vaccine: importance, role, and value.
J Pediatr 1999;135(5):539–41.

[389] **Rahn DW.**
Lyme vaccine: issues and controversies.
Infect Dis Clin North Am 2001;15(1):171–87.

[390] **Hanson MS, Edelman R.**
Progress and controversy surrounding vaccines against Lyme disease.
Expert Rev Vaccines 2003;2(5):683–703.

[391] **Onrust SV, Goa KL.**
Adjuvanted Lyme disease vaccine: a review of its use in the management of Lyme disease.
Drugs 2000;59(2):281–99.

[392] **Hsia EC, Chung JB, Schwartz JS, Albert DA.**
Cost-effectiveness analysis of the Lyme disease vaccine.
Arthritis Rheum 2002;46(6):1651–60.

[393] **Shadick NA, Liang MH, Phillips CB, Fossel K, Kuntz KM.**
The costeffectiveness of vaccination against Lyme disease.
Arch Intern Med 2001;161(4):554–61.

[394] **Maes E, Lecomte P, Ray N.**
A cost-of-illness study of Lyme disease in the United States.
Clin Ther 1998;20(5):993–1008.

[395] **Meltzer MI, Dennis DT, Orloski KA.**
The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease.
Emerg Infect Dis 1999;5(3):321–8.

[396] **Derdakova M, Lencakova D.**
Association of genetic variability within the Borrelia burgdorferi sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe.
Ann Agric Environ Med 2005;12(2):165–72.

[397] **Lovrich SD, Callister SM, Lim LC, DuChateau BK, Schell RF.**
Seroprotective groups of Lyme borreliosis spirochetes from North America and Europe.
J Infect Dis 1994;170(1):115–21.

[398] **Mathiesen DA, Oliver Jr. JH, Kolbert CP, Tullson ED, Johnson BJ, Campbell GL, et al.**
Genetic heterogeneity of Borrelia burgdorferi in the United States.
J Infect Dis 1997;175(1):98–107.

[399] **Wilske B, Barbour AG, Bergstrom S, Burman N, Restrepo BI, Rosa PA, et al.**
Antigenic variation and strain heterogeneity in Borrelia spp.
Res Microbiol 1992;143(6):583–96.

[400] **Ohnishi J, Piesman J, de Silva AM.**
Antigenic and genetic heterogeneity of Borrelia burgdorferi populations transmitted by ticks.
Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(2):670–5.

[401] **Wormser GP.**
Vaccination as a modality to prevent Lyme disease. A status report.
Infect Dis Clin North Am 1999;13(1):135–48.

[402] **Perez-Eid C, Pichon B, Zhioua E, Tremel N, Villeret R, Deruaz D, et al.**
Lyme borreliosis, emergent disease linked with the environment.
Bull Acad Natl Med 1998;182(2):267–80.

[403] **Ginsberg HS.**
Transmission risk of Lyme disease and implications for tick management.
Am J Epidemiol 1993;138(1):65–73.

[404] **Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernede-Bauduin C, Baranton G, Perez-Eid C, et al.**
Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasmataceae members in Ixodes ricinus ticks in Alsace, a focus of Lyme borreliosis endemicity in France.
Appl Environ Microbiol 2006;72(4): 3074–8.

[405] Halos L, Jamal T, Maillard R, Beugnet F, Le Menach A, Boulouis HJ, et al.
Evidence of Bartonella sp. in questing adult and nymphal Ixodes ricinus ticks from France and co-infection with Borrelia burgdorferi sensu lato and Babesia sp.
Vet Res 2005;36(1):79–87.

[406] Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Avsic-Zupanc T, Strle F.
Double infection with tick borne encephalitis virus and Borrelia burgdorferi sensu lato.
Wien Klin Wochenschr 2002;114 (13–14):620–2.

[407] Lathrop SL, Ball R, Haber P, Mootrey GT, Braun MM, Shadomy SV, et al.
Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998–July 2000.
Vaccine 2002;20(11–12):1603–8.

[408] Brown EL, Kim JH, Reisenbichler ES, Hook M.
Multicomponent Lyme vaccine: three is not a crowd.
Vaccine 2005;23(28):3687–96.

[409] Falco RC, Fish D, Piesman J.
Duration of tick bites in a Lyme disease-endemic area.
Am J Epidemiol 1996;143:187–92.

[410] Schwartz BS, Goldstein MD.
Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods.
Am J Epidemiol 1990;131:877–85.

[411] Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R.
Risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato for a host in relation To the duration of nymphal Ixodes ricinus feeding and the method of tick removal.
Zentralbl Bakteriol 1998;287:41–52.

[412] **Crippa M, Rais O, Gern L.**
Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of Borrelia burgdorferi sensu stricto and Borrelia afzelii in Ixodes ricinus ticks.
Vector Borne Zoonotic Dis 2002;2:3–9.

[413] **Peavey CA, Lane RS.**
Comparison of infectivities of six tick-derived isolates of Borrelia burgdorferi for rodents and ticks.
J Clin Microbiol 1996; 34:71–75.

[414] **McKiernan FE, Melsi JW.**
Letter.
N Engl J Med 1993;328:137–8.

[415] **Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al.**
A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites.
N Engl J Med 1992;327:1769–73.

[416] **Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvitina HG, Gorban LY.**
Prevention of borreliosis in persons bitten infected ticks.
Infection 1996;24:187–9.

[417] **Nadelman RB, Wormser GP.**
Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease (letter).
N Engl J Med 2001;345:1349.

[418] **Feder HM, Gerber MA, Krause PJ, Ryan R, Shapiro E.**
Early Lyme disease: a flu-like illness without. Erythema migrans.
Pediatrics 1993;91:456–9.

[419] **Gardner T.**
Lyme disease. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant.
Philadelphia: WB Saunders;1995:447–528.

[420] Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Stade JD, Broome CV.
Lyme disease during pregnancy.
JAMA 1986;255:3394–96.

[421] Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT.
Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi.
Ann Intern Med 1985;103:67–9.

[422] Gerber MA, Zalneraitis EL.
Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy.
Pediatr Neurol 1994;11:41–3.

[423] Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P.
Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients.
Am J Obstet Gynecol 1993:367–74.

[424] Maraspin V, Cimpeman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-rigler D, Strle F.
Treatment of Erythema migrans in pregnancy.
Clin Infect Dis 1996;22: 788–93.

[425] Williams CL, Strobinot B, Weinstein A, Spierling P, Medici F.
Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosuvey in endemic and control areas.
Paediatr Perinat Epidemiol 1995;9:320–30.

[426] Strobino B, Abid S, Gewitz M.
Maternal Lyme disease and congenital heart disease: a case-control study in an endemic area.
Am J Obstet Gynecol 1999;711–6.

[427] Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F.
Erythema migrans in pregnancy.
Wein Klein Wochenschr 1999;111:933–40.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2013 أطروحة رقم: 140

مرض لايم:
تعدد الأشكال هائل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....

من طرف

الآنسة: سهام لمسانس
المزدادة في 19 ماي 1987 بخريبكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: لايم – بوريليا برغدورفيرية – إكسدس - الحمامى الهامشية – داء بوريلي عصبي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: ميمون الزهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة	رئيس
السيدة: سكينة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة	مشرف
السيدة: فاطمة جابوريك أستاذة في طب الأطفال	أعضاء
السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الإحيائية	
السيدة: نزهة مسعودي أستاذة في علم الدم البيولوجي	