

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 395

BORRELIOSE DE LYME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Soufiane MOUKTABIS

Né le 11 Juin 1990

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Lyme – *Borrelia burgdorferi* – *Ixodes* – Erythème migrant.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mr. A. LAATIRISS

Professeur de Pharmacie Galénique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٣١



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

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 : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation



Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

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 chères parents

Brahim et Fatima

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes très chers frères,

Youssef et Zakaria

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde
reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour
éternel.*

A ma chère Sarah,

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté tu es et restera toujours ma source d'inspiration. Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements; Merci pour tout.

A mes amis

Aziz, Mehdi, Achraf, Marouane, Amine.

A mes amis et collègues

*Amine, Yahya, Khalid, Ayoub, Rêda, Mouhamed, Saloua, Najoua
Houda.*

Aux internes de CHP H2

*Khadija, Sara, Fatimazaharae, Siham, Ichrak, Ismail, Mouhamed,
Samir, Sfax et Psycho.*

A tous ceux que j'ai omis de citer.

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons
passé ensemble.*

J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.

A mes tantes, mes oncles,

A mes cousins mes cousines

*A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments
d'amour.*

*Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre
grande famille.*



Remerciements

*A mon Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur M, ZOUHDI
Professeur de Microbiologie*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaines.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie*

C'est un grand honneur de nous confier ce travail, nous vous remercions

d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Nous espérons avoir mérité votre confiance.

Veillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et

les plus reconnaissants.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur S. EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre
accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur M. CHADLI
Professeur de Microbiologie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions ce grand honneur que vous nous faites. Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute vénération.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A.LAATIRISS
Professeur de Pharmacie Galénique

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de nous juger.*

*Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en s'intéressant
à ce travail.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre estime et notre sincère
reconnaissance.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

ACA	: Acrodermatite Chronique Atrophiante
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
BSK	: Barbour Stoenner Kelly
CDC	: Center for Disease Control
CRASPs	: Complement regulator- Acquiring Surface Proteins
DbpA/B	: Decorin binding Protein A/B
Dps	: DNA-binding proteins from starved cells
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EM	: Erythème migrant
EU	: Europe
HCG	: Gonadotrophine chorionique humaine
I	: <i>Ixodes</i>
IFI	: Immunofluorescence indirecte
Ig	: Immuno globuline
KDa	: Kilo Dalton
LCR	: Liquide cephalo rachidien
Lmp	: Surface-located membrane protein1
LPS	: Lipopolysaccharide

OMPs : Outer membrane proteins

Osp : Outer Surface Protein

PCR : Polymérisation-Chain-Réaction

s.l. : *Sensu lato*

s.s. : *Sensu stricto*

Salp : SsgA like protein

SNC : Système nerveux centrale

SPL : Syndrome post-Lyme

SPLIF : Société de pathologie infectieuse de langue française.

TROSPA : Tick Receptor for OspA

USA : United state of america

VlsE : Variable major protein-like sequence

Liste des figures

Figure 1: Dr. Willy Burgdorfer	6
Figure 2: Classification des <i>Borrelia</i> au sein de la classe des spirochètes	8
Figure 3: Organisation structurale de <i>Borrelia burgdorferi</i>	12
Figure 4: Forme spiralée de <i>Borrelia burgdorferi</i>	13
Figure 5: Formes kystiques de <i>Borrelia burgdorferi</i>	13
Figure 6: Forme biofilm de <i>Borrelia burgdorferi</i>	14
Figure 7: Le génome de <i>Borrelia</i> et les produits des plasmides	15
Figure 8: <i>Ixodes scapularis</i> , vecteur de la maladie de Lyme.....	20
Figure 9: Micrographies électroniques à balayage de l'appareil d'alimentation d'une nymphe <i>Ixodes</i>	23
Figure 10: Morphologie interne d'une <i>Ixodes</i> femelle	25
Figure 11: Photo de <i>Ixodes ricinus</i>	28
Figure 12: Distribution géographique de la borréliose de Lyme et de son vecteur	30
Figure 13: Cycle de développement d' <i>ixodes ricinus</i> et des différents hôtes	32
Figure 14: Distribution géographique des espèces du complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	36
Figure 15: Carte présentant le risque de contracter la maladie de Lyme aux États-Unis.....	37
Figure 16: Carte de Distribution européenne de <i>Borrelia burgdorferi</i> en quête de tiques <i>I. ricinus</i>	38
Figure 17: Cycle de transmission de <i>Borrelia</i> de la tique du genre <i>Ixodes</i> à l'hôte vertébré. .	42
Figure 18: Mécanisme d'inactivation du complément à la surface des <i>Borrelia</i>	46
Figure 19: Photo d'Erythema migrans annulaire en région axillaire.	50
Figure 20: Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille.....	51
Figure 21: Acrodermatitis chronica atrophicans du genou, la main et du pied	55
Figure 22: Affiche d'avertissement dans une forêt.	82
Figure 23: Technique de retrait d'une tique.....	86

Liste des tableaux

Tableau I: Espèces de <i>Borrelia</i> appartenant au complexe <i>B burgdorferi</i> sl : Distribution géographique, principaux vecteurs et réservoirs.....	10
Tableau II: Différents exemples d'agents pathogènes de type parasitaire, viral et bactérien transmissibles par la tique du genre <i>Ixodes</i>	22
Tableau III: Interprétation récapulative	65
Tableau IV: Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques:.....	68
Tableau V: Recommandations de traitement de la phase primaire de la borréliose de Lyme (traitement per os).	79
Tableau VI: Recommandations de traitement pour les phases secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme.	80



Sommaire

Introduction	1
I. Historique	4
II. Epidémiologie	7
1. Agent pathogène.....	8
1.1. Taxonomie et classification	8
1.2. Morphologie.....	11
1.3. Différentes formes de la bactérie.....	13
1.4. Génome/matériel génétique	14
1.5. Caractéristiques antigéniques.....	16
1.5.1. Lipoprotéines de surface	16
1.5.2. Protéines d'adhésion au sein de l'hôte vertébré	17
1.5.3. Protéines de l'échappement immunitaire	17
1.5.4. Protéines de surface transmembranaires	17
1.6. Caractéristiques culturaux.....	18
2. Vecteurs	20
2.1. Taxonomie et classification	21
2.2. Morphologie.....	22
2.3. Cycle de développement <i>d'Ixodes</i>	25
2.4. Activité saisonnière des <i>Ixodes</i>	28
2.5. Distribution géographique de la tique	29
3. Réservoir	30
3.1. Animaux sauvages.....	30
3.2. Animaux domestiques	31
3.3. Homme : est un hôte accidentel.	32
4. Modes de transmission.....	32
4.1. Transmission par les tiques dures.....	33
4.2. Transmission par les insectes.....	33
4.3. Transmission par voie materno-fœtale et lors de l'accouchement.....	34
4.4. Transmission par le lait maternel	34
4.5. Transmission par voie sexuelle	35

4.6. Transmission via les produits sanguins labiles	35
5. Répartition géographique.....	35
5.1. Au niveau mondial	36
5.2. En Amérique du Nord.....	36
5.3. En Europe.....	38
5.4. En Asie.....	38
5.5. Situation de la borréliose de Lyme au Maghreb	39
III. Physiopathologie.....	40
1. Interférence <i>Borrelia</i> – <i>Ixodes</i> : adaptations moléculaires	41
1.1. Acquisition du spirochète par la larve <i>Ixodes</i>	41
1.2. Survie trans-stadiale et persistance du spirochète dans la tique.....	42
1.3. Passage des spirochètes du tube digestif aux glandes salivaires de la tique.....	43
2. Interférence <i>Borrelia</i> – Hôte vertébré.....	44
2.1. Transmission assistée par la salive de la tique.....	44
2.2. Mécanismes d'échappement de <i>Borrelia</i> à la réponse immunitaire.....	46
IV. Aspects clinique	48
1. Forme typique.....	49
1.1. Phase primaire ou Borréliose de Lyme précoce localisée	49
1.2. Phase secondaire ou Borréliose de Lyme précoce disséminée	51
1.3. Phase tertiaire ou Borréliose de Lyme tardive	54
2. Syndrome post-Lyme ou Post treatment Lyme disease syndrome	56
3. Forme chronique ou maladie de Lyme chronique.....	57
V. Diagnostic Biologique	58
1. Méthodes non spécifiques	60
1.1. Analyses sanguines	60
1.2. Histologie	60
2. Diagnostic bactériologique directe.....	60
2.1. Examen microscopique.....	60
2.2. Culture.....	61
2.3. Détection du génome de la bactérie.....	62

3. Diagnostic bactériologique indirecte : la sérologie.....	63
3.1. Dépistage immuno-enzymatiques : ELISA	63
3.1.1. Cinétique classique d'apparition des anticorps.....	64
3.1.2. Règles à ne pas oublier sur les tests ELISA.....	64
3.1.3. Index d'anticorps intra thécal	65
3.1.4. Test immuno-chromatographique.....	66
3.2. Technique qualitative : Western-Blot.....	66
4. Stratégie diagnostique	67
VI.Traitement	69
1. Objectifs du traitement.....	70
2. Moyens.....	70
2.1. Traitement de la phase primaire.....	72
2.2. Traitement de la phase secondaire.....	73
2.3. Traitement de la phase tertiaire	75
2.4. Cas particuliers.....	75
2.5. Suivi post thérapeutique.....	77
VII.Prévention	81
1. Prévention primaire.....	82
1.1. Communication et mesures vestimentaires	82
1.2. Répulsifs.....	83
2. Prévention secondaire	85
2.1. Recherche de la tique	85
2.2. Retrait de la tique	86
2.3. Antibioprophylaxie	87
2.4. Vaccination	89
Conclusion	90
Résumés	92
Bibliographie et Webographie	96



Introduction

Tout commence par une promenade en forêt... Cachée dans les herbes, la tique guette sa proie. La proie, c'est vous ! En mordant, le parasite peut transmettre une redoutable bactérie responsable de la maladie de Lyme. Le début du cauchemar pour des milliers de malades infectés dans le monde sans le savoir !!

La maladie de Lyme, ou « borréliose de Lyme », est une maladie bactérienne qui touche l'être humain et de nombreux animaux. C'est l'anthropozoonose la plus fréquente de l'hémisphère nord. Elle est due à des spirochètes du genre *Borrelia*, transmis par pique de tique du genre *Ixodes*. La maladie est caractérisée par une grande diversité (génétique, épidémiologique, clinique et diagnostique) car multiviscérale (pouvant affecter divers organes) et multisystémique, pouvant toucher divers systèmes.

Les moyens diagnostiques actuellement mis en œuvre permettent rarement de différencier le portage à la suite d'une infection ancienne, de la maladie à proprement parler. Les enquêtes sérologiques permettent seulement de déterminer si l'homme ou l'animal a été porteur de la bactérie au cours de sa vie mais ne caractérisent pas une infection active.

La lutte contre la borréliose de Lyme se heurte à différents problèmes, d'abord il est difficile de déterminer si le portage de *Borrelia* est à l'origine des signes cliniques observés ; d'autre part, l'antibiothérapie est souvent difficile à mettre en place car le germe possède des mécanismes d'échappement qui rendent le traitement long et souvent coûteux.

Les maladies transmises par les tiques ont longtemps été, pour le grand public, dans l'ombre des maladies transmises par les insectes telles que le paludisme ou la dengue. Elles gagnent pourtant une importance significative, du fait de leur circulation dans l'hémisphère nord, notamment pour la maladie de

Lyme, et parce qu'elles constituent une problématique tant médicale que vétérinaire.

Dans le contexte actuel de changement climatique couplé à des mutations écologiques et agricoles profondes, la dynamique de ces agents pathogènes montre des signes de transformation.

Pour comprendre puis prédire cette dynamique à l'origine des épidémies humaines, nous devons avoir une connaissance précise de leur écologie et de leur cycle de développement et de transmission.

Ils survivent dans la nature selon des cycles enzootiques faisant intervenir des réservoirs animaux, l'homme constituant le plus souvent un hôte accidentel. Sans cette clef, notre capacité à se préparer, réagir et réduire les effets de ces pathogènes est entravée. Le point de vue écologique, au sens scientifique du terme, permet d'éclairer la dynamique complexe d'une maladie infectieuse et d'identifier les points faibles à exploiter dans la rupture d'un cycle de transmission, au service de la santé publique.

L'objectif de notre travail est de décrire l'épidémiologie, les manifestations cliniques, les moyens de diagnostic biologique et la prise en charge thérapeutique et préventive de la maladie.



I. Historique

L'histoire de la borréliose de Lyme commence en Europe au 19ème siècle pour se poursuivre aux Etats-Unis. Les borrélioses existent sans doute depuis longtemps. En effet, Otzi, la plus ancienne momie européenne, âgée de 5300 ans et découverte en 1991 dans les Alpes de l'Ötztal, entre l'Autriche et l'Italie par des randonneurs, portait dans ses os de l'ADN de la bactérie.

Alfred Buchwald décrit, en 1883, l'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer. Il ne la rapporte pas encore à une morsure de tique.

En 1907, les *Spirillum* sont renommés *Borrelia*, en hommage au Dr Borrel, médecin chercheur français qui avait effectué d'importants travaux sur les spirochètes et leur diversité à l'Institut Pasteur.

En 1910 en Suède, Afzelius décrit et nomme l'«érythème chronique migrant», lésion dermatologique en forme d'anneau, suivant parfois une morsure de tique *Ixodes* ; il sera renommé «érythème migrant» (EM) en 1990 par Bernard Berger.

En 1911 est décrit le lymphocytome cutané bénin. Ces syndromes sont alors considérés comme 3 maladies distinctes.

En 1955, Binder démontrait le caractère infectieux en reproduisant la maladie chez des volontaires. Les médecins confirmèrent cela en traitant avec succès les cas par des antibiotiques (pénicillines). Une bactérie spirochète fut soupçonnée car les sérums des malades réagissaient en présence de tréponèmes.

En 1965, des épidémiologistes de l'université de Yale, alertés par des mères de la ville de Lyme, Connecticut, USA, enquêtent et observent une situation atypique: la prévalence d'oligoarthrite était dans cette commune cent fois plus

élevée que celle de l'arthrite rhumatoïde juvénile aux États-Unis; de plus les nouveaux cas étaient plus nombreux en été, et nettement répartis en foyers géographiques [1].

Le Dr Alan Steere, rhumatologue et épidémiologiste, est envoyé par le Center for Disease Control (CDC) pour étudier ce nombre insolite de cas (51 patients) de rougeurs et d'arthrites chez ces enfants de Lyme. Sur ces 51 cas, treize patients se souvenaient avoir été mordus par une tique dans les quatre mois précédant l'oligoarthrite, avec un érythème au niveau de la morsure. Steere nomme cette épidémie «arthrite de Lyme»[2].

En 1980, Willy Burgdorfer (Médecin et entomologiste) mit en évidence des spirochètes dans le tube digestif d'une tique (*Ixodes scapularis*). en 1982 après avoir inoculé les spirochètes prélevés dans l'intestin des tiques, Dr. Willy Burgdorfer et son équipe ont montré que ces spirochètes étaient à l'origine de la maladie de Lyme. C'est en son honneur qu'on nomme cette bactérie *Borrelia burgdorferi*. Par la suite, d'autres souches ont été mises en évidence provoquant des symptômes différents.



Figure 1: Dr. Willy Burgdorfer (1925-2014) [3]



II. Epidémiologie

1. Agent pathogène

1.1. Taxonomie et classification

Les Borrélioses sont des affections bactériennes dues à des *Borrelia*, bactéries appartenant au groupe des *spirochaetales* et transmises par les arthropodes.

Les spirochètes, bactéries à Gram négatif, sont divisées en trois familles, toutes placées dans le seul ordre des *Spirochaetales*, lui-même unique ordre de la classe *Spirochaetes* [4].

Parmi les membres importants, il faut citer:

- Les espèces du genre *Leptospira*, agent de la leptospirose.
- Le genre *Borrelia*, avec deux principales formes de borrélioses, les borrélioses tropicales ou fièvres récurrentes, et la borréliose de Lyme.
- L'espèce *Treponema pallidum*, agent de la syphilis.

La parenté antigénique avec les autres spirochètes explique les sérologies faussement positives chez les patients porteurs d'anticorps contre la syphilis et la leptospirose.

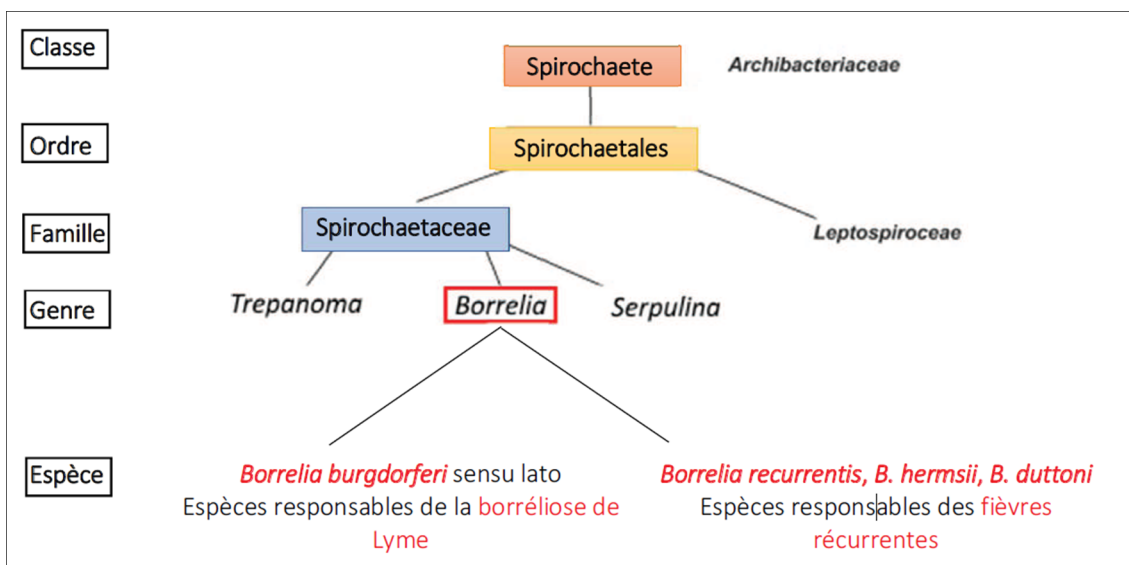


Figure 2: Classification des *Borrelia* au sein de la classe des spirochètes [5].

Il existe un grand nombre d'espèces de *Borrelia* (au moins 21).

Les espèces responsables de la borreliose de Lyme sont regroupées dans le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B burgdorferi sl*).

Parmi les espèces capables d'induire la maladie de Lyme, trois sont majoritaire représentées par [6,7] :

-*B burgdorferi sensu stricto* (*B burgdorferi ss*) : l'espèce présente aux USA qui a défini la maladie de Lyme.

-*B garinii*, *B afzelii*.

-D'autres espèces du même complexe mais moins fréquentes sont aussi capables de provoquer la borreliose de Lyme : *B spielmanii*, *B valaisiana*, *B lusitaniae*, *B bavariensis* et *B bissetii*, *B kurtenbachii*.

Tableau I: Espèces de *Borrelia* appartenant au complexe *B burgdorferi* *sl* : Distribution géographique, principaux vecteurs et réservoirs.

Espèces	Vecteurs	Réservoirs	Distribution géographique
<i>B.afzelli</i>	<i>I.ricinus</i> , <i>I.persulcatus</i> <i>I.hexagonus</i>	petits mammifères	Eu, Asie
<i>B.americana</i>	<i>I.pacificus</i> , <i>I.minor</i>	petits mammifères, oiseaux	USA cote ouest
<i>B.andersonii</i>	<i>I.scapularis</i> , <i>I.dentatus</i>	Petits mammifères, lagomorphes	USA cote est
<i>B.bavariensis</i>	<i>I.scapularis</i>	petits mammifères	Eu centrale
<i>B.bissetti</i>	<i>I.ricinus</i> , <i>I.scapularis</i> , <i>I.spinipalpis</i> , <i>I.minor</i> , <i>I.affinis</i> , <i>I.persulcatus</i>	petits mammifères, oiseaux	Eu centrale, USA
<i>B.burgdorferi</i> <i>ss</i>	<i>I.angustus</i> , <i>I.ricinus</i> , <i>I.scapularis</i> , <i>I.pacificus</i>	petits mammifères, oiseaux	Eu, USA
<i>b.californiensis</i>	<i>I.pacificus</i> , <i>I.jellisoni</i> , <i>I.spinipalpis</i>	petits mammifères	USA cote ouest
<i>B.carolinensis</i>	<i>I.pacificus</i> , <i>I.minor</i>	petits mammifères	Usa cote ouest, Eu
<i>B.filandensis</i>	<i>I.ricinus</i>	petits mammifères	Finlande
<i>B.garnii</i>	<i>I.ricinus</i> , <i>I.persulcatus</i> , <i>I.uriae</i>	petits mammifères, oiseaux	Eu, Asie
<i>B.japonica</i>	<i>I.ovatus</i>	petits mammifères	Japon
<i>B.kurtenbachi</i>	<i>I.scapularis</i>	petits mammifères	USA cote est
<i>B.lusitane</i>	<i>I.ricinus</i>	Lézard	Med(Afrique du nord+++)
<i>B.sinica</i>	<i>I.ovatus</i>	petits mammifères	Chine Népal
<i>B.spielmanii</i>	<i>I.ricinus</i>	petits mammifères	Eu centrale
<i>B.tanukii</i>	<i>I.tanuki</i>	petits mammifères	Japon, Népal
<i>B.turdi</i>	<i>I.turdus</i>	Oiseaux	Japon
<i>B.valaisiana</i>	<i>I.ricinus</i> , <i>I.granulatus</i> , <i>I.nippensis</i> , <i>I.columnae</i>	Oiseaux	Eu, Asie
<i>B.yangtze</i>	<i>I.granulatus</i>	petits mammifères	Chine

En Gras, les espèces pathogènes pour L'Homme.

1.2. Morphologie

Comme les autres spirochètes d'intérêt médical, les bactéries du genre *Borrelia* observées en microscopie optique à fond noir (ou en contraste de phase) présentent une morphologie hélicoïdale et une mobilité caractéristique.

D'une longueur de 20 μ m à 30 μ m et une largeur de 0.2 μ m à 0.3 μ m [8].

Les bactéries du genre *Borrelia* se caractérisent par une ultrastructure particulière qui se compose, de l'intérieur vers l'extérieur, par [9-11] :

- Cylindre protoplasmique, correspondant au corps cellulaire délimité par la membrane cytoplasmique et un peptidoglycane très mince sur sa face externe, lui conférant sa rigidité. Le cytoplasme contient l'appareil nucléaire et les plasmides. Il est dépourvu de microtubules.

-Espace périplasmique, contenu entre la membrane externe et le cylindre protoplasmique, cet espace renferme des endoflagelles (associés à une protéine, la flagelline).

-Flagelles : ils constituent l'appareil locomoteur de la bactérie. Ils sont implantés à chaque extrémité du corps de la bactérie sur un corpuscule basal et cheminent le long de l'axe cellulaire entre le cylindre protoplasmique et l'enveloppe externe. Entre 7 et 22 flagelles selon les souches et l'origine géographique. Ces flagelles périplasmiques jouent un rôle de cytosquelette responsable de la forme du spirochète et confèrent à ceux-ci une motilité unique leur permettant de se déplacer efficacement dans des milieux très visqueux, comme le tissu conjonctif dans lequel le mouvement d'autres bactéries est réduit ou inhibé.

-Membrane externe, De structure trilamellaire, où sont enchâssés plus d'une centaine de polypeptides et de lipoprotéines. La structure de la paroi des *Borrelia* présente des similitudes avec la paroi des bactéries à Gram négatif, mais elle ne prend pas la coloration de Gram. Une autre différence importante avec les bactéries à Gram négatif est l'absence de lipopolysaccharide. En revanche, la paroi des *Borrelia* comprend de très nombreuses protéines de surface (comme les protéines OspA, OspC, OspE et apparentées, ou les protéines VlsE), dont la diversité et la variabilité d'expression témoignent des importantes capacités d'adaptation de la bactérie à des hôtes et environnements différents [12].

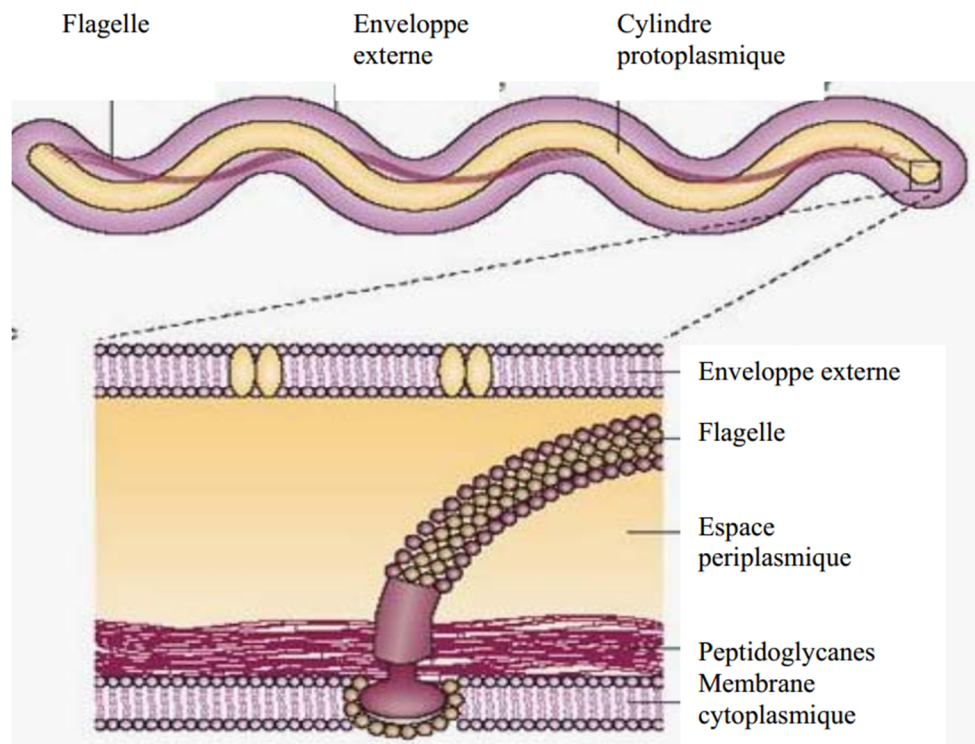


Figure 3: Organisation structurale de *Borrelia burgdorferi* [13].

1.3. Différentes formes de la bactérie

Borrelia peut être présente sous différentes formes dans le corps humain. On peut en décrire quatre :

-Forme caractéristique spiralée : elle possède une paroi et se déplace dans les tissus, parfois le sang. Cette forme a la possibilité de se multiplier.

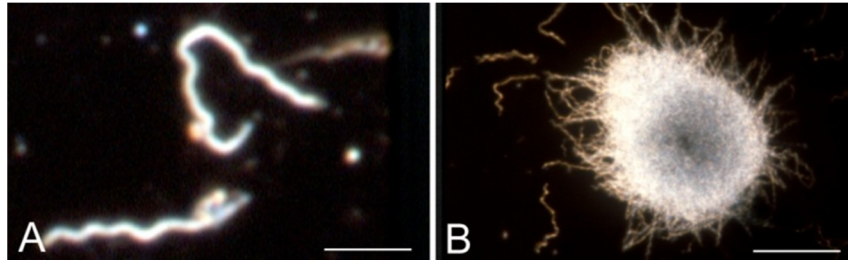


Figure 4: Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi* [14] :

A : isolées, B : en colonies

-Forme kystique : c'est une forme sans paroi. La bactérie est enroulée sur elle-même, parfois à plusieurs. C'est une forme dite dormante. En effet, sous cette forme, la bactérie peut rester en état de veille des mois, voire des années. Cette forme lui permet notamment de résister aux conditions hostiles (en particulier en présence d'antibiotique dans le milieu).

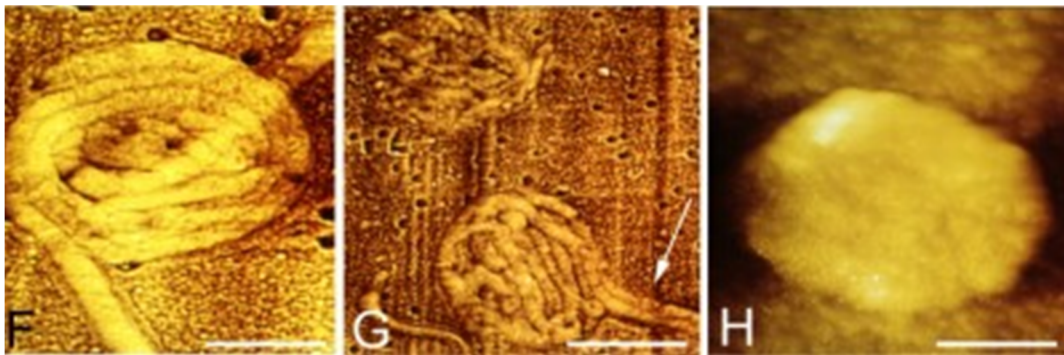


Figure 5: Formes kystiques de *Borrelia burgdorferi* [15].

- Forme intra-cellulaire : classiquement, cette forme est représentative de la bactérie, une fois pénétrée à l'intérieur des cellules de l'hôte.
- Forme biofilm : sont des amas bactériens recouverts de fibrine.

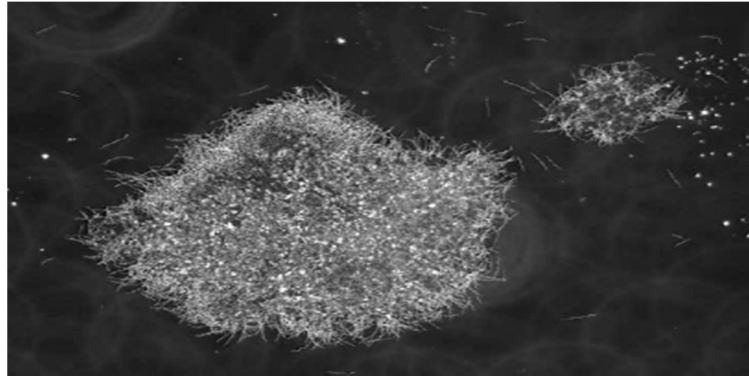


Figure 6: Forme biofilm de *Borrelia burgdorferi* [15].

1.4. Génome/matériel génétique

Le génome de *B burgdorferi* est de petite taille (environ 1,5 Mb). Il est segmenté. En effet, il est composé d'un chromosome linéaire de petite taille (environ 900 kb) et de nombreux plasmides linéaires et circulaires (d'une taille de 5 à 56 kb).

Le matériel génétique est ainsi inhabituel : *Borrelia* possède la singularité de posséder un chromosome et des plasmides linéaires alors que la plupart des bactéries comprennent un chromosome circulaire et ne possèdent pas de matériel génétique linéaire.

On note également que 90% des gènes des plasmides sont spécifiques à *Borrelia*, lui apportant ainsi des fonctions spéciales.

De plus, *Borrelia* possède une quantité inhabituelle d'ADN, beaucoup plus que la majorité des bactéries. Le fait que l'ADN de *Borrelia* soit remarquablement évolué pourrait expliquer son aptitude à infecter des hôtes variés. En effet, *Borrelia burgdorferi* est l'espèce qui possède le plus de plasmides (entre 13 et 21)[16].

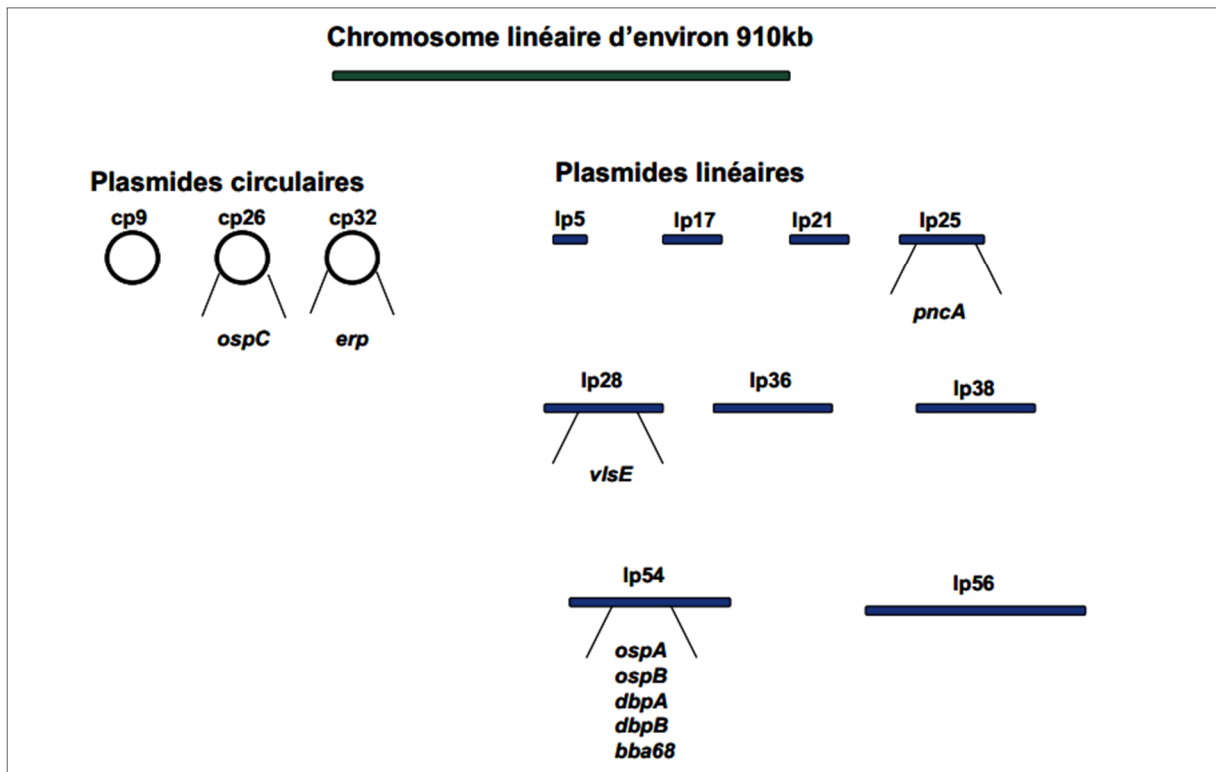


Figure 7: Le génome de *Borrelia* et les produits des plasmides [17].

1.5. Caractéristiques antigéniques

Deux méthodologies ont permis de mettre en évidence les différents antigènes de *Borrelia burgdorferi* - L'utilisation d'anticorps monoclonaux fluorescents a permis de localiser la position des déterminants antigéniques.

L'électrophorèse suivie d'un Western-blot a permis de séparer les protéines et de les caractériser par leur poids moléculaire. Pour *Borrelia burgdorferi*, on peut observer un minimum de 80 polypeptides parmi lesquels certains se révèlent importants sur le plan antigénique [18] :

1.5.1. Lipoprotéines de surface

B burgdorferi présente de nombreuses lipoprotéines de surface (Outer Surface Protein). Ces protéines sont lipo-ancrées à la membrane externe et exprimées différemment en fonction du cycle de vie du parasite, lui permettant de s'adapter aux milieux rencontrés durant sa vie :

.*OspA et OspB* : sont exprimées durant la phase de colonisation permettant la colonisation de l'intestin du vecteur et sont essentielles à la survie des spirochètes, et durant la phase tardive de l'infection de l'hôte mammifère [19].

.*OspC* : impliqué dans la dissémination des spirochètes chez l'hôte mais aussi chez la tique. L'étude de cette protéine est d'une grande utilité pour le diagnostic biologique car les anticorps anti-OspC apparaissent précocement dans la réponse sérologique contre *Borrelia burgdorferi* [20].

.*OspD* : principalement exprimé dans le vecteur, il ne semble toutefois pas être nécessaire pour la survie des spirochètes. La fonction de cette protéine reste actuellement inconnue.

.*OspE et OspF* : exprimées pendant le repas sanguin et lors du passage des spirochètes dans l'hôte, impliquées dans l'évasion du système immunitaire et l'activation du complément de l'hôte [21].

1.5.2. Protéines d'adhésion au sein de l'hôte vertébré

Parmi les protéines de surfaces de *Borrelia*, certaines permettent à la bactérie de se fixer aux cellules afin d'assurer sa dissémination. Les plus étudiées sont DbpA, DbpB et BBK32. Cependant, elles ne sont pas essentielles à la transmission de *Borrelia*, bien que leur présence augmente la virulence de la bactérie [22].

1.5.3. Protéines de l'échappement immunitaire

La plupart des lipoprotéines de surface de *Borrelia* jouent un rôle dans l'adhésion aux cellules de mammifères ou à la dissémination de la bactérie. Un autre rôle important impliquant les lipoprotéines est l'échappement immunitaire.

Ospc est capable de protéger la bactérie en liant la protéine Salp15 de la salive de tique, mais d'autres lipoprotéines sont capables d'inhiber directement des constituants impliqués dans l'immunité de l'hôte vertébré. Parmi celles-ci, on trouve les Complement regulator Acquiring Surface Proteins (CRASPs) capable de lier le facteur H du système du complément, permettant d'inhiber son action délétère vis-à-vis de la bactérie [23].

Une autre protéine spécialisée dans l'échappement immunitaire de *Borrelia*, est la protéine variable major protein-like sequence (VlsE) [24].

1.5.4. Protéines de surface transmembranaires

Les protéines transmembranaires de *Borrelia* (OMPS), contrairement aux Osps, ne possèdent pas de partie lipidique en N-terminal. La faible quantité et immunogénicité des OMPs rend l'étude de celles-ci compliquée [25].

Parmi ces OMPs, P66 est une porine non spécifique de 66 KDa, sur exprimée lors du repas de la tique, est aussi capable de se lier aux cellules de mammifères. Ainsi, elle joue un rôle dans la dissémination de la bactérie [26]. surface-located membrane protein1(Lmp1) impliquée dans la protection vis-à-vis du système immunitaire [27].

1.6. Caractéristiques culturaux

On peut rechercher *B burgdorferi sl* dans la plupart des liquides et des organes cibles (sang, biopsie cutanée, LCR, liquide synovial...) mais du fait du faible taux de bactérie en circulation, les résultats de ces cultures sont souvent négatifs.

Les prélèvements doivent être réalisés de façon stérile et maintenus à 4°C pour être traités ultérieurement ou à -80°C pour le sang s'il y a eu ajout d'un cryoprotecteur.

B burgdorferi est microaérophile. L'énergie est fournie par la fermentation des sucres, notamment le glucose par la voie d'Emden-Meyerhoff. Cela justifie l'utilisation d'acide pyruvique dans les milieux de culture puisqu'il active la glycolyse.

La N-acétyl-glucosamine intervenant dans la composition du peptidoglycane est indispensable aux cultures.

Les lipides sont des facteurs essentiels à la culture comme pour tous les spirochètes. C'est le cas des acides gras saturés et insaturés apportés par l'albumine bovine sérique dans les milieux de culture. Ces acides gras à longue chaîne carbonée sont incorporés sans modification de leur structure.

Borrelia ne possède pas de catalase, ni de peroxydase, mais une superoxyde-dismutase. Ainsi Les *Borrelia* ont des besoins nutritifs complexes, ce qui rend leur culture in vitro délicate. Ces bactéries ne sont jamais retrouvées libres dans le milieu extérieur.

En 1971, Kelly propose un milieu semi-synthétique permettant la croissance de *Borrelia hermsii*.

En 1982, Stoenner y incorpore des extraits de levure et un milieu de culture cellulaire ce qui a permis les premiers isollements de *Borrelia burgdorferi*. Enfin Barbour a augmenté le pouvoir tampon du milieu et rendu la préparation plus facile.

Ceci a donné le BSK II (ou Barbour Stoenner Kelly modifié) : il permet la croissance à partir d'une seule bactérie, avec un temps de génération de l'ordre de 6 à 12 heures (ce qui correspond à $2 \cdot 10^7$ bactéries/ml en 5 à 7 jours).

On peut rendre le milieu plus sélectif en ajoutant des antibiotiques.

Les cultures sont ensuite incubées à 30-33°C, observées et repiquées tous les 5 à 7 jours pendant 2 mois.

L'observation se fait au microscope à fond noir où l'on distingue la forme et la mobilité caractéristiques des *Borrelia*.

Lors des repiquages successifs on observe :

- Une perte de pouvoir pathogène.
- Une modification importante de l'antigénicité des protéines OspA et OspB
- Une augmentation du poids moléculaire du complexe « LPS like ».
- Une perte de plasmides qui entraîne une diminution de la virulence.

Ceci peut avoir une influence néfaste sur les résultats d'enquêtes sérologiques. Et les souches utilisées peuvent donner de faux résultats négatifs lors des analyses sérologiques [28].

2. Vecteurs

Les tiques sont considérées actuellement comme le deuxième vecteur des maladies infectieuses humaines dans le monde après les moustiques.

Les tiques sont en forte augmentation depuis quelques décennies dans tous les pays tempérés, et menacent la santé des humains ainsi que des animaux domestiques et sauvages, en grande partie à cause du changement climatique et de la pollution qui favorisent la prolifération des tiques.



Figure 8: *Ixodes scapularis*, vecteur de la maladie de Lyme [29].

2.1. Taxonomie et classification

Dans le monde entier, on dénombre environ 850 espèces de tique réparties en trois familles :

- *Ixodidae* ou « tiques dures » représentent la majorité des espèces (environ 670). Elles possèdent des zones de tégument chitinisé dur.

-*Argasidae* ou « tiques molles » représentent la deuxième partie des tiques avec environ 180 espèces.

-Un seul représentant des *Nuttalliellidae* a été identifié. Il appartient à une famille intermédiaire entre les deux espèces [30].

Les tiques du genre *Ixodes* peuvent être responsables de différents problèmes sanitaires. Dans un premier temps, la pique de tique elle-même, de par l'injection de salive à l'hôte vertébré, peut causer des allergies menant à des chocs anaphylactiques. Elle peut induire chez certaines personnes des paralysies ascendantes, potentiellement mortelles si la tique n'est pas retirée [31].

Elle peut aussi induire une allergie à la viande rouge par l'intermédiaire d'IgE spécifique de l'alpha-galactose [32].

Outre la pathogénicité directe des tiques du genre *Ixodes*, celles-ci sont aussi capables de transmettre différents agents pathogènes tels que les bactéries, des virus et des parasites.

Tableau II: Les Différents exemples d'agents pathogènes de type parasitaire, viral et bactérien transmissibles par la tique du genre *Ixodes* [33].

Maladie	Agents pathogène
Babésiose	<i>Babesia</i> <i>Microti/divergens/EUI</i>
Encephalite à tique	<i>Tick-born encephalitis virus (Flavivirus)</i>
Rickettsioses	<i>Rickettsia</i> <i>Sibirica/australis/japonica/honei/monacensis</i>
Anaplasmosse	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
Borréliose de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>
Fièvre récurrente	<i>Borrelia miyamotoi</i>
Tularémie	<i>Francisella tularensis</i>

2.2. Morphologie

Les tiques dures sont de véritables géantes parmi les acariens : en effet leur taille adulte varie de 3 à 20mm ; elles sont donc souvent visibles à l'œil nu. Elles ont un corps globuleux, divisé en 3 régions non segmentées :

Le gnathosome correspond à l'extrémité céphalique ou capitulum, qui se prolonge par un rostre portant les pièces masticatrices.

Sur les pièces buccales, il existe une paire de chélicères, en avant de la bouche, terminées chacune par une sorte de pince dilacératrice qui va entailler la peau et former un « lac » sanguin sous-cutané.

Il y a également une pièce médiane et ventrale, appelée hypostome qui, armée de denticules et en communication directe avec le tube digestif va assurer la double fonction de succion et de digestion.

Enfin, une paire de palpes sensoriels encadrant les chélicères permettent au parasite de s'accrocher à la peau.

Le podosome porte les appendices locomoteurs. Le nombre de pattes varie en fonction du stade de la tique : les adultes et les nymphes ont 4 paires de pattes tandis que les larves n'en ont que 3 paires.

L'opisthosome est la seule partie du corps dépourvue d'appendice. C'est dans cette partie que débouchent l'anus et les orifices génitaux. Les sexes sont séparés.

Les nymphes n'ont pas d'orifice génital et les larves n'ont aucune des structures liées à la maturité sexuelle [34].

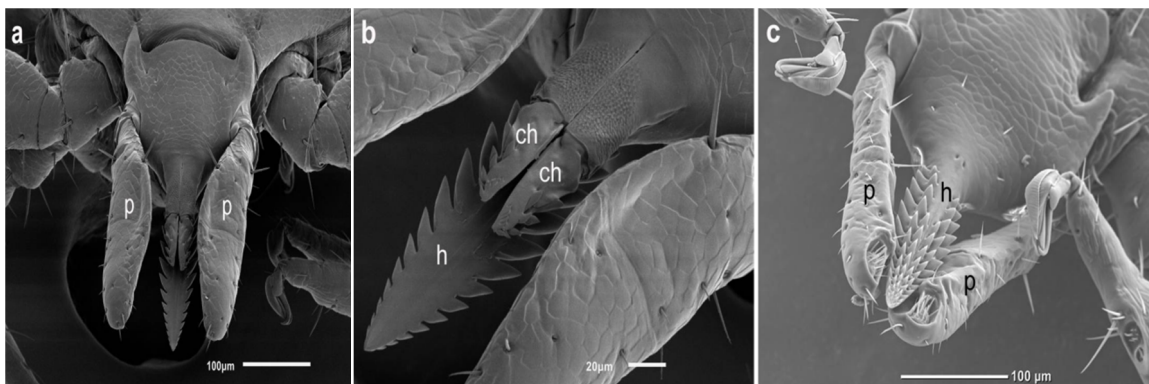


Figure 9: Micrographies électroniques à balayage de l'appareil d'alimentation d'une nymphe *Ixodes* : a) vue dorsale: palps (p). b) vue dorsale : hypostome (h) chelicerae (ch). c) Vue ventrale du hypostome (h) et adjacent palps (p) [35].

Trois organes internes ont une importance directe ou indirecte dans la transmission de *Borrelia burgdorferi* [36] :

Les glandes salivaires organisées en grappes d'acini ont une fonction sécrétoire, La salive va jouer un rôle important dans la prise du repas sanguin. Elle permet de protéger les pièces piqueuses avec la constitution d'un ciment, favorisant ainsi l'ancrage de la tique à la peau. La salive de tique véhicule un

ensemble complexe de molécules qui contrecarrent l'hémostase. Ces différentes molécules permettent de neutraliser la coagulation, d'améliorer la fibrinolyse et d'inhiber l'agrégation plaquettaire. La salive de tique contient des éléments vasoconstricteurs, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants mais possède aussi des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Elle contient de puissants antihistaminiques inhibant la dégranulation des mastocytes, des substances limitant l'adhésion et la fonction inflammatoire des polynucléaires neutrophiles, favorisant ainsi la transmission des différents agents pathogènes [37].

Ces différentes propriétés permettent d'inhiber la réaction cutanée générée habituellement lorsque la barrière cutanée est altérée par un élément étranger.

Cela permet ainsi la poursuite du repas sanguin qui peut durer en moyenne 3 à 10 jours en fonction du stade de développement de la tique.

Le tube digestif comprend un estomac et de nombreux diverticules constituant des caecums où est dégradée l'hémoglobine puis où sont hydrolysées puis absorbées les protéines.

L'appareil génital de la femelle occupe un volume important, en particulier l'ovaire, unique, en forme de U, dans la moitié caudale de la tique. Celui-ci se prolonge par un oviducte, auquel fait suite l'utérus, arrondi puis le vagin, tubulaire, débouchant sur le gonopore. Lors de l'accouplement, le mâle dépose un spermatophore dans l'utérus de la femelle. Les spermatozoïdes subissent une maturation dans les voies génitales de la femelle. La ponte s'effectue par le gonopore.

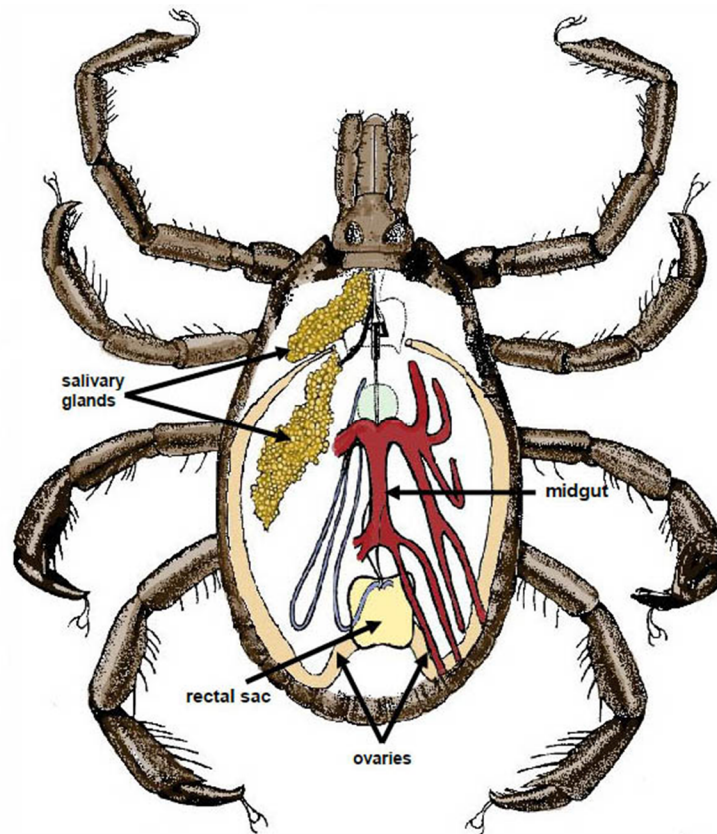


Figure 10: Morphologie interne d'une *Ixodes* femelle [38].

2.3. Cycle de développement d'*Ixodes*

Il est assez long, ce qui présente un avantage pour la survie et la dissémination de *Borrelia*, et peut durer de 2 à 6 ans suivant les conditions climatiques, 3 ans en moyenne.

C'est un cycle trixène (3 hôtes), triphasique (larve, nymphe, adulte), avec un repas sanguin à chaque stade.

La femelle pond 500 à 3000 œufs selon l'importance du repas, au sol dans un endroit obscur, et meurt après la ponte.

Après une incubation de 8 jours à 3 semaines, les larves éclosent, le tégument est mou et le corps gonflé d'eau et de déchets métaboliques issus de l'embryogénèse. En quelques jours, la larve est prête à parasiter un premier hôte. Elle monte sur l'hôte jusqu'à une zone où la peau est plus souple et se fixe grâce à ses pièces buccales, pour un repas durant en moyenne 3 à 5 jours, en fonction des conditions environnementales. C'est le volume de sang absorbé qui détermine la taille de la nymphe (elle augmente de 10 à 20 fois son poids). La larve se détache alors et trouve un endroit où effectuer sa mue. C'est une métamorphose complète qui dure de 8 jours à plus de 3 mois (4-6 semaines en moyenne).

La nymphe (1,5-2 mm environ) trouve ensuite un autre hôte pour son repas sanguin qui dure 4-7 jours, et lâche à nouveau son hôte pour se transformer en adulte (en 8 jours à plusieurs semaines). Le volume ingéré conditionne à nouveau la taille au stade suivant, le mâle étant plus petit que la femelle et seulement occasionnellement hématophage.

La femelle trouve un troisième hôte, et son repas sanguin dure environ 7 à 10 jours, durant lequel elle peut absorber 5 ml de sang et atteindre 1 cm.

Le mâle reste plus longtemps sur l'hôte pour s'accoupler avec plusieurs femelles. L'accouplement peut avoir lieu sur l'hôte ou au sol, et à lieu pendant le repas sanguin de la femelle. Des facteurs d'attraction permettent la rencontre des partenaires.

La femelle tombe ensuite au sol et commence la ponte après la digestion et l'ovogénèse [39].

Bien qu'il existe une transmission transovarienne (de l'adulte à la larve) de certains spirochètes, cela ne survient pas avec les espèces du complexe *B burgdorferi* [40]. Les larves ne sont jamais infectées lorsqu'elles éclosent (elles ne sont donc pas responsables de la transmission de la maladie). *B burgdorferi* est acquise par la tique après un repas de sang sur un hôte réservoir infecté, et est conservée au cours des mues et des repas de sang suivants. Sa transmission est donc trans-stadiale. Ce sont les nymphes infectées qui perpétuent le cycle de transmission de la bactérie pour les générations de larves suivantes lors de leur repas en inoculant le spirochète à un hôte compétent (rongeurs, oiseaux) qui devient réservoir de la maladie. Les tiques adultes ne jouent pas un rôle important dans la transmission de l'infection car elles se nourrissent principalement sur les cervidés, hôtes non compétents pour *B burgdorferi* (ils ne permettent pas son développement au sein de leur organisme). Cependant, les cervidés sont importants dans l'entretien des populations d'*Ixodes* car les tiques adultes se reproduisent sur eux. L'homme, comme les animaux domestiques, constitue un cul-de-sac épidémiologique car il ne participe pas au maintien de l'infection [41].

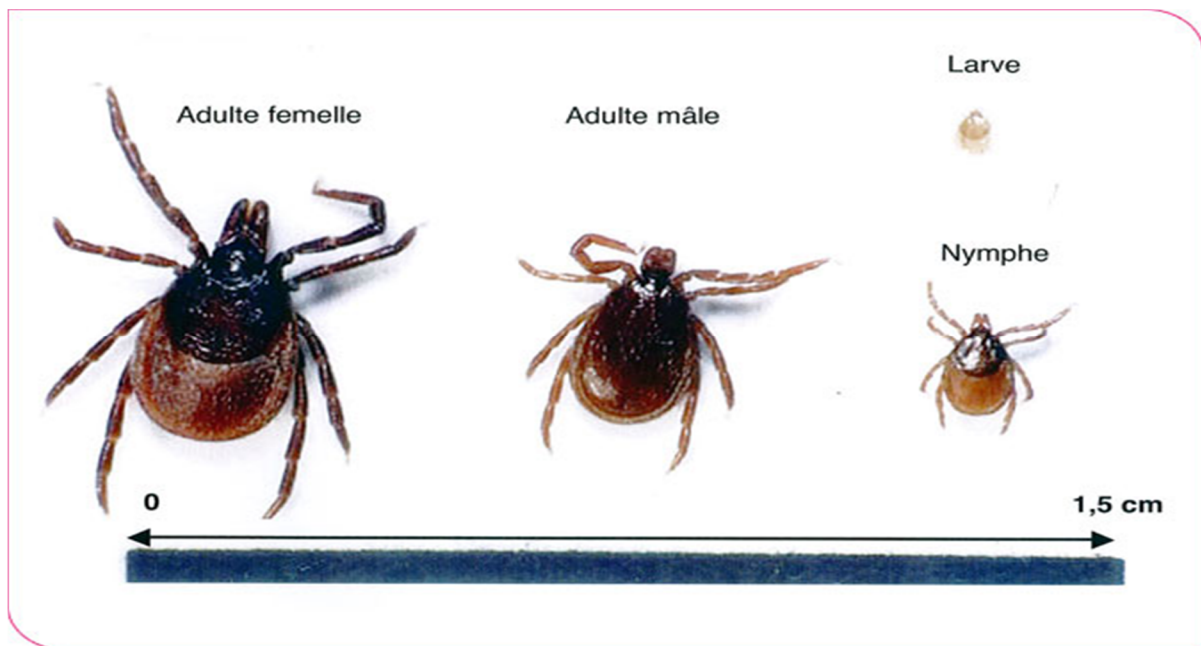


Figure 11: Photo de *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve)[42].

2.4. Activité saisonnière des *Ixodes*

La période d'activité des tiques varie dans le temps. En Europe, elle s'étale de mars à octobre, avec deux pics d'incidence au printemps et à l'automne, correspondant à deux sous populations : les nymphes et les adultes. En effet, les larves, en France, ont une activité maximale en juillet ; les nymphes ayant hiverné reprennent leur activité en mars, avec un maximum en mai, puis disparaissent l'été pour revenir en septembre ; les adultes sont particulièrement nombreux en mai, septembre et octobre [43].

Le déterminisme de l'activité d'affût est influencé par les conditions climatiques (température et humidité principalement) et par la photopériode, mais aussi par des facteurs comme la nature de l'habitat et la présence d'hôtes potentiels. En dehors des périodes favorables, la tique entre en diapause. On

distingue la diapause comportementale (sorte de quiescence à jeun) de la diapause développementale : arrêt des phases de mue ou d'embryogenèse pour les œufs. La longueur de la diapause est influencée également par des facteurs génétiques des populations locales. Cette activité saisonnière retentit bien évidemment sur l'épidémiologie de la borréliose de Lyme, et des études ont montré que le taux d'infection chez les tiques varie également suivant la saison, de même que la présence d'hôtes potentiels [44].

2.5. Distribution géographique de la tique

Les tiques sont des arthropodes forestiers exophiles (c'est-à-dire vivants à l'extérieur des habitations) très sensibles à la dessiccation. La nécessité de coloniser des biotopes humides conditionne leur activité saisonnière et leur distribution géographique. Elles sont exclues des biotopes trop secs comme le pourtour méditerranéen et des zones d'altitude au-dessus de 1 500 mètres.

I ricinus, vecteur principal de la borréliose de Lyme en Europe, ainsi qu'en Afrique du Nord (Tunisie, Algérie, Maroc) et de l'Ouest vers l'Est depuis le Portugal jusqu'en Russie.

I persulcatus, vecteur principal de la borréliose de Lyme en Asie, est présent depuis la partie la plus orientale de l'Europe jusqu'en Chine et au Japon [45].

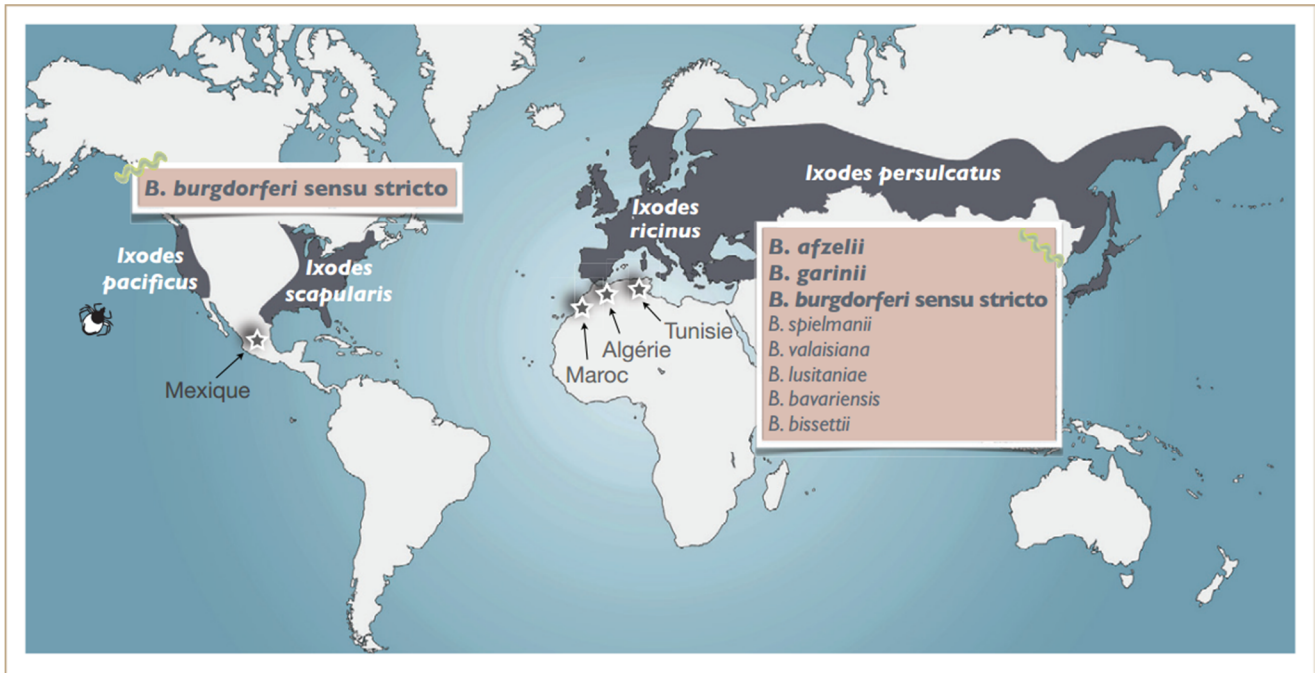


Figure 12: Distribution géographique de la borréliose de Lyme et de son vecteur

Les étoiles indiquent des pays pour lesquels seuls de rares cas de borréliose de Lyme ont été rapportés [36].

3. Réservoir

Une espèce animale est considérée comme réservoir lorsqu'elle participe significativement à la circulation du spirochète dans la nature. L'animal réservoir permet non seulement la multiplication mais également la persistance de la bactérie dans son organisme pendant une longue durée.

3.1. Animaux sauvages

Les borrélioses sont maintenues dans la nature par un cycle complexe de transmission zoonotique qui fait intervenir une large variété de mammifères, d'oiseaux et de reptiles hôtes et de tiques essentiellement du genre *Ixodes*

comme vecteurs. Ainsi, plus de 300 espèces de vertébrés ont été identifiées comme étant des hôtes de cette tique mais moins que 50 de ces espèces sont appliquées dans l'écologie de *B burgdorferi*.

Pour se développer, la tique qui passe par 3 stades (larve, nymphe, adulte) doit « vampiriser » un hôte en effectuant un « repas sanguin ». Les nymphes qui se tapissent dans les herbes et les litières de feuilles, se nourrissent principalement du sang de petits animaux tels les écureuils, les lézards, les lapins, les souris, les oiseaux migrateurs et les ongulés (cervidés et suidés), un cerf peut héberger 200 tiques.

Les stades immatures sont susceptibles de parasiter des vertébrés de toute taille (rongeurs, oiseaux, ongulés), alors que les adultes se nourrissent pratiquement exclusivement sur les plus grands mammifères [46,47].

3.2. Animaux domestiques

Ixodes ricinus peut se nourrir sur les animaux domestiques, expliquant que cette tique puisse être retrouvée dans les parcs, les jardins particuliers ou même à l'intérieur des maisons où elle ne peut pas survivre (hygrométrie trop faible). Elles peuvent monter à l'assaut des chiens allongés dans les feuilles. Ce qui explique que les chasseurs, les forestiers et les promeneurs en forêt en sont les plus atteints. La présence d'un animal domestique (chat) à la maison augmenterait le risque de positivité de 30 % [48].

3.3. Homme : est un hôte accidentel.

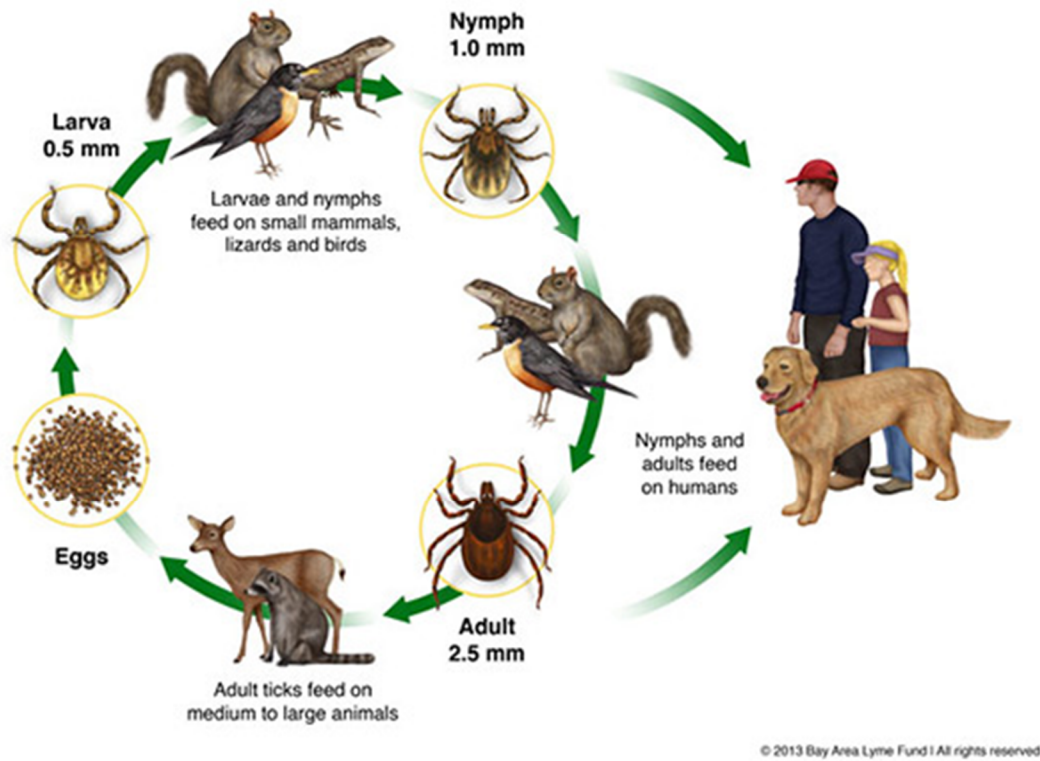


Figure 13: Cycle de développement d'*ixodes ricinus* et des différents hôtes [49].

4. Modes de transmission

Il existe plusieurs modes de transmission de la maladie, dont le principal reste la transmission vectorielle par les tiques dures. Cependant, d'autres modalités ont été observées, notamment la transmission par l'intermédiaire d'insectes ou encore par transmission directe sans passage par un vecteur.

4.1. Transmission par les tiques dures

Les bactéries responsables de la borréliose de Lyme, *B burgdorferi* sont transmises à l'homme par morsure d'une tique infectée du complexe *Ixodes ricinus*. L'homme peut être mordu par une tique à tout stade de son développement (larve, nymphe, adulte). Néanmoins, la plupart des transmissions de bactéries semblent être liées à des morsures de nymphes, qui sont plus nombreuses et passent plus facilement inaperçues (taille < 2mm). Différents facteurs influencent le risque de transmission, tels que la durée du repas sur l'hôte (risque faible si la tique est retirée dans les 12 à 24 heures), la densité des tiques dans l'environnement, la prévalence de l'infection à *Borrelia* dans les tiques ainsi que le comportement de l'hôte [50].

Etant donné que les activités extérieures sont surtout pratiquées entre le printemps et l'automne, et que la période d'activité naturelle des nymphes est maximale entre mars à octobre, le risque de contracter la maladie est plus élevé pendant cette période.

4.2. Transmission par les insectes

Des *Borrelia* ont été retrouvées chez de nombreux diptères (culicidés et tabanidés) et également des siphonaptères.

De plus, les insectes hématophages en région d'endémie sont porteurs de la bactérie (à des taux pouvant atteindre 21% chez les taons), alors qu'ils en sont exempts en zone indemne.

Des cas de borréliose de Lyme ont été décrits en Suède hors de la zone d'extension d'*Ixodes ricinus*, et également en Australie dans une région dépourvue d'*ixodidés* [51].

Expérimentalement, 59% des taons et 24% des moustiques nourris avec du sang de bovin infecté sont porteurs de *Borrelia* dans l'intestin. D'autre part, l'infection a été transmise expérimentalement des moustiques au Hamster [52].

Ces vecteurs secondaires peuvent avoir une influence non négligeable sur l'entretien de l'infection en zone d'endémie, de par la multitude de repas sanguins qu'ils peuvent réaliser sur de nombreux hôtes.

4.3. Transmission par voie materno-fœtale et lors de l'accouchement

La possibilité d'une transmission transplacentaire de *B Burgdorferi* a été évoquée sur des publications anciennes de cas cliniques, le lien entre cette transmission et une évolution péjorative de la grossesse n'a pas été démontré de façon formelle. Compte tenu de l'absence de réaction inflammatoire dans les tissus des nouveau-nés ou des fœtus, il est possible que ce soit la réaction inflammatoire de la mère qui soit à l'origine d'une mauvaise évolution de la grossesse. De même, à l'heure actuelle, il n'a pas été démontré de lien entre l'infection lors de la grossesse et la survenue d'une malformation congénitale particulière [53, 54].

4.4. Transmission par le lait maternel

Aucun cas de transmission par le lait n'a été à ce jour publié. Des PCR positives à partir de deux personnes sont mentionnées par une seule publication. Cependant, la présence de bactérie vivante et infectieuse n'a jamais été démontrée [55].

4.5. Transmission par voie sexuelle

Aucune transmission sexuelle n'a, à ce jour, été démontrée chez l'homme. Les preuves d'une transmission sexuelle de *Borrelia* ont été recherchées également chez le rat, sans succès [56].

4.6. Transmission via les produits sanguins labiles

Chez l'homme, aucun cas de transmission par transfusion n'a été rapporté [57].

L'établissement français du sang, au titre du principe de précaution, recommande lors de l'entretien pré-don (référentiel mars 2014) l'ajournement des candidats au don de sang atteint de maladie de Lyme et jusqu'à quinze jours après la guérison. En cas de morsure de tique dans le mois précédent, et si le candidat ne présente pas d'érythème migrant, le don est accepté mais le donneur doit le signaler en cas de survenue après le don (information post-don).

5. Répartition géographique

Etant donné la complexité des symptômes, la difficulté de poser un diagnostic biologique irréfutable et en l'absence de système de déclaration obligatoire de la maladie dans la plupart des pays concernés, le nombre de personnes atteintes est actuellement impossible à évaluer avec précision.

Néanmoins, à l'instar du paludisme qui sévit dans certains pays africains au sein d'une population du fait de l'omniprésence de l'anophèle, on peut supposer que la borreliose sévit avec la même fréquence dans les pays tempérés à cause de la présence de plus en plus grande de tiques infestées.

5.1. Au niveau mondial

La borréliose de Lyme est actuellement la maladie à transmission vectorielle la plus fréquente sur l'ensemble de son aire de répartition qui s'étend sur l'hémisphère nord du Japon à l'Amérique du Nord et de la Scandinavie à l'Afrique du Nord. D'une manière très générale, les pays de climat tempéré présentent l'essentiel des cas de borréliose de Lyme.

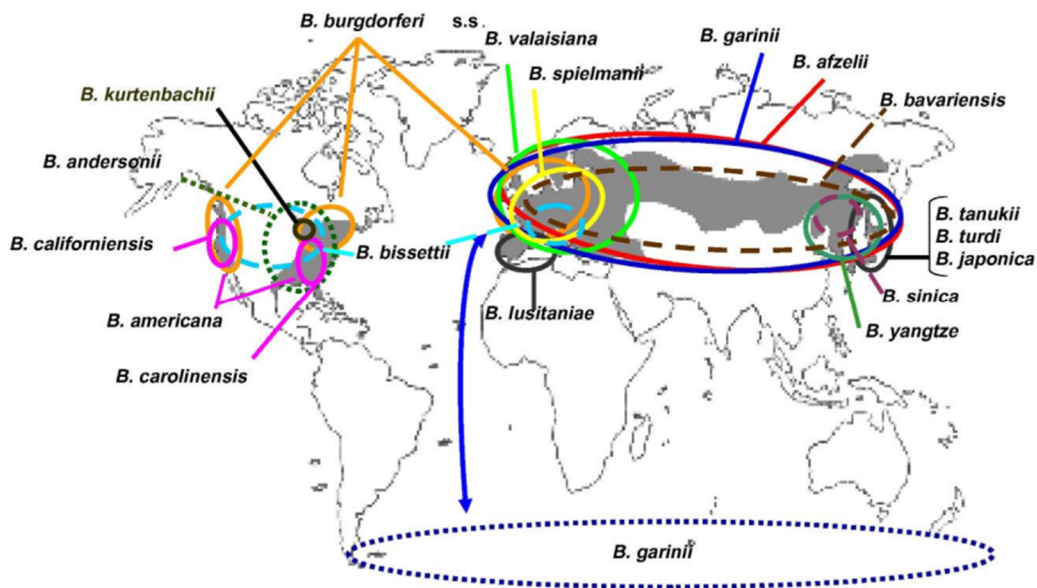


Figure 14: Distribution géographique des espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. La zone grisée correspond à la distribution des vecteurs [58].

5.2. En Amérique du Nord

Les deux vecteurs principaux de la borréliose de Lyme sont *I. scapularis*, présent dans le centre et la moitié des États-Unis ainsi qu'au sud-est du Canada, et *I. pacificus*, principalement présent sur la côte ouest des États-Unis jusqu'en Colombie-Britannique au sud-ouest du Canada.

Aux États-Unis le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) estime que 30 000 personnes sont diagnostiquées maladie de Lyme chaque année. C'est 1,5 fois le nombre de femmes atteintes de cancer du sein et six fois le nombre de personnes atteintes de VIH / sida chaque année aux États-Unis [59]. «Un énorme problème de santé publique»

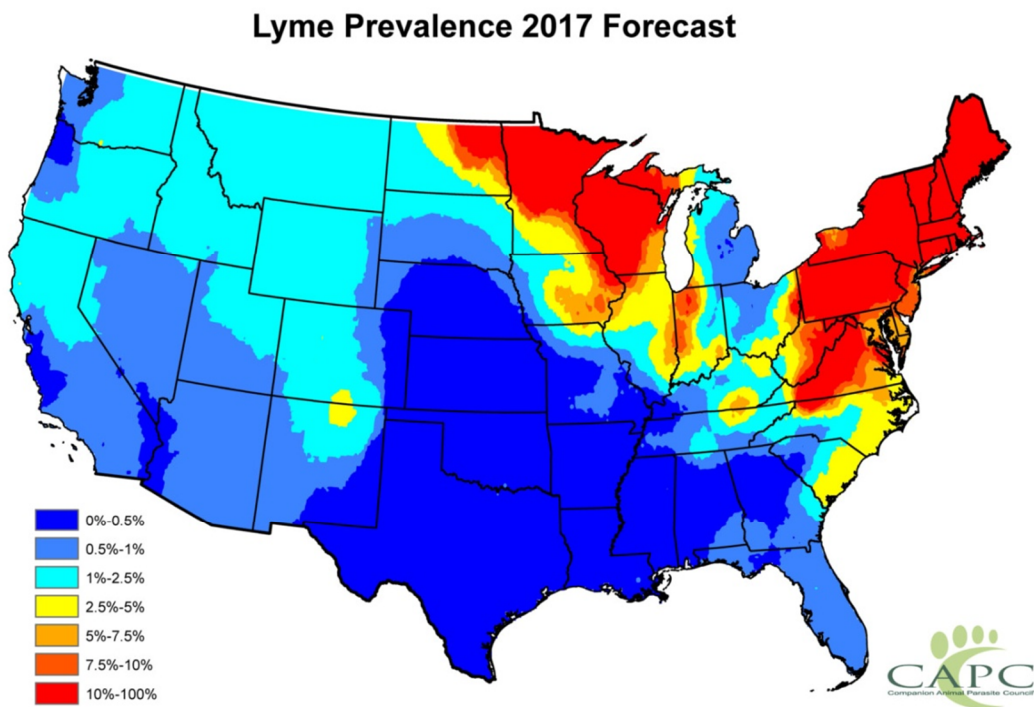


Figure 15: Carte présentant le risque de contracter la maladie de Lyme aux États-Unis [60].

5.3. En Europe

Le nombre de cas annuel moyen est estimé entre 65 000 et 85 000, les taux d'incidence présentent d'importantes variations géographiques avec un gradient décroissant d'est en ouest : les plus fortes incidences sont observées en Europe centrale avec plus de 100 cas pour 100 000 habitants en Autriche et en Slovénie [61].

En France, l'incidence de la borréliose de Lyme a été estimée à 44 cas pour 100 000 habitants avec également de fortes variations régionales [62].

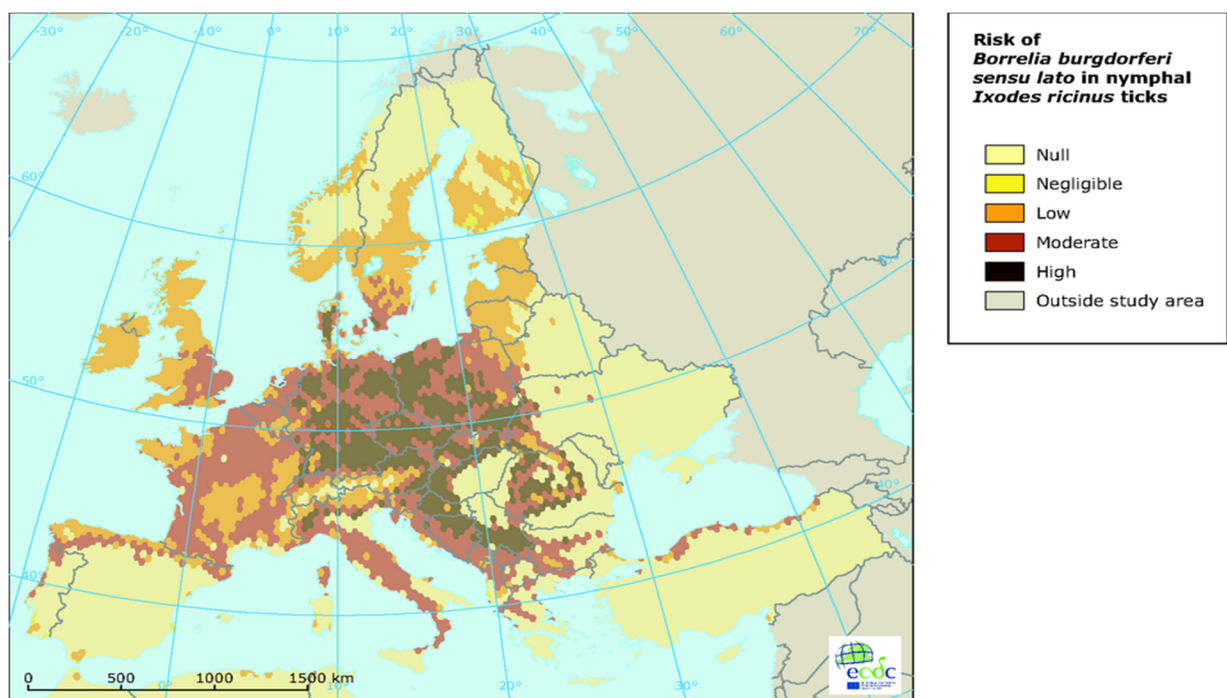


Figure 16: Carte de Distribution européenne de *Borrelia burgdorferi* en quête de tiques *I. ricinus* [63].

5.4. En Asie

Les tiques *B burgdorferi sl* infestées se trouvent plus fréquemment au Japon, ainsi qu'au nord-ouest de la Chine, au Népal, en Thaïlande et dans l'extrême est de la Russie. *Borrélia* a également été isolé en Mongolie [64].

5.5. Situation de la borréliose de Lyme au Maghreb

Sur le continent africain, la borréliose de Lyme ne semble être décrite qu'en Afrique du Nord.

En Tunisie : 29 cas de borréliose de Lyme dont la symptomatologie est dominée par des signes neurologiques et articulaires. Ces cas ont été également confirmés par ELISA [65].

Ces cas séro-cliniques de la borréliose de Lyme ont poussé certaines équipes à mener des investigations épidémiologiques relatives à cette pathologie. La collecte des tiques, réalisée dans les sous-bois des régions humides du Maghreb (Tunisie, Algérie et Maroc), a permis de récolter *Ixodes ricinus*. La prévalence de l'infection par *B burgdorferi sl*, évaluée par IFI, varie de 50% à 60% chez les *Ixodes* adultes; elle est de 30 à 40 % chez les nymphes et elle est inférieure à 2,5% chez les larves.

Ces taux ont été également confirmés par PCR. Les souches véhiculées par ces *Ixodes* se sont révélées (PCR-RFLP et séquençage) en majorité *B lusitaniae* et très rarement *B garinii*, *B burgdorferi ss* et *B valaisiana*. Des anticorps anti-*Borrelia* ont été retrouvés exceptionnellement chez des sujets tunisiens et marocains testés par ELISA. Les rares sérums positifs ont été également confirmés par Western-Blot [66-68].

Au Maroc : deux cas de borréliose de Lyme ont été diagnostiqués chez deux patients marocains sédentaires chez qui, la maladie se manifestait par une paralysie faciale [69].

En Algérie : un cas d'encéphalite aiguë à *B burgdorferi* a été signalé chez un enfant [70].



III. Physiopathologie

1. Interférence *Borrelia* – *Ixodes*: adaptations moléculaires

1.1. Acquisition du spirochète par la larve *Ixodes*

Le premier maillon de la chaîne d'infection qui perpétue le cycle enzootique de *B burgdorferi sl* est le passage du spirochète d'un hôte infecté (rongeurs et oiseaux le plus souvent) à une larve d'*Ixodes* non infectée.

Des stimuli chimiotactiques seraient envoyés par la tique dans sa salive ou provoqués par l'action du repas larvaire dans le tissu cutané de l'hôte et seraient responsables de la migration des spirochètes vers le site de fixation de la tique puis de leur entrée dans l'hypostome. L'acquisition des bactéries par la larve est rapide car elles peuvent être détectées par immunofluorescence dans le tube digestif larvaire 24 heures après la fixation de la tique, c'est-à-dire avant que des quantités de sang significatives soient absorbées [71].

La bactérie doit éviter d'être digérée par la tique. Une protéine de surface de la membrane externe de la bactérie, OspA, apparaît pendant l'acquisition larvaire de *B burgdorferi sl*. En effet, l'expression du gène OspA est activée en réponse à la présence d'adrénaline et de noradrénaline dans la peau de l'hôte, dont la production est elle-même induite par l'agression mécanique et chimique de la peau occasionnée par le repas de sang de la tique [72].

OspA se lie à un récepteur, Tick Receptor for OspA (TROSPA), présent à la surface des cellules épithéliales du tractus digestif d'*Ixodes*. La production de ligands tels que TROSPA par le génome d'*Ixodes*, favorisant la colonisation de leur tube digestif par les spirochètes, de même que la tolérance du système immunitaire de ces tiques envers la bactérie [73].

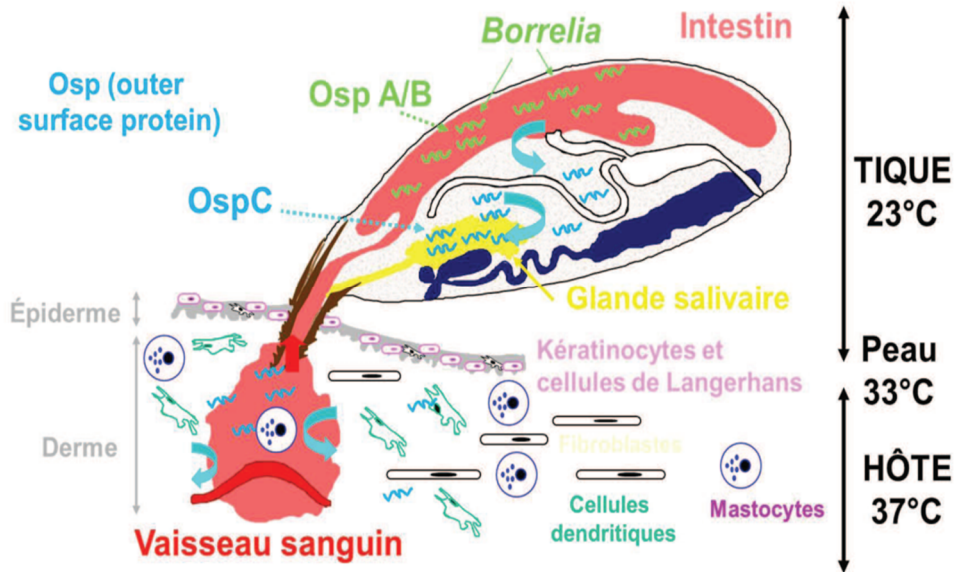


Figure 17: Cycle de transmission de *Borrelia* de la tique du genre *Ixodes* à l'hôte vertébré [7].

1.2. Survie trans-stadiale et persistance du spirochète dans la tique

L'adhésion de *Borrelia* aux cellules épithéliales du tube digestif d'*Ixodes* par l'intermédiaire d'OspA est un moyen d'empêcher l'internalisation des spirochètes pendant les premières phases de la digestion du repas de sang, puisque la digestion du sang hémolysé est intracellulaire, après endocytose dans les cellules digestives. OspA peut également se lier à elle-même, ce qui explique les agrégats de spirochètes constatés dans le tube digestif d'*Ixodes*. Ce solide attachement à l'épithélium digestif permet à la bactérie de résister aussi à la période de mue de la tique [75].

L'entrée de sang dans le tube digestif de la tique déclenche une vague de réplication des spirochètes qui peut se prolonger jusqu'à la mue [36].

Une fois la tique détachée de son hôte après le repas de sang, la réserve de glucose dans la lumière de son tube digestif s'épuise, et la bactérie doit utiliser d'autres sources d'énergie. En particulier, le glycérol, produit par *Ixodes* et dont les propriétés antigél lui permettent de survivre pendant l'hiver, peut être transformé en dihydroxyacétone phosphate (qui entre dans le cycle de la glycolyse, conduisant à la synthèse d'un ATP) par un équipement protéique de *B burgdorferi sl* codé par l'opéron *glp* [76].

L'expression de Bb0690, protéine homologue à une DNA-binding proteins from starved cells (Dps) dont le rôle est de préserver l'ADN contre le jeûne et le stress oxydatif, état rencontré dans la tique nymphe dans l'attente de son repas de sang, est activée lors de la phase de quête de la nymphe. Cette protéine préserve l'intégrité de l'ADN de *B burgdorferi sl* dans les nymphes à jeun et est cruciale pour la survie de la bactérie entre les repas de sang de la tique [66].

1.3. Passage des spirochètes du tube digestif aux glandes salivaires de la tique

Il est maintenant bien établi que la transmission de *Borrelia* à l'hôte vertèbre ne se fait pas par régurgitation passive du contenu intestinal, mais fait suite au contraire à une migration active des spirochètes qui doivent atteindre les glandes salivaires avant d'être injectés avec la salive de tique dans la peau

Dans le tube digestif de la tique, se déroulent des interactions entre les spirochètes, les nutriments et les facteurs de l'hôte contenus dans le repas de sang. Certaines de ces molécules, additionnées aux changements métaboliques dans les bactéries occasionnés par ce nouvel environnement, sont requises pour activer le programme génétique de *B burgdorferi sl* associé à la transmission [36].

OspA disparaît ainsi au profit d'OspC, une autre protéine de surface de la membrane externe de *B burgdorferi* sl. De même qu'OspA aide à la colonisation du tube digestif d'*Ixodes*, OspC permet l'invasion des glandes salivaires de la tique [64].

B burgdorferi sl progresse dans l'organisme de la tique au cours du repas de celle-ci, selon un mode de dissémination biphasique, correspondant au basculement entre les deux programmes génétiques [77] :

L'épithélium digestif de la tique, se répliquent intensément au début du repas de la tique, formant un réseau de bactéries non motiles car toujours attachées aux cellules de l'épithélium qui, elles, subissent une différenciation puis leur détachement à la surface de l'épithélium.

Les bactéries entrent alors dans la seconde phase de dissémination en devenant mobiles (leur détachement des cellules coïncidant avec l'inhibition de l'expression d'OspA) et parviennent à parachever leur sortie du tube digestif, naviguer dans l'hémocèle (liquide dans lequel baignent les organes internes de la tique) et traverser la barrière des glandes salivaires, dernière étape avant la transmission au vertébré. Ce phénotype « mobile » persiste ensuite dans l'hôte.

2. Interférence *Borrelia* – Hôte vertébré

2.1. Transmission assistée par la salive de la tique

La tique permet l'inoculation des Spirochètes dans le derme de l'hôte et donc leur transmission. La salive de la tique est un milieu privilégié pour *B burgdorferi* car elle contient des molécules immunomodulatrices responsables de l'inactivation du complément de l'hôte, l'inhibition de la fonction phagocytaire, la diminution de la production locale de cytokines, ce qui supprime la résistance à l'infection et l'inhibition de la coagulation. Une

protéine isolée de la salive d'*Ixodes scapularis*, nommée Salp-15, a permis de diminuer la réponse des LT CD4+ [67].

A partir de l'inoculation, *Borrelia* reste plusieurs jours dans la peau avant de coloniser les autres organes. Elle se déplace en « nageant » au sein de la matrice extracellulaire, de manière centrifuge, ce qui explique l'apparition de l'érythème chronique migrant. Ces mouvements sont permis par une activité collagénase, et surtout par une liaison au plasminogène qui lui confère une activité protéolytique qui agit au niveau de la matrice et lui permet de disséminer au sein des tissus en empêchant l'immobilisation par la fibrine. OspA (ainsi qu'OspB selon certaines études) est identifié comme ligand du plasminogène [67,78,79].

Le potentiel d'attachement aux composants de la matrice extracellulaire est très vaste. On a montré *in vitro* que *B burgdorferi* se lie aux protéoglycanes (héparine, héparane sulfate, dermatane sulfate) mais aussi au collagène (grâce aux décorines), aux glycosaminoglycanes et à la fibronectine. Ces capacités lui permettent également une dissémination par attachement aux cellules et déterminent son tropisme : l'héparane sulfate est présent sur les cellules endothéliales, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate sur les cellules gliales, les intégrines α II b et β 3 la lient aux plaquettes et le dextrane aux globules rouges [73].

L'adhésion aux cellules sanguines assure le rôle important de la dissémination au sein de l'hôte, qui est très large chez *B burgdorferi*, on remarque que les souches non pathogènes ne se lient pas aux plaquettes. Ces phénomènes de liaison ont également un rôle dans la persistance de l'infection. En effet, un petit nombre de bactéries (moins de 10) reste au niveau du site de morsure et se multiplie, ce qui entretient l'infection chronique. L'attachement aux molécules de la matrice extracellulaire permettrait de masquer la reconnaissance du Spirochète par le système immunitaire.

2.2. Mécanismes d'échappement de *Borrelia* à la réponse immunitaire

Borrelia, et de façon plus large les micro-organismes infectieux, doivent faire face à la voie alternative du complément qui représente une grande composante de la réponse immunitaire innée. *Borrelia* va disposer de mécanismes directs de protection contre cette voie. En plus des protéines décrites précédemment à sa surface, *Borrelia* va exprimer plusieurs protéines à sa surface comme CRASPs, Erps, ou Osp E. Ces protéines lient le facteur H de l'hôte (qui est un inhibiteur spécifique de la convertase de la voie alternative du complément [80]).

Borrelia va devoir faire face à la réponse immunitaire humorale. La protéine Osp C exprimée naturellement à la surface de *Borrelia* est un facteur de virulence majeur nécessaire à la transmission et à l'initiation de l'infection chez l'hôte. Cependant, elle représente un antigène puissant. Par conséquent elle s'expose à une réponse anticorps spécifique ciblée [81].

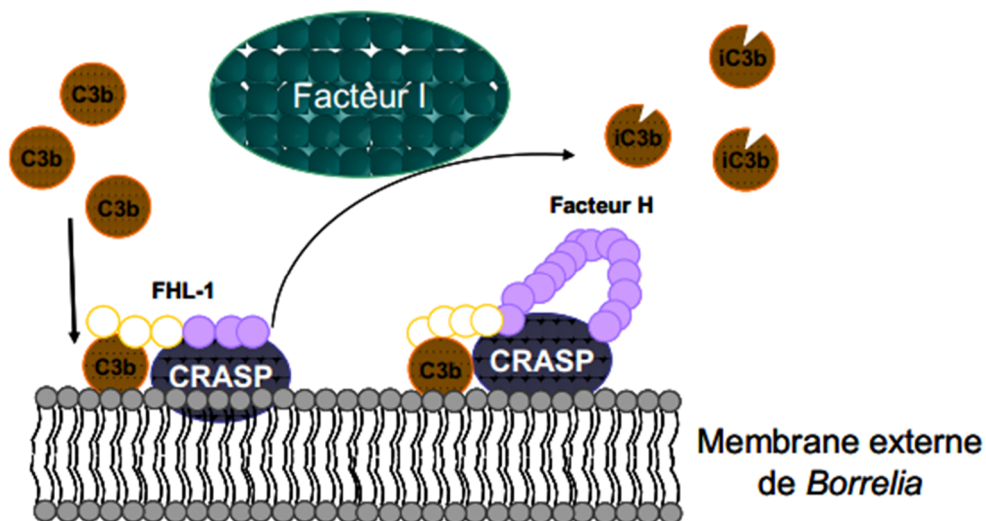


Figure 18: Mécanisme d'inactivation du complément à la surface des *Borrelia* [82].

Au début de l'infection, la protéine Osp C est masquée par Salp 15, mais lorsque la pression immunitaire humorale s'exerce sur *Borrelia*, celle-ci répond par une inhibition de la synthèse de cet antigène (de la protéine Osp C) [83].

Simultanément à l'inhibition de synthèse de la protéine Osp C s'ajoute la surexpression d'une autre lipoprotéine de surface : VIsE. Les variations antigéniques de cette protéine créent une mosaïque de recombinaisons antigéniques possibles permettant ainsi à la protéine d'échapper à la destruction par les anticorps-anti VIsE. C'est un mécanisme d'échappement majeur à la réponse immunitaire humorale de l'hôte. Ce mécanisme est tout à fait opposé à celui décrit pour Osp C.

Borrelia est également capable de se camoufler en utilisant des molécules acceptées par le système immunitaire. Elle peut ainsi entrer dans un lymphocyte, et lorsqu'elle en ressort, elle est couverte des antigènes de surface du lymphocyte. De cette manière, elle ne peut plus être repérée par le système immunitaire de l'hôte.



IV. Aspects clinique

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse très polymorphe. C'est la « grande imitatrice » de nombreuses formes cliniques. Elle est difficile à identifier parce qu'il existe 300 souches différentes de *Borrélie*s (bactéries) dans le monde. Ces 300 variétés vont entraîner de très nombreux symptômes (environ 800) d'ordre neurologique, rhumatologique, dermatologique, cardiaque, oculaire, endocrinien, immunitaire.

Par exemple :

Borrélie burgdorferi ss a un tropisme articulaire et cardiaque,

Borrélie garinii entraîne des problèmes neurologiques,

Borrélie afzelli des problèmes de peau,

Borrélie spielmanii des problèmes articulaires ...

Sachant que lors d'une piqûre de tique, plusieurs souches de *borrélie*s sont introduites en même temps dans l'organisme, la personne présentera souvent plusieurs symptômes simultanément [84].

1. Forme typique

La maladie de Lyme se caractérise cliniquement par trois phases, considérées comme classiques, phases qui se succèdent dans le temps à l'instar de ce qui a été décrit avec la tréponématose vénérienne qu'est la syphilis.

1.1. Phase primaire ou Borréliose de Lyme précoce localisée

1.1.1. Erythème migrant

Débute 3 à 30 jours après la morsure de tique et donc l'inoculation de la *Borreli*a.

Siégeant au point d'inoculation au membre inférieur, au niveau du creux poplité ou à la partie haute de la cuisse. Il peut également siéger au niveau du tronc, du membre supérieur, du visage ou du cuir chevelu.

Il s'agit d'une lésion maculeuse ou papuleuse rouge, centrée par le point de piqûre, rond ou ovale, érythémateux surtout en périphérie.

Cette lésion évolue en grossissant pour atteindre le plus souvent jusqu'à 20 à 30 cm de diamètre. Peuvent s'y associer éventuellement une adénopathie satellite, une fièvre modérée, des céphalées, des arthralgies.

Sans traitement, l'EM dure environ trois semaines à un mois avant de régresser et disparaître. Les formes cliniques de l'EM sont nombreuses, sources de difficultés diagnostiques pour le praticien [85].



Figure 19: Photo d'Erythema migrans annulaire en région axillaire [86].

1.1.2. Lymphocytome

C'est une lésion bénigne et rare (1-3% des manifestations cliniques) qui apparaît en général 1 à 6 mois suivant la morsure. Elle est nodulaire, de couleur rouge-violacée et mesure de 1 à 5 cm de diamètre, sans autre symptôme local. Elle touche plus particulièrement les enfants, notamment au niveau du lobe de l'oreille, mais peut aussi se voir au niveau des mamelons ou du scrotum, en particulier chez l'adulte [87].



Figure 20: Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille [79].

1.2. Phase secondaire ou Borréliose de Lyme précoce disséminée

Ces manifestations apparaissent dans les semaines voire les mois qui suivent la morsure. Elles peuvent se développer même en l'absence d'un EM préalable. Ces manifestations sont la conséquence d'une dissémination hématogène du spirochète et peuvent atteindre les organes suivants : la peau, le système nerveux, le cœur, les articulations et exceptionnellement d'autres localisations (atteinte oculaire, hépatique, ...).

1.2.1. Erythèmes migrants multiples

Il s'agit de lésions cutanées dites « secondaires », habituellement plus petites que la lésion primaire, apparaissant dans les jours ou semaines suivants la morsure. Les lésions apparaissent, croissent et disparaissent spontanément rapidement. Elles sont plus fréquemment associées à des symptômes systémiques (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies) [88].

1.2.2. Atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose aiguë

Sont les complications les plus fréquentes en Europe. Elles surviennent dans les semaines (ou premiers mois) qui suivent la morsure et peuvent être concomitantes à un EM. Ce sont des atteintes aiguës, à savoir présentes depuis moins de 6 mois.

Différentes manifestations sont possibles. La triade classique (triade de Bannwarth) comprend : la radiculonévrite, l'atteinte des nerfs crâniens (essentiellement le nerf facial) et la méningite, l'ensemble du tableau n'étant néanmoins pas forcément complet chez un patient donné. Il peut y avoir de la fièvre.

Chez l'enfant, au moins 50% des atteintes neurologiques se manifestent sous la forme d'une paralysie aiguë du nerf facial, parfois bilatérale. On observe plus rarement une atteinte des autres nerfs crâniens avec une méningite lymphocytaire (un quart des cas) avec souvent syndrome méningé à bas bruit (céphalées) [89, 90].

Chez l'adulte, l'atteinte neurologique la plus fréquente est la méningoradiculite caractérisée par une douleur de type radiculaire (plus de 75% des patients) et/ou une parésie (environ 60%). La radiculite se caractérise par

des douleurs, souvent de topographie neurologique et est typiquement exacerbée la nuit, pouvant évoluer sur plusieurs semaines.

Elle répond mal aux AINS. La parésie peut atteindre les nerfs crâniens, surtout le N. VII avec une paralysie faciale, la paroi abdominale ou les membres inférieurs. Les atteintes des autres nerfs crâniens sont plus rares: le N. III ou N. VI (diplopie), le N. V (douleurs faciales), le N. VIII (troubles auditifs), N. IX ou N. X (troubles de déglutition). Si des atteintes de type uvéite sont possibles, l'atteinte du nerf optique est débattue et, si elle existe, semble rarissime. Les céphalées sont fréquentes dans la neuroborréliose (>40%) mais les céphalées intenses sans douleur radiculaire ou parésie sont rares chez l'adulte [81,91].

D'autres atteintes périphériques sont possibles mais rares (plexites, mononeuropathies multiples). L'encéphalite, la méningite isolée (lymphocytaire), la myélite ou une atteinte vasculaire cérébrale sont des manifestations neurologiques rares.

1.2.3. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare (1-5% des manifestations cliniques) et se manifeste essentiellement par un trouble de conduction atrio-ventriculaire, le plus souvent sous la forme d'un BAV 1er degré. (Elle survient généralement dans les jours ou les semaines (4 à 6) qui suivent l'apparition (éventuelle) d'un érythème migrant [92,93].

1.2.4. Atteintes hépatiques, oculaires, ORL ou musculaires sont beaucoup plus rares.

1.3. Phase tertiaire ou Borréliose de Lyme tardive

1.3.1. Atteinte articulaire

L'arthrite est une manifestation qui apparaît dans les mois voire les années après la morsure de tique. C'est une manifestation inflammatoire avec une synovite, comprenant une douleur souvent modérée et un gonflement articulaire. Elle peut se présenter en épisodes récurrents ou de façon persistante. Elle est mono ou pauci-articulaire. Asymétrique, touchant essentiellement les grosses articulations, le plus souvent le genou. Non traitée, elle peut persister des mois ou des années. L'analyse du liquide articulaire révèle en moyenne 25.000 GB/mm³ (500-100 000/mm³) à prédominance neutrophilique.

Cette atteinte inflammatoire est à distinguer des arthralgies, myalgies ou syndrome de fibromyalgie, qui ne sont pas des critères d'atteinte musculo-squelettique de la borréliose de Lyme.

La réponse au traitement est généralement complète, mais peut prendre plusieurs mois. Un petit nombre de patients (<10%) vont présenter une synovite persistante qui ne sera plus améliorée par une deuxième ligne antibiotique. Nommée « arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques », elle est surtout décrite dans les formes américaines: il s'agit d'un phénomène inflammatoire et non plus infectieux, qui peut être amélioré par les AINS ou les corticoïdes in loco (diagnostic rhumatologique) [94,95].

1.3.2. Acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer

Cette atteinte, peu fréquente (< 5%), touche surtout les femmes et n'est quasiment rapportée qu'en Europe. Elle se caractérise par des lésions cutanées touchant initialement les zones d'extension des extrémités qui peuvent apparaître jusque 10 ans après la morsure. Les lésions sont, au départ, rouge-bleuâtres et œdématiées mais deviennent ensuite atrophique (« peau en papier à cigarette »). Les lésions, le plus souvent unilatérales mais parfois bilatérales, tendent à s'étendre [96].

Une neuropathie périphérique (30-60%) et une hyperalgie (50%) associées (avec PL normale) sont fréquentes de même que des atteintes musculo-squelettiques sont possibles (arthrite, subluxations des articulations des mains et des pieds, tendinites achilléennes, épaisissements du périoste,...). La sérologie (IgG) est toujours positive et le diagnostic peut-être confirmé par biopsie cutanée [97].

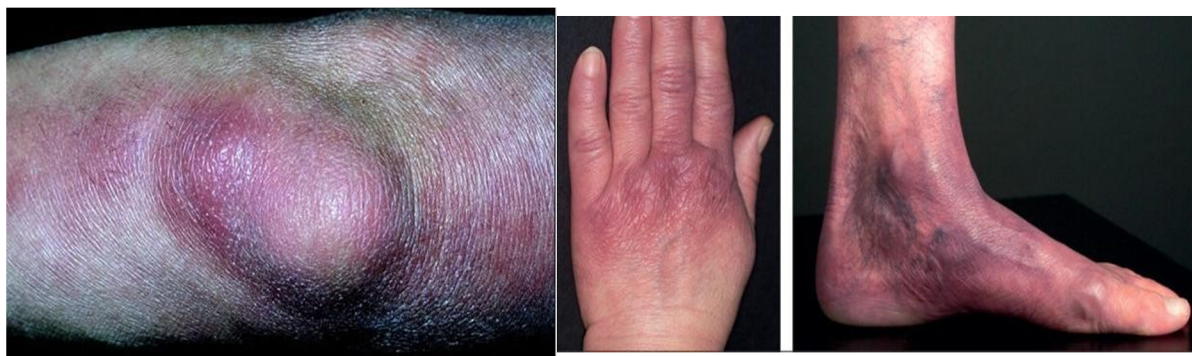


Figure 21: Acrodermatitis chronica atrophicans du genou, la main et du pied

1.3.3. Neuroborréliose tardive

C'est une atteinte rare (< 5% des atteintes neurologiques), se caractérisant par une encéphalomyélite ou radiculomyélite évoluant depuis plus de 6 mois (myélopathie lentement progressive, ataxie, tétra-parésie spastique, perte de l'audition, ...). Ces atteintes tardives sont le continuum d'une infection précoce non traitée. La sérologie, la ponction lombaire et l'imagerie sont toujours pathologiques. On ne peut pas considérer la fatigue et des plaintes de douleur isolées comme une manifestation de neuroborréliose tardive [98].

2. Syndrome post-Lyme ou Post treatment Lyme disease syndrome

Appelé par excès "maladie chronique de Lyme", correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au décours d'une infection préalable à *B burgdorferi* documentée sur le plan biologique et correctement traitée. Divers facteurs comme une longue période d'évolution de la maladie avant le traitement, des réinfections, un titre élevé d'anticorps ou de nombreuses bandes au western-blot, c'est-à-dire tout ce qui traduit une imprégnation importante de l'organisme par les *borrelia*, sont considérés comme favorisant.

Le SPL repose sur diverses hypothèses :

- persistance de l'agent pathogène dans le système nerveux.
- Lésions dys-immunitaires évoluant ensuite indépendamment de la maladie.
- Séquelles d'une borréliose de Lyme.
- Co-transmission d'agents pathogènes par morsure de tique [99, 100].

3. Forme chronique ou maladie de Lyme chronique

Ne répond à aucune définition clinique claire, n'est pas associée à un diagnostic d'infection active à *Borrelia* et les symptômes divers signalés dans certaines publications sont communs à une multitude de pathologies.

Ce terme est utilisé souvent sur base d'un résultat sérologique et d'un manque de diagnostic alternatif. Comme pour le PTLDS, d'autres alternatives diagnostiques doivent toujours être évoquées afin de ne pas méconnaître une autre pathologie en attribuant erronément les symptômes à une sérologie *Borrelia* positive.

Les traitements alternatifs, non conventionnels et divers proposés par certains ne sont pas basés sur l'évidence scientifique et peuvent potentiellement être délétères (en plus d'être coûteux) [101].



*V. Diagnostic
Biologique*

Le diagnostic d'une borréliose de Lyme repose sur trois critères :

- **Eléments d'anamnèse :**

Sortie en forêt. Antécédent connu de fixation prolongé de tique. Notion de contacts avec les animaux...

- **Signes cliniques caractéristiques**

- Certaines manifestations cutanées : l'érythème migrant, le lymphocytome cutané bénin et l'acrodermite chronique atrophiante , ont une très forte corrélation avec la maladie, ils sont donc un critère important de diagnostic.
- Les manifestations neurologiques ou articulaires sont moins spécifiques et doivent être corrélées à d'autres facteurs.
- Les questionnaires visant à diagnostiquer une maladie de Lyme chronique par score doivent être interprétés avec prudence.

- **Signes biologiques**

Toute maladie infectieuse peut être diagnostiquée de deux manières par la biologie médicale :

- Directement par identification de la présence du micro-organisme responsable.
- indirectement par la détection d'anticorps spécifique (sérologie).

Pour les Borrélioses de Lyme, des méthodes existent, mais à l'image de la complexité générale et du polymorphisme de cette maladie, elles répondent de manière variable selon les cas, et sont souvent d'interprétation difficile.

1. Méthodes non spécifiques

1.1. Analyses sanguines :

On peut trouver une augmentation de la vitesse de sédimentation et une augmentation du taux de globules blancs. Ces modifications ne sont pas systématiques ni spécifiques.

1.2. Histologie

L'érythème migrant est en général non spécifique, avec une infiltration périvasculaire par des lymphocytes ou des plasmocytes. On l'utilise dans les cas atypiques pour différentier d'autres affections dont l'histologie est plus caractéristique. Le lymphocytome borrélien est dominé par une infiltration lymphocytaire du derme, avec parfois des plasmocytes, macrophages, éosinophiles. L'acrodermatite chronique atrophiante est caractérisée par une infiltration lymphocytaire du derme et du tissu sous-cutané et par une télangiectasie. Son histologie n'est pas caractéristique mais peut aider au diagnostic [103].

2. Diagnostic bactériologique directe [104]

La recherche directe des *Borrélies* est réalisable par culture ou biologie moléculaire sur biopsie (de peau ou synoviale) ou sur liquide (liquide articulaire, LCR).

2.1. Examen microscopique

Comprend la mise en évidence directe de *B. burgdorferi sl*, à l'état frais, ou après fixation et coloration (Giemsa, coloration argentique) : il est possible en théorie, mais n'est pas réalisé en pratique courante car ces techniques sont fastidieuses et peu sensibles.

2.2. Culture

Le principe repose sur la mise en culture d'un liquide biologique (liquide céphalorachidien, liquide synovial et plasma) ou d'un prélèvement issu d'une biopsie (cutanée, synoviale).

L'ensemencement s'effectue dans un milieu liquide spécifique (le milieu BSK) ou dans un milieu liquide modifié (BSK II).

Il faut effectuer le recueil dans des conditions d'asepsie stricte et l'ensemencement doit être effectué immédiatement après le prélèvement (ce qui implique de disposer du milieu de culture au moment du prélèvement).

C'est la méthode la plus fiable, et la seule qui permet une identification certaine. Elle est cependant difficile car le temps de génération des *Borrelia* est d'environ 7 à 20 heures. Ainsi, pour déclarer qu'une culture est positive il faut environ 10 à 20 jours. Le prélèvement doit être analysé jusqu'à 8 semaines après l'ensemencement afin de conclure à une négativité du test.

Malgré la faible valeur prédictive négative, la culture reste considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des formes cutanées. Sa sensibilité prend une valeur entre 50 et 80% dans les biopsies d'érythème migrant, 60% dans les ACA. A contrario sur le LCR et dans le plasma la sensibilité est médiocre (< à 20 %). Concernant les autres prélèvements, les études sont insuffisantes pour pouvoir donner des éléments de sensibilité. C'est la où l'intérêt est plus faible, les lésions cutanées cliniquement caractéristiques, que la sensibilité est suffisante, ce qui donne un faible intérêt à cet examen en pratique courante [104-106].

2.3. Détection du génome de la bactérie

La méthode par Polymérisation-Chain-Réaction (PCR), très sensible, est capable de détecter des traces de présence d'un organisme vivant par détection de son génome, mais l'amplification importante nécessaire pour révéler cette détection augmente aussi les interférences, et diminue donc la spécificité au fur et à mesure que l'on accroît le seuil de la sensibilité.

Des applications de la méthode PCR ont été développées pour la recherche de *Borrelia*, sur les mêmes prélèvements que la culture. Le choix du marqueur de génome utilisé est délicat, du fait de la complexité et de la variabilité de l'ADN de ces bactéries. La aussi, un compromis entre sensibilité et spécificité doit être fait.

Le diagnostic direct par amplification génique in vitro (PCR) permet la détection mais également le typage des différentes espèces notamment du complexe *B burgdorferi* *s.l.*, sur différents prélèvements (peau, sang, plasma, LCR, liquides internes et tissus). En général, la sensibilité de ces méthodes est similaire à celle de la culture pour les biopsies cutanées d'érythème migrant, mais la PCR a l'avantage de fournir rapidement un résultat, de s'affranchir des problèmes techniques de la culture. Cette sensibilité est faible dans les liquides comme le sang ou le LCR, bien que pour les neuroborrélioses aiguës récentes cette sensibilité puisse atteindre 50 %. C'est dans les manifestations cutanées secondaires (lymphocytome borrélien) et tardives (arthrite, achrodermatite chronique atrophique) que la PCR est la plus intéressante avec une sensibilité jusqu'à 60 % pour les ACA [104-106].

3. Diagnostic bactériologique indirecte : la sérologie

Les techniques de recherche directe sont compliquées à mettre en œuvre. Le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme repose ainsi sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia burgdorferi*.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) était pratiquée en premier lieu pour le sérodiagnostic. Cependant, cette technique a totalement été remplacée par les techniques immuno-enzymatiques.

Les techniques qui permettent la réalisation du diagnostic biologique se déclinent aujourd'hui en deux groupes :

- Les techniques de dépistage comme les techniques immuno-enzymatiques dont l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ;
- Les techniques de confirmation par immunoempreinte : le Western-blot ou immuno-dot.

3.1. Dépistage immuno-enzymatiques : ELISA

C'est la méthode la plus utilisée actuellement. Elle est très reproductible et objective, elle est plus spécifique et plus sensible que l'IFI .

Plusieurs générations de tests ont été commercialisées. A la base, l'antigène utilisé était un simple lysat bactérien. Les résultats ont été décevants, du fait notamment de la différence entre les antigènes que les *Borrelia* développent en culture in vitro et dans un organisme humaine. Nombreux faux positifs et faux négatifs. Ensuite, différentes méthodes de purification ont permis d'augmenter les performances des tests (que ce soit en termes de sensibilité ou de spécificité). Aujourd'hui, les tests de 3^{ème} génération utilisent des antigènes recombinants issus de la recherche en laboratoire. Ils sont destinés à être le plus proche possible d'une protéine déclenchant une réaction immunitaire lors d'une majorité de borréliose [104-106].

3.1.1. Cinétique classique d'apparition des anticorps

-Un début de montée plus au moins corrélé avec l'apparition de l'érythème migrant, qui fait qu'un test pratiqué trop tôt est souvent négatif.

-Une apparition plus précoce des IGM (3 à 5 semaines). Elles disparaissent rapidement (en 1 à 2 mois) dans les cas habituels, mais peuvent persister plus longtemps dans certains cas.

-Une élévation plus tardive et plus durable des IgG (en 6 à 8 semaines). Elles persistent un certain temps, généralement plusieurs mois, avant de disparaître progressivement avec un résidu significatif pouvant persister quelques années [104-107].

3.1.2. Règles à ne pas oublier sur les tests ELISA

-Une sérologie négative ne garantit jamais une absence de borréliose. C'est le cas au stade précoce (avant séroconversion), mais aussi parfois dans certains stades avancés, le test ne reconnaissant pas la réaction de l'organisme à la borréliose spécifique.

-Une sérologie positive n'est pas forcément une borréliose, et doit toujours être confirmée par un test qualitatif (immunblot).

-les sérologies de dépistage, c'est-à-dire sans signes évocateurs de borréliose, n'ont montré aucun intérêt. Trop de faux positifs !

-La diminution des anticorps n'est pas corrélée à la guérison, et ne peut constituer un marqueur fiable de suivi de la maladie.

Tableau III: Interprétation récapulative

Négatif (< au seuil fixé)	-Absence de contact avec <i>Borrelia</i> -Contact récent -> refaire après 3 semaines en cas de signes évocateurs. -Borréliose non détectée par le test effectué
IgM(+) et IgG(-)	-Borréliose récente -Faux positif
IgM(+) et IgG(+)	-Borréliose récente -Faux positif
IgM(-) et IgG(+)	-Borréliose datant de quelques mois (active ou guérie) -Faux positif
IgM(-) et IgG faiblement (+)	-Borréliose ancienne -Faux positif

3.1.3. Index d'anticorps intra thécal [108]

Les anticorps peuvent diffuser de manière passive du sérum dans le LCR.

La présence isolée d'anticorps dans le LCR (sans signe d'inflammation associés) ne permet donc pas de poser le diagnostic d'une neuroborréliose. L'index intra-thécal se montre alors très précieux pour affirmer la réalité de la neuroborréliose.

Lors d'une neuroborréliose, des anticorps intra-thécaux sont formés, et ce en concentration supérieure à celle attendue sur la base des valeurs dans le sérum. On calcule ainsi des indices d'anticorps spécifiques, qui mettent en rapport le titre d'IgG contre *B burgdoferi* dans le LCR avec celui des IgG dans le sérum, tout en tenant compte de la barrière hémato-encéphalique.

Cet index nécessite le dosage des immunoglobulines totales simultanément dans le sérum et le LCR :

$$\text{index intra-thécal} = (\text{Anticorps ELISA LCR} \times \text{IgG totales sérum}) / (\text{Anticorps ELISA sérum} \times \text{IgG totales LCR})$$

3.1.4. Test immuno-chromatographique

Test unitaire de réalisation ultra simple, qui déjà donné de bon résultats pour la détection d'HCG (test de grosses) ou le dépistage HIV.

Pour les borrélioses : Minitest Lymetop+, mais avec les mêmes limites que les tests ELISA.

3.2. Technique qualitative : Western-Blot

Western-Blot ou l'immuno-empreinte est la technique utilisée pour la confirmation sérologique. Il est indispensable d'insister sur le fait que le Western-Blot a pour but de confirmer la spécificité des anticorps détectés par les méthodes de dépistage. Un Western blot positif, seul, n'affirme en aucun cas une borréliose de Lyme évolutive.

Elle 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 le patient.

L'interprétation des résultats est fonction de la nature des bandes ou des protéines reconnues, du nombre et de l'intensité des bandes. Elle est liée à la variabilité antigénique, en fonction de l'espèce et de la souche utilisées.

Le résultat est donc soumis à l'interprétation subjective du lecteur, selon les références et l'expérience de celui-ci et aussi sur le choix des protéines antigénique .plus il y aura des antigènes issus d'espaces et de variantes différentes, plus les chances de détecter les traces d'une infection seront grande, mais aussi plus l'interprétation peut devenir complexe.

Dans la mesure où il est effectuée après un test ELISA positif, on recherche en fait la présence de certains traits caractéristique pour confirmer le dépistage n'était pas un faux positif.

Un autre intérêt dans l'Immunoblot est qu'il permet de suivre la guérison, qui s'accompagne parfois de la disparition de certaines bandes (ce qui signifie que l'organisme ne produit plus certains anticorps [104,109]).

4. Stratégie diagnostique

L'EUCALB [110] et le CDC [111] recommandent une stratégie diagnostique en 2 étapes :

Test ELISA (ou test de dépistage rapide) : test de sensibilité très variable, il identifie les anticorps dirigés contre les antigènes de spirochètes.

Confirmation des tests positifs ou douteux par Western Blot : il identifie spécifiquement les anticorps dirigés contre les différentes espèces de *B burgdoferi sl* et ainsi exclut les résultats faussement positifs [104-111].

Tableau IV: Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques:

Forme	Examens essentiels	Examens optionnels
Erythème migrant	Aucun	Culture ou PCR sur biopsie
Lymphocytome borrélien	Sérologie + Histologie si cas douteux	Culture/PCR sur biopsie
Acrodermatite chronique atrophiante(ACA)	Sérologie ++ souvent élevée Histologie évocatrice	Culture/PCR sur biopsie
Arthrite	Sérologie positive dans le sang à titre habituellement élevé (IgG) Liquide articulaire inflammatoire	Culture/PCR sur liquide articulaire
Neuroborréliose précoce	Ac dans le LCR + Sérologie sanguine ++	Lymphocytose dans le LCR
Neuroborréliose tardive	Ac dans le LCR + Sérologie sanguine ++ ➔ Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	Culture/PCR sur LCR (10%)
Formes oculaire	Sérologie +	Sur avis spécialisé
Forme cardiologique	Sérologie +	Sur avis spécialisé
Syndrome Post-Lyme	Sérologie positive +diagnostic différentiel avec autres affections	



VI. Traitement

La borréliose de Lyme étant une maladie infectieuse bactérienne, bien que de nombreuses régressions spontanées existent, son traitement de fond est donc l'antibiothérapie. Lorsque les manifestations sont inflammatoires, des médicaments anti-inflammatoires sont proposés.

1. Objectifs du traitement

L'objectif principal est l'éradication complète des *Borrelia*, quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire, ceci pour prévenir la survenue de phase tardive d'infection, qui est souvent associée à des phénomènes inflammatoires ou dys-immunitaires. Il faut utiliser des molécules actives sur le germe, avec peu de résistance connue, et à bonne diffusion tissulaire.

Le second objectif est la précocité de la mise en route de ce traitement. Plus le traitement est tardif (phase secondaire, voire tertiaire), plus le patient est exposé à une résolution lente de sa maladie et à une persistance des symptômes.

2. Moyens [110,112,113]

Toutes les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme doivent faire l'objet d'une antibiothérapie ciblée. Par contre, une sérologie positive sans symptomatologie caractéristique est une séquelle sérologique qui ne doit pas être traitée, évitant ainsi une exposition inappropriée aux antibiotiques. En cas de présentation aspécifique, le patient sera réévalué dans les semaines suivantes afin d'exclure l'apparition de symptômes évocateurs ou être adressé en consultation de maladies infectieuses.

A ce jour, aucune émergence de résistance aux antibiotiques n'a été rapportée pour *B burgdorferi sl*.

Un traitement antibiotique bien mené ne permettant pas d'améliorer nettement ou complètement (le plus souvent) la situation doit remettre le diagnostic en question. La prolongation de la durée du traitement ou l'association d'antibiotiques n'est pas indiquée, n'a pas démontré son efficacité, est potentiellement toxique et est onéreuse pour le patient, l'exposant inutilement à des antibiotiques.

En règle générale, l'efficacité in vivo d'un antibiotique vis-à-vis d'un germe infectieux, dépend des facteurs suivants :

- L'activité in vitro de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie.
- La pénétration de l'antibiotique jusqu'au site infecté : la peau, les articulations et le SNC.
- La capacité de l'antibiotique à exprimer son activité au site de l'infection.
- L'état de réceptivité de la bactérie à l'action de l'antibiotique (métabolisme).

Ce sont les deux premiers paramètres qui peuvent être contrôlés le plus facilement par le choix raisonné de la molécule par le prescripteur.

In vitro, *B burgdorferi* est très sensible aux cyclines (doxycycline), à l'amoxicilline, à la ceftriaxone, au céfotaxime, et à l'érythromycine (moins efficace in vivo). Elle est modérément sensible à la pénicilline G, à l'oxacilline. Elle est résistante aux aminosides, aux quinolones et à la rifampicine.

2.1. Traitement de la phase primaire

➤ (érythème migrant)

Plusieurs essais cliniques menés aux États-Unis [114] et en Europe [115] ont éclairé le traitement antimicrobien de la maladie de Lyme au stade précoce.

Selon les résultats de ces études, l'amoxicilline, l'azithromycine, la céfuroxime et la doxycycline offraient une efficacité comparable, indépendamment de la dose et de la durée du traitement.

Selon les règles de bon usage d'un traitement antibiotique, parmi les différents traitements testés, on privilégiera les antibiotiques les plus anciens, au spectre le plus étroit, les mieux tolérés et les moins coûteux : l'amoxicilline et la doxycycline.

Selon le RCP (résumé caractéristique produit) il convient d'utiliser l'amoxicilline à une dose de 3 g par jour durant 15 à 21 jours. Quant aux études américaines, elles préconisent l'utilisation de l'amoxicilline à 500 mg trois fois par jour sans tenir compte du poids. Devant ces disparités et devant le risque de complications pouvant survenir sans une dose suffisamment élevée, la prise en charge repose sur l'administration d'une dose d'amoxicilline (50 mg/kg/jour en trois prises orales) sur une durée de 14 à 21 jours.

Parmi les cyclines, seule la doxycycline présente une efficacité similaire à celle de l'amoxicilline. Les posologies utilisées sont généralement comprises entre 200 et 300 mg (réparties en 2 à 3 prises). Une prise unique de 200 mg par jour pendant 14 jours est possible compte-tenu de la cinétique de la molécule. La minocycline ne doit être pas être utilisée

du fait de ses effets indésirables potentiellement graves (toxidermies sévères). Enfin, l'utilisation d'azithromycine (500 mg par jour pendant 10 jours) reste possible mais il n'est pas nécessaire de prescrire cette molécule en première intention. Elle reste possible en cas de contre-indication aux cyclines et aux bêta-lactamines.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible dès la constatation d'un érythème migrant, administré par voie orale et ne dépassant pas 14 jours pour la doxycycline et l'amoxicilline. Si l'on est en présence d'un érythème migrant multiple ou de signes extra-cutanés et/ou généraux, la durée de traitement peut être allongée à 21 jours.

➤ **Lymphocytome borrélien**

Se traite comme un érythème migrant, en optant pour une durée de 21 jours en cas de lésion de grande taille.

2.2. Traitement de la phase secondaire [116]

A ce stade, les traitements n'ont été que très peu testés et comparés. Les études ont pour l'instant confirmé leur intérêt sans avoir validé un schéma thérapeutique précis.

➤ **Neuroborrélioses**

Les récentes études ont montré une efficacité similaire de la doxycycline dans les atteintes neurologiques précoces, comparativement à la ceftriaxone parentérale. Le nombre de patients étudiés présentant une atteinte sévère (encéphalite, encéphalomyélite) étant limitée, certains experts préconisent la ceftriaxone (en IV, 2g/j pendant 14 à 21j) en premier choix en cas d'atteinte sévère en attente de données plus robustes.

Un traitement par voie orale par doxycycline 200mg/jour ou amoxicilline 3g/jour pendant 14 à 28 jours n'est recommandé que dans les formes avec atteinte isolée d'un nerf crânien sans réaction méningée associée (cas de la paralysie faciale isolée).

➤ **Atteintes articulaire ou arthrite de Lyme [117]**

Répond à la doxycycline 200 mg/jour pendant 28 jours. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte peut soulager le patient. La répétition des épisodes douloureux impose d'éliminer une pathologie rhumatismale inflammatoire chronique (spondylarthropathies ou polyarthrite rhumatoïde).

➤ **Atteintes cardiaques**

sont souvent découvertes via une autre manifestation secondaire, dès lors devant l'atteinte d'au moins deux organes on préférera l'utilisation d'un traitement parentéral (ceftriaxone) plutôt qu'un traitement per os (doxycycline ou amoxicilline). La durée du traitement est généralement de 14 à 28 jours. L'hospitalisation est recommandée afin de surveiller les patients et ainsi de prévenir le risque de syncope, dyspnée, douleur thoracique.

➤ **Atteintes ophtalmiques**

Il n'existe pas de consensus précis pour traiter les atteintes ophtalmiques. Si le traitement est nécessaire, il repose généralement sur l'utilisation d'une antibiothérapie et d'anti-inflammatoires (corticoïdes). On utilise généralement la ceftriaxone durant 3 semaines.

2.3. Traitement de la phase tertiaire

La phase tertiaire est une phase où le rôle de *Borrelia* s'exerce de façon indirecte. Dans cette phase, se retrouvent des mécanismes immunitaires et inflammatoires non encore bien connus. On y classe des neuroborrélioses tardives, des arthrites chroniques (dont le traitement est généralement identique à celui de la phase secondaire) mais aussi l'acrodermatite chronique atrophiante.

Pour traiter l'acrodermatite chronique atrophiante, il est possible d'utiliser la doxycycline à raison de 200 mg par jour pendant 28 jours en première intention. L'utilisation de ceftriaxone à raison de 2 g par jour par voie parentérale peut être utilisée comme alternative. Les études cliniques ne permettent pas de retenir un schéma thérapeutique précis, tant sur le plan de la molécule que sur le plan de la durée de traitement.

Concernant les formes neurologiques, la forme orale n'est recommandée que dans les formes comportant l'atteinte d'un nerf crânien isolé. Dans les autres formes, la voie parentérale sera privilégiée).

2.4. Cas particuliers :

➤ Femmes enceintes et enfants

Étant donné que la doxycycline est contre-indiquée durant la grossesse, les options thérapeutiques et prophylactiques ne sont pas les mêmes pour les femmes enceintes que pour les autres adultes.

Lorsqu'une femme enceinte subit la morsure d'une tique *Ixodes*, il est recommandé de surveiller pendant 30 jours l'apparition éventuelle des signes et symptômes de la maladie de Lyme et d'administrer à la patiente un traitement par l'amoxicilline ou la céfuroxime si elle contracte la maladie [118].

➤ **Pour les enfants de moins de 8 ans**

Certains antibiotiques ne peuvent être administrés aux enfants de moins de 8 ans (notamment les cyclines). Le traitement doit durer 3 semaines en phase primaire.

La molécule préconisée est généralement l'amoxicilline

Le dosage recommandé par la Haute Autorité de Santé est de :

- 50 mg/kg de poids de l'enfant/j si l'enfant présente un érythème migrant strictement isolé, c'est-à-dire sans aucun autre symptôme (y compris mal de tête banal)
- 100 mg/kg de poids de l'enfant/j dans tous les autres cas. En cas d'intolérance à l'amoxicilline, il est aussi possible d'utiliser d'autres molécules (azithromycine, cefuroxime...). En cas de paralysie faciale ou d'évolution grave et/ou fulgurante des symptômes, un traitement par intraveineuse par ceftriaxone (Rocéphine) peut être envisagé.

➤ **Syndrome post Lyme**

La persistance d'une symptomatologie fonctionnelle (asthénie, algies diffuses, plaintes cognitives) sans manifestation objective à l'examen clinique chez un patient correctement diagnostiqué et traité pour une borréliose de Lyme ne devrait pas faire l'objet d'un traitement antibiotique prolongé ou d'une nouvelle cure d'antibiotiques, car la responsabilité d'une infection active à *Borrelia* dans ce syndrome n'est pas établie.

Une exploration médicale à la recherche d'une autre étiologie devrait être envisagée, et lorsqu'aucun traitement spécifique ne peut être proposé, une prise en charge symptomatique de ces patients est requise (hygiène de vie, low-impact exercice, ...).

2.5. Suivi post thérapeutique [119]

2.5.1. Suivi clinique

L'objectif est l'amélioration et la disparition des signes cliniques. Lors de la phase primaire d'érythème migrans, les signes cutanés mettront plusieurs semaines à disparaître, sans que cela soit signe d'échec thérapeutique. Pour la phase précoce localisée, le suivi se résume à l'observation de la régression totale des symptômes dans les 4 à 6 mois. Il a pour but d'exclure la survenue d'une forme disséminée.

Le suivi des phases disséminées, précoce et tardive, s'attache à la surveillance clinique. La persistance des symptômes peut s'expliquer soit par efficacité insuffisante de l'antibiothérapie, soit par infection persistante dans un foyer intracellulaire.

Pour les formes secondaires et tertiaires, la résolution sera d'autant plus lente et incomplète que le traitement aura été mis en route avec retard. On réalisera l'évaluation clinique à distance, d'au moins deux mois après la fin de l'antibiothérapie, voire six mois dans le cas des neuroborrélioses.

2.5.2. place de la biologie

La sérologie se prête mal au suivi de l'évolution de la maladie ou de son traitement. Elle n'est pas un paramètre indicatif de la progression ou de la régression, ni dans le sérum ni dans le LCR. En effet, les titres d'anticorps évoluent peu avec le temps, même les IgM peuvent rester positives pendant des années.

Une nouvelle investigation sérologique ne sera indiquée que si il y a suspicion d'une nouvelle infection. Des réinfections sont en effet possibles, la preuve d'une immunité protectrice n'ayant pas encore été faite.

A la fin du traitement, un immunoblot peut en revanche s'avérer utile: si le nombre de bandes diminue, cela indique le succès thérapeutique.

Pour le suivi de l'arthrite de Lyme, le diagnostic moléculaire peut être utilisé pour rechercher une négativation de la PCR dans le liquide synovial, notamment en cas de persistance de douleurs.

Pour les atteintes neurologiques, en cas de troubles persistants ou d'évolution progressive, on peut répéter la ponction lombaire, pour comparer la pléïocytose. La surveillance du LCR montre une décroissance importante, sinon totale, de la protéinorachie et de la pléïocytose dans les 6 à 12 mois suivant le traitement. Une réaugmentation de cette pléïocytose est un marqueur de réinfection. Par contre, la synthèse intrathécale d'immunoglobulines persiste à distance du traitement, jusqu' à 3 ans pour les IgG, les IgM disparaissent après 6 mois. Cette synthèse intrathécale ne constitue donc pas un marqueur fiable d'infection active.

Nous récapitulons maintenant, dans les tableaux ci-dessous, (tableaux V et VI) les différentes stratégies thérapeutiques utilisées selon les différentes phases de la maladie :

Tableau V: Recommandations de traitement de la phase primaire de la borréliose de Lyme (traitement per os).

	Antibiotique	Posologie
Adulte		
1ère intention	Amoxicilline	1g x 3/j pendant 14 à 21 jours
	Doxycycline	100 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours
2ème intention	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours
3ème intention	Azithromycine	500 mg x 1/j pendant 10 jours
Enfants		
1ère ligne <8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en trois prises pendant 14 à 21 jours
1ère ligne >8ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en trois prises pendant 14 à 21 jours
	Doxycycline	4 mg/kg/j en deux prises pendant 14 à 21 jours
2ème ligne	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en deux prises pendant 14 à 21 jours
3ème ligne	Azithromycine	20 mg/kg/j en une prise pendant 10 jours
Femme enceinte ou allaitante		
1ère ligne	Amoxicilline	1 g x 3/j pendant 14 à 21 jours
2ème ligne	Céfuroxime-Axétil	500 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours
3ème ligne	Azithromycine	500 mg x 1/j pendant 10 jours.

Tableau VI: Recommandations de traitement pour les phases secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme.

Phase cliniques	Stratégies thérapeutique	
	1ère intention	2ème intention
Paralysie faciale isolée (neuroborréliose)	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 14 à 21 jours (ou) Amoxicilline <i>per os</i> 1 g x 3/j pendant 14 à 21 jours (ou) Ceftriaxone IV/IM 2 g/j pendant 14 à 21 jours	
Autres formes de Neuroborrélioses	Ceftriaxone IV/IM 2 g/j pendant 21 à 28 jours	Pénicilline G IV 24 à 28 MUI/j (millions d'unités internationales) pendant 21 à 28 jours Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 21 à 28 jours
Arthrites aiguës	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 21 à 28 jours	Amoxicilline <i>per os</i> 1 g x 3/j pendant 21 à 28 jours
Arthrites chroniques ou arthrites récidivantes	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 30 à 90 jours (ou) Ceftriaxone IM/IV 2 g/j pendant 14 à 21 jours	



VII. Prévention

1. Prévention primaire [110,120,121]

Le but de la prévention primaire est d'éviter le contact entre la tique et l'Homme et par conséquent, d'éviter le risque de piqûre.

1.1. Communication et mesures vestimentaires

La première stratégie est évidemment l'information du grand public, des sujets exposés et des professionnels de santé. Cette information doit faire état de l'existence d'un risque de transmission de la maladie par des tiques dans des zones d'endémie bien précises, de la description du vecteur (tique) et de ses différents stades (larve, nymphe, et adulte), des différents signes révélateurs de la maladie (notamment l'érythème migrant) et d'autres signes généraux nécessitant une consultation médicale.



Figure 22: Affiche d'avertissement dans une forêt.

La prévention primaire repose essentiellement sur des mesures vestimentaires simples :

- Le port de vêtements longs et clairs (afin de mieux repérer les tiques),

-L'incorporation des bas de pantalons dans les chaussettes ou l'insertion de chemises dans des gants pour les travailleurs forestiers, mais aussi le port de vêtements couvrants au niveau du torse, font partie des mesures simples et efficaces.

-Le port d'un chapeau, si contact de la tête avec la végétation, est recommandée.

-Il est possible d'utiliser des guêtres imprégnées de répulsifs ou non.

1.2. Répulsifs

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques repoussant les insectes et les arthropodes, les empêchant ainsi de piquer l'Homme ou l'animal. L'arthropode est perturbé dans son repérage de l'hôte. Ainsi, il ne pique pas mais il n'est pas tué par le répulsif (contrairement à l'insecticide).

Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de plusieurs paramètres : l'âge de la personne, mais aussi les conditions dans lesquelles le produit sera utilisé. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses ou les lésions cutanées. Il faut également être vigilant en cas d'antécédent d'allergie cutanée.

Les répulsifs actuels sont des molécules à application externe (cutanée ou vestimentaire). Il existe des répulsifs naturels ou de synthèse. Ces répulsifs ont longtemps été étudiés contre les moustiques mais leur efficacité pour les tiques est moins connue.

Parmi les répulsifs naturels, le P-menthane-3,8-diol (PMD), extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora* semble être efficace sur les tiques. Il est commercialisé en France mais peu d'études ont été effectuées sur sa toxicité

potentielle. Il ne peut être utilisé chez l'enfant de moins de 30 mois ou en cas d'antécédents de convulsions. En effet, ces répulsifs naturels sont souvent des huiles essentielles, principalement la citronnelle. Ces huiles essentielles ne sont pas recommandées puisqu'elles sont très volatiles et leur effet répulsif est très limité dans le temps (20 min à 1 heure). De plus, certains composés de ces huiles possèdent des effets irritants (citral, farnesol, trans-2-hexanal) ou des substances carcinogènes (eugénol). D'autres produits d'origine naturelle sont à l'étude mais pas encore commercialisés. C'est le cas du 2-undécanone issu de la tomate, ou encore de l'acide dodécanoïque (dérivé huileux issu de la noix de coco ou de palme).

Ce sont les répulsifs de synthèse qui sont le plus souvent utilisés. Ils rentrent dans le cadre de la protection de piqûres de moustiques depuis de nombreuses années. Le DEET ou diéthyltoluamide est le répulsif de référence permettant une protection de 4 à 5 heures. Cette molécule peut être toxique (en effet, 30% de la dose appliquée peuvent être absorbés). Elle peut ainsi être responsable de signes cutanés chez l'enfant (urticaires, dermatites de contact) mais aussi de signes neurologiques (convulsion, ataxie, encéphalopathie). Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 30 mois et en cas d'antécédents de convulsions. Par ailleurs, elle peut être également responsable de l'altération de tissus synthétiques (élasthane, vinyl) mais aussi de matières plastiques (lunettes, bracelets, montres).

D'autres molécules plus récentes existent. L'IR 35/35 ou N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate assure une protection de 4 heures. Il est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois mais autorisé chez la femme

enceinte. Le KBR 3023 ou picaridine a une efficacité proche du DEET ,L’OMS autorise son application à partir de l’âge de 12 ans .

Les répulsifs de synthèse comprennent également la perméthrine (insecticide de contact utilisable sur les vêtements). Ce produit est généralement utilisé par les militaires du fait de son action de plusieurs semaines. Il est même possible de l’appliquer par immersion. Dans ce cas, l’effet répulsif persiste 6 mois et résiste au lavage et au repassage. Du fait de sa toxicité cutanée et environnementale ce produit n’est pas recommandé en pratique quotidienne

2. Prévention secondaire [110,122]

Consiste à savoir détecter, retirer rapidement et proprement une tique accrochée à la peau, puis surveiller.

2.1. Recherche de la tique

L’inspection systématique de la peau et du cuir chevelu est primordiale après une exposition au risque de piqûre de tique. Il est important d’inspecter également les oreilles, les organes génitaux, les plis du genou, les aisselles et l’ombilic car les tiques recherchent les zones humides du corps. Il faut insister sur la notion d’inspection « minutieuse » puisque la pique de tique passe facilement inaperçue en raison de son caractère indolore suit au caractéristique salivaire de la tique. De plus, du fait de leur faible taille difficile à repérer. C’est pour cela qu’en zone d’endémie, il est généralement utile d’inspecter de nouveau le lendemain les différents sites car la tique, gorgée de sang, sera plus facilement visible.

2.2. Retrait de la tique

Le retrait de la tique doit être effectué le plus rapidement possible. En effet, il existe une relation entre la durée d'attachement de la tique et le risque de sa transmission de *Borrelia*. Le risque de transmission des pathogènes existe à partir de la huitième heure. Cela dépend du vecteur mais aussi du type de bactérie infestant le vecteur. Le risque de transmission en zone d'endémie est de 1 à 4% et de 12 à 32 % si la durée d'attachement est d'au moins 72 heures.

Il est important de retirer la tique de façon mécanique, avec une pincette ou un outil appelé « tire-tique », il existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les adultes.

Le retrait doit s'effectuer avec une traction perpendiculaire à la peau, avec une rotation dans le sens anti-horaire. Il faut éviter d'arracher la tête de la tique. Il est nécessaire de désinfecter le site de la piqûre après retrait de la tique. En effet, l'utilisation d'antiseptique avant le retrait de la tique pourrait induire sa régurgitation. S'il reste des débris de tique dans la peau, il est possible de les arracher avec une aiguille (de la même façon qu'une écharde). Le port de gants n'est pas obligatoire mais la désinfection des doigts est recommandée.

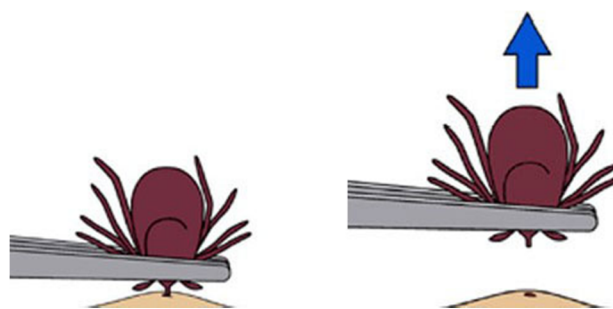


Figure 23: Technique de retrait d'une tique.

Par ailleurs, il est également important de préciser qu'aucune méthode « chimique » de retrait de la tique n'est préconisée. En effet l'utilisation de vaseline, essence, éther ou alcool pourrait induire une régurgitation et par conséquent augmenter le risque de transmission de *Borrelia*. L'utilisation de d'anesthésiques locaux n'est pas recommandée pour les même raisons.

Il est ainsi important de rassurer les individus venant d'être piqués. Le risque de transmission de pathogènes n'est pas systématique. Il faut procéder à un retrait mécanique de la tique, puis désinfecter le site de piqûre. Il convient ensuite de surveiller les jours suivant, la zone de piqûre, à la recherche d'une surinfection locale ou d'un érythème migrant.

2.3. Antibioprophylaxie [123]

L'antibioprophylaxie systématique après une piqûre de tique n'est pas recommandée. En effet, en zone d'endémie cette antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans les situations à haut risque de contamination. Les études menées aux Etats-Unis ont démontré qu'une antibioprophylaxie (ressemblant au traitement de l'érythème migrant) n'a pas montré plus de bénéfice versus placebo, avec notamment un rapport coût/bénéfice défavorable. Le bénéfice dépendrait du taux d'infestation des tiques.

Aujourd'hui, la prophylaxie par doxycycline en prise unique (200 mg) ou en traitement court de 3 à 5 jours est efficace pour réduire considérablement le risque de transmission de pathogènes après piqûre de tique. Cependant, cette antibioprophylaxie ne doit pas être recommandée systématiquement. Cette stratégie doit être discutée au cas par cas, notamment en zone d'endémie pour des sujets soumis à un risque élevé de contamination (notamment pour des

individus piqués par plusieurs tiques et dont la durée d'attachement dépasse les 48-72 heures).

Les cyclines étant contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans et chez la femme enceinte. Il existe d'autres stratégies concernant ces profils.

Les enfants ne doivent pas être systématiquement traités. La zone de piqûre devra être surveillée dans les jours suivant celle-ci, afin de rechercher un éventuel érythème migrant. Si l'enfant présente de multiples piqûres de tiques, il est possible de discuter une antibioprophylaxie par amoxicilline (50 mg/kg/jour pendant 10 jours).

Chez les femmes enceintes, l'amoxicilline à hauteur de 750 mg à 3 g par jour pendant 10 à 21 jours est souvent proposée en cas de piqûre de tique en zone d'endémie. Le risque de borréliose de Lyme n'est pas nul mais paraît extrêmement faible. Il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse du fœtus lors d'une borréliose de Lyme gestationnelle (ce qui est fortement sujet à polémique actuellement).

Chez les immunodéprimés, bien qu'il n'y ait aucune étude permettant de justifier l'instauration d'une antibioprophylaxie, certains cas de borréliose de Lyme disséminée chez des patients séropositifs pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et patients greffés ont amené à proposer une stratégie thérapeutique. Il est ainsi possible (selon le rapport bénéfice/risque individuel) de mettre en place un traitement par amoxicilline à raison de 3 g/j pendant 10 à 21 jours ou par doxycycline (200 mg en monodose). Le choix repose sur la sévérité du déficit immunitaire.

Un arrêt transitoire de l'allaitement est conseillé en Allemagne aux femmes porteuses d'une borréliose de Lyme. Cette recommandation est basée sur la mise en évidence de *Borrelia* par PCR dans le lait maternel.

2.4. Vaccination [124]

Des vaccins ont été développés aux USA. Ils sont dirigés contre l'antigène de surface *OspA* de *B burgdorferi ss*. Les anticorps dirigés contre *OspA* sont ingérés par la tique durant son repas sanguin et neutralisent les *borrélie*s dans l'intestin de la tique, empêchant leur migration vers les glandes salivaires de la tique.

LYMErix® (Glaxosmithkline Ltd) a vu sa commercialisation s'interrompre en février 2002 en raison d'un rapport coût/efficacité/bénéfice défavorable. En raison de l'hétérogénéité des *OspA* des souches de *borrélie*s européennes, ce vaccin n'a pas son utilité sur notre continent. Un vaccin multivalent serait envisagé chez Baxter, (*B burgdorferi sl*, *B garinii* et *B afzelii*). La piste d'un vaccin anti-tiques est aussi à l'étude.



Conclusion

Le Maroc menacé !! «Le Maroc n'est pas à l'abri des maladies à transmission vectorielle», tel a été le constat fait par le ministre de la Santé, El Hossein El Ouardi, lors de la célébration de la Journée mondiale de la santé le 7 avril 2014.

L'importance croissante des maladies vectorielles émergentes et ré-émergentes est observée en santé animale et en santé publique. Les facteurs d'émergence sont les changements globaux dont le réchauffement climatique, les mouvements commerciaux, le changement des pratiques agricoles, urbanisation des milieux naturels, etc... Les changements climatiques pourraient avoir un impact direct sur la bio-écologie des Arthropodes vecteurs et favoriser la pullulation, l'apparition ou la disparition de certaines espèces pouvant être à l'origine de la réémergence ou de l'émergence de maladies vectorielles telles que, la Borréliose de Lyme ,.... Ainsi, l'étude de l'écologie des vecteurs (tiques, moustiques), la génétique des populations, le statut de sensibilité aux différentes familles d'insecticides ainsi que leur compétence vectorielle, sont d'un intérêt capital pour comprendre l'épidémiologie de ces maladies.



Résumés

Résumé

Titre : Borréliose de Lyme

Auteur : MOUKTABIS Soufiane

Mots-clés : hémisphère Nord- Lyme - *Borrelia burgdorferi* - *Ixodes*- érythème migrant

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse due à une bactérie *Borrelia burgdorferi*, dont il existe plusieurs espèces, transmise à l'homme et de nombreux animaux par l'intermédiaire d'une piqûre de tique du genre *ixodes*. Répandue dans les régions tempérées et froides de l'hémisphère Nord (de l'Amérique du Nord à la Chine).

Les manifestations cliniques se déroulent en trois stades. Le stade primaire caractérisé par l'érythème migrant, lésion cutanée typique et de localisation variable au cours du temps. Le stade secondaire et tertiaire est marqué par une dissémination hématogène vers le système nerveux (paralysie faciale, encéphalite...), les articulations, la peau, le cœur ou l'œil...

Le diagnostic repose sur le tableau clinique au stade primaire, ou sur la mise en évidence de *Borrelia burgdorferi* par culture, par PCR (amplification en chaîne par polymérase), ou encore sur l'ascension du taux des anticorps après la phase primaire.

Le traitement antibiotique (amoxicilline, cycline) est d'autant plus actif qu'il est administré précocement.

La prévention repose sur la lutte contre les tiques et la protection individuelle contre la morsure des tiques lors de séjours en zone particulièrement à risque.

Une polémique se développe et s'amplifie en Europe comme aux USA concernant les moyens de diagnostics et de prise en charge de la forme dite chronique.

Abstract

Title: Lyme borreliosis

Author: Mouktabis Soufiane

Keyword: Northern Hemisphere-Lyme- *Borrelia burgdorferi* - *Ixodes ticks* - Erythema migrans.

Lyme borreliosis is the most common tick-borne disease in the Northern Hemisphere. It is caused by the *Borrelia burgdorferi* group of spirochetes, which are transmitted by *Ixodes* ticks to humans and animals.

Clinical manifestations take place in three stages. The primary stage characterized by a typical skin lesion called erythema migrans

The secondary and tertiary stage is marked by a haematogenous dissemination towards the nervous system (facial paralysis, encephalitis ...), the joints, the skin, the heart or the eyes ...

The majority of laboratory tests performed for the diagnosis of Lyme disease culture, PCR (polymerase chain reaction) and the detection of the antibody responses against *Borrelia burgdorferi* in serum. The sensitivity of antibody-based tests increases with the duration of the infection. Patients early in their illness are more likely to have a negative result.

There is currently no vaccine available to prevent Lyme disease , prevention is based on tick control and individual protection against bite of ticks during stays in areas particularly at risk, and to take sensible precaution.

There has recently been a lot of focus on Lyme disease in the media, with much attention on people who've been diagnosed with "chronic Lyme disease".

المخلص

العنوان: بوريليا لايم

الكاتب: مقتبس سفيان

الكلمات الأساسية: لايم - بوريليا بورغدورفييري - القرادة - الحمamy الهامشية

داء لايم هو داء خمجي ينتج عن الإصابة بإحدى أنواع البوريليا (بورغدورفييري) وهي بكتيريا من جنس اللوليبات. يعد أشهر داء منقول عن طريق القرادة في نصف الكرة الأرضية العلوي.

مرض لايم هو مرض محدد جيدا من الناحية الميكروبيولوجية ، الوبائية، السريرية و المصلية، على الرغم من أن إختبارات التشخيص، حتى الآن، ناقصة .

العارض الكلاسيكي في المرحلة الأولى هي الحمamy الهامشية و هي عبارة عن طفح جلدي دائري الشكل يتوسع في الاتجاه المعاكس للمركز. لتتطور الحالة في المراحل المتأخرة من الداء لتشمل أعراضا تصيب القلب ,المفاصل والجهاز العصبي ولا يمكن التنبؤ بها بسبب المشاركة المناعية في الأعراض.

تعتبر المضادات الحيوية العلاج الأساسي لداء لايم مع شرط احترام الجرعات ومدتها، وخاصة في الأشكال الأولية ,وقد تنشأ صعوبات في مراحل متأخرة من المرض لدى الحالات الغير معالجة أو التي لم تعالج بشكل جيد، حيث تصبح الاستجابة للعلاج أبطأ، وينصح باتخاذ التدابير الوقائية اللازمة عند التواجد في مناطق تُوجد فيها حشرات القرادة واستشارة الطبيب عند التعرض للسع.



*Bibliographie
et Webographie*

- [1]. <http://www.maladie-lyme-traitements.com/historique-maladie-de-lyme.html>
- [2]. **Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al.** Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20(1):7-17.
- [3]. <http://www.themaydayproject.org/single-post/2014/11/19/Dr-Willy-Burgdorfer-19252014>
- [4]. **Garrity GM, Winters M, Searles DB.** Taxonomic outline of the procaryotic genera. *Bergey's manual of systematic bacteriology* 2001; 2 : 24
- [5]. **Schroder NWJ, Eckert J, Stubs G et al .** Immune response induced by spirochetal outer membrane lipoproteins and glycolipids. *Immunobiology* 2008 ;213:329-40
- [6]. **Stanek G, Reiter M.** The expanding Lyme Borrelia complex:clinical significance of genomic species. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(4):487-93.
- [7]. **Postic D, Garnier M, Baranton G.** Multilocus sequence analysis of atypical *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates – description of *Borrelia californiensis* sp., and genomospecies 1 and 2. *Int J Med Microbiol* 2007;297(4):263-71
- [8]. **Paster BJ, Parola E, Kelly RT.**The spirochetes.*Bergey's manual of systematic bacteriology* 1984; 5 :337-51
- [9]. **Euzeby JP.** *Borrelia burgdorferi* et la maladie de Lyme chez les animaux. *Revue Méd Vét* 1989;140:371-88

- [10]. **Eicken C, Sharma V, Klabunde T and al.** Crystal Structure of Lyme Disease Variable Surface Antigen VlsE of *Borrelia burgdorferi*. The Journal of Biological Chemistry 2002. 277:21691-96
- [11]. **Postic D, Baranton G.** *Borrelia*. Précis de bactériologie clinique 2000 ;1521-31
- [12]. **Takayama K, Rothenberg RJ, Barbour AG.** Absence of lipopolysaccharide in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun 1987; 55:2311-13
- [13]. **Rosa PA, Tilly K, Stewart PE.** The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete. Nat Rev Microbiol. 2005;3(2):129-43.
- [14]. **Miklossy J, Kasas S, Zurn A-D et al.**, Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflamm. 2008;5:1-40
- [15]. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Characterization-of-Biofilm-Formation-by-Borrelia-burgdorferi-In-Vitro-pone.0048277.s006.ogv>
- [16]. **Schutzer S, Fraser-Liggett C, Casjens RS et al.** Whole genome sequences of thirteen isolates of *Borrelia burgdorferi*. J. Bacteriol 2011;193:1018-102
- [17]. **Stewart PE, Wang X, Bueschel DM et al.** Delineating the Requirement for the *Borrelia burgdorferi* Virulence Factor OspC in the Mammalian Host. Infect Immun 2006;74(6): 3547–53
- [18]. MALADIE DE LYME CHEZ LES BOVINS: CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE : THESE Pour le DOCTORAT VÉTÉRINAIRE Présentée et soutenue publiquement devant LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL par Gaëlle MASSÉ-MOREL

- [19]. **Neelakanta G, Li X, Pal U et al.** Outer surface protein B is critical for *Borrelia burgdorferi* adherence and survival within Ixodes ticks. *PLoS Pathog* 2007;3:33
- [20]. **Seemanapalli SV, Xu Q, McShan K, Liang FT.** Outer surface protein C is a dissemination-facilitating factor of *Borrelia burgdorferi* during mammalian infection. *PLoS ONE* 2010;5:12
- [21]. **Lam TT, Ngyyen TPK, Montgomery RR et al.** Outer surface eproteins E and F of *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease, *Inf. Immun* 1994; 62:290-98
- [22]. **Blevins JS, Hagman KE, Norgard MV.** Assessment of ecorin-binding protein A to the infectivity of *Borrelia burgdorferi* in the murine models of needle and tick infection. *BMC Microbiol* 2008;8:82
- [23]. **Hartmann K, Corvey C, Skerka C et al.** Functional characterization of BpCRASP-2, a distinct outer membrane protein of *Borrelia burgdorferi* that binds host complement regulators factor H and FHL-1. *Mol Microbiol* 2006;61: 12220-36
- [24]. **Zhang JR, Norris SJ.** Kinetic and in vivo induction of genetic variation of VlsE in *Borrelia burgdorferi*. *Infection Immun* 1998;66:3683-97
- [25]. **Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al.** Genomic sequence of Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997;390:580-6.
- [26]. **Coburn J, Cugini C.** Targeted mutation of the outer membrane protein P66 disrupts attachment of Lyme disease agent, *Borrelia burgdorferi*, to integrin α v β 3. *Proc Natl Acad sci USA* 2003;100: 7301-6

- [27]. **Yang H, Herggvidsdottir HS, Palmblad K, et al.** Acritical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11942-7.
- [28]. LA MALADIE DE LYME CHEZ LES BOVINS ENQUETE SERO-EPIDEMIOLOGIQUE DANS L'EST DE LA France THESE pour le DOCTORAT VETERINAIRE présentée et soutenue publiquement devant LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL par Xavier, Patrice VANDENBROUCKE janvier 2006
- [29]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Borr%C3%A9liose#/media/File:Ixodes_scapularis.jpg
- [30]. **Guglielmone A, Robbins R, Apanaskevich D, et al.**The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae of the world : A list of valid species names. *Zootaxa* 2010;2528:1-28.
- [31]. **Edlow JA, McGillicuddy DC** .Tick paralysis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(3):397-413
- [32]. **Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT et al.**Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *ixodes ricinus*; possible relationship with meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52
- [33]. **Sonenshine D, Roe R** .Biology of ticks .*Biol. Ticks* 2014;1: 333-52.
- [34]. **Sonenshine D, Roe R.**Biology of ticks.*Biol. Ticks* 2014;1:74-98
- [35]. https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3941458_yjbm_87_1_3_g03&req=4
- [36]. **Schramma F,Grillona A,De Martinoa S, Jaulhac B.** La borréliose de Lyme. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013;457:37-48

- [37]. **Howius JW, Levi M, Fikrig E.** Salivating for knowledge: potential pharmacological agents in tick saliva. *PLoS Med* 2008;5:1-8
- [38]. **Edwards KT, Goddard J, Varela-Stokes AS.** Examination of the Internal Morphology of the Ixodid Tick. *Midsouth Entomologist* 2009;2: 28–39
- [39]. **Mannelli A, Bertolotti L, gren L et al.** Ecology of borrelia burgdorferi sensu lato in Europe : transmission dynmaics in multi- host systems, influence of molecular precesses and effects of climate change. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36:837-61
- [40]. **Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT.** Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(2):87-99.
- [41]. **Savey M, Dufour B.** Diversité des zoonoses. Définitions et conséquences pour la surveillance et la lutte. *Epidémiologie et Santé Animale* 2001;46: 1-16.
- [42]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Le-vecteur>
- [43]. **Humair PF, Gern L.** The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe, *Microb. Inf* 2000;2:915-92
- [44]. **Kurtenbach K, Hahincova K, Tsao JI et al.** Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nature Reviews Microbiology* 2006;4:660-69
- [45]. **Schramm F, Grillon A, De Martino S, et al.** La borrélie de Lyme. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013;457 : 37-48

- [46]. **Parola P, Raoult D.** Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001;32(6):897-928.
- [47]. **Estrada-Peña A, Bouattour A, Camicas JL et al.** Ticks of domestic animals in the Mediterranean region: a guide to identification of species. *Bioscience Reports* 2004;133
- [48]. **Doby JM, Chevrier S, Couatarmanac'h A.** La spirochétose à tiques par *Borrelia burgdorferi* chez les chiens dans l'ouest de la France. Examens sérologiques systématiques de 806 chiens de meute et 88 chiens militaires de 14 départements. *Rec Med Vet* 1998;164(5):367-74
- [49]. <http://www.bayarealyme.org/about-lyme/what-causes-lyme-disease/>
- [50]. **Piecman J, Mather TN, Sinsky RJ et al.** Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987;25:557-58
- [51]. **Baranton G, Edlinger C, Mazonnelli J.** La borreliose dite de Lyme, maladie « nouvelle » identifiée depuis près de 80 ans, *Méd. Mal. Infect* 1986 ;16:747-55
- [52]. **EUZEBY JP :** *Borrelia burgdorferi* et la maladie de Lyme chez les animaux. *Revue générale, Revue Méd. Vét.* 1989 ;140 :371-88
- [53]. **Lakos A, Solymosi N.** Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(6):494-8
- [54]. **Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA et al.** Maternal-fetal transmission of Lyme disease spirochete, *Borrelia Burgdorferi*. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103(1): 67-68
- [55]. **Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C et al.** Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21(3): 121-28

- [56]. **Moody KD, Barthold SW, et al.** Relative infectivity of *Borrelia burgdorferi* in Lewis rats by various routes of inoculation. *Am. J. Trop. Hyg.* 1991; 44(3): 133-39
- [57]. **Ginzburg Y, Kessler D, Kang S, et al.** Why has *Borrelia burgdorferi* not been transmitted by blood transfusion ? *Transfusion.* 2015; 55(3): 593-97.
- [58]. **Margos G, Vollmer SA, Ogden NH et al.** Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infection, Genetics and Evolution* 2011;11: 1545-63
- [59]. <https://www.cdc.gov/lyme/stats/tables.html> "Reported cases of Lyme disease by state or locality, "2005-2014".
- [60]. www.lymedisease.org/clemson-tick-map/
- [61]. **Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, et al.** Lyme borreliosis in Europe". *Euro Surveill* 2011;16:27
- [62]. **LeTrilliart L, Ragon B, Hanslik T, et al.** Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Journal: Epidemiology & Infection.* 2005;133: 5
- [63]. <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/vector-borne-diseases-1/assessment>
- [64]. **Li M, Masuzawa T, Takada N et al.** "Lyme disease" *Borrelia* species in northeastern China resemble those isolated from far eastern Russia and Japan". *Appl. Environ. Microbiol.* 1998;64(7): 2705–09
- [65]. **Aoun K, Kechrid A, Lagha S et al .** La maladie de Lyme en Tunisie, résultats d'une étude clinico-sérologique (1992-1996). *Cahier de Santé,* (1998). 8 : 98-100

- [66]. **Sarih M, Jouda F, Gern L, et al.** Characterization of *Borrelia lusitaniae* Isolates Collected in Tunisia and Morocco. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4): 1587–93
- [67]. **Younsi H, Sarih M, Jouda F,** de Lyme en Suisse et au Maroc : distribution et prévalence d'infection chez *Ixodes ricinus*. Thèse es Sciences 2003;142
- [68]. **Bouattour A, Younsi H, Aoun K, et al.** Prévalence de *Borrelia burgdorferi* agent de la Borreliose de Lyme chez *Ixodes ricinus* en Tunisie. *Infections : Bul. Soc. Tun. Path. Inf.* 2003 ;3(6):21-24.
- [69]. **Ouhabi H, Slassi I, El Alaoui-faris M et al.** Paralysis faciales et maladie de Lyme. *Arch. ins. Past.* 1994 ;9:51-55
- [70]. **Rousselle C, Floret D, Cochat P, et al** Encéphalite aigüe à *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) chez un enfant algérien. *Pédiat.* 1989; 44: 265-69
- [71]. **Pal U, Yang X, Chen M, et al.** OspC facilitates *Borrelia burgdorferi* invasion of *Ixodes scapularis* salivary glands. *The Journal of Clinical Investigation* 2004;113:220-30
- [72]. **Scheckelhoff MR, Telford SR, Wesley M, et al.** *Borrelia burgdorferi* intercepts host hormonal signals to regulate expression of outer surface protein A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:7247- 52
- [73]. **Tsao JI.** Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. *Veterinary Research* 2009;40:36
- [74]. **Mehlhorn H.** *Parasitology in focus : Facts and trends*, 2nd edition, springer. 2001;352

- [75]. **Pal U, Fikrig E.** Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microbes and Infection* .2003;5:659-66
- [76]. **Pappas CJ, Iyer R, Petzke MM, et al.** *Borrelia burgdorferi* requires glycerol for maximum fitness during the tick phase of the enzootic cycle. *PLOS Pathogens*, (2011). 7(7), e1002102.
- [77]. **Dunham-ems SM, Caimano MJ, Pal U et al.** Live imaging reveals a biphasic mode of dissemination of *Borrelia burgdorferi* within ticks. *The Journal of Clinical Investigation* 2009;119:3652-65
- [78]. **Coleman JL, Sellati TJ, Testa JE, et al.** *Borrelia burgdorferi* binds plasminogen, resulting in enhanced penetration of endothelial monolayer, *Infect. Immun.* 1995;63:2478-84
- [79]. **Sigal LH.** Lyme Borreliosis : interactions of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with human (and other mammalian) hosts, *Bull. Inst. Pasteur* 1998, 96:189-206
- [80]. **Coburn J, Leong J, Chaconas G.** Illuminating the roles of the *Borrelia burgdorferi* adhesins. *Trends Microbiol.* 2013;21:372-79
- [81]. **Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, et al.** The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Infect Dis Clinics North Am.* 2005;22:217-34
- [82]. **Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, et al.** Immune evasion of *Borrelia burgdorferi* by acquisition of human complement regulators FHL-1/reconectin and Factor H. *Eur. J. Immunol.* 2001;31: 1674–84
- [83]. **Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, et al.** An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med.* 2002;195:415-422

- [84]. **Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G et al.** Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill.* 2011 Jul 7;16(27).
- [85]. Stanek G1, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet*, (2012). 379, 461-473.
- [86]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladie-lyme/pour-professionnels-sante-maladie-lyme.html>
- [87]. **Palmen C, Jamblin P, Florkin B, et al.** Borrelia-associated lymphocytoma cutis. *Arch Pediatr* 2010; 17: 1159-61
- [88]. **Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al.** Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 505-9
- [89]. **Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al.** EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 8-4
- [90]. **Tuerlinckx D, Glupczynski Y.** Lyme neuroborreliosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 455-63.
- [91]. **Sibony P, Halperin J, Coyle PK, et al.** Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 71-82.
- [92]. **Pinto DS.** Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86: 285-96.
- [93]. **Forrester JD, Mead P.** Third-degree heart block associated with Lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 996-1000.
- [94]. **Berti A, Felicetti M, Volpe A, et al.** Higher Levels of anti-Borrelia IGG Associate with Arthritis in Lyme Disease at Presentation: A Northern Italy Referral Center Cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:848

- [95]. **Begon E** . Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 2007 ;37:422-33
- [96]. **Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al.**An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995; 333: 1319-27.
- [97]. **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.
- [98]. **Blanc F.** Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 2007 ; 37:437-45
- [99]. **Aucott JN.** Posttreatment Lyme disease syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 309-23.
- [100]. **Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, et al.** Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 2010; 123: 79-86.
- [101]. **Lantos PM.** Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29: 325-40.
- [102]. **Blanc F, De Seze J.** Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37 (7-8):435-45.
- [103]. **Moguelet P.** Histopathologie de la Borréliose de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses* 2007; 37 :189-93
- [104]. **Marques AR.** Laboratory Diagnosis of Lyme Disease - Advances and Challenges. *Infectious disease clinics of North America.* 2015;29(2):295-307.

- [105]. **Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)**. 16e Confé-rence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Borréliose de Lyme : Dé-marches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. *Med Mal Inf.*2007;37:153-74
- [106]. **De Martino S**. Borréliose de Lyme : rappel sur l’agent infectieux, les examens biologiques :leur indication et leur interpré tation. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:15-16
- [107]. **Haut Conseil de la santé publique** : Borréliose de Lyme : rapport de la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 28 mars 2014.
- [108]. **Moore A, Nelson C, Molins C, et al**. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(7):1169-77
- [109]. **Ang CW, Notermans DW, Hommes M, et al**.Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(8):1027-32.
- [110]. 16th consensus conference on treatment of infectious diseases. Lyme disease (borreliosis) — diagnostic approach, therapy and prevention : décembre 2006 http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf
- [111]. <https://www.cdc.gov/lyme/diagnosis/testing/labtest/twostep/index.html>
Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease.
- [112]. **Eugene D, Shapiro MD**.Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1724-31.

- [113]. **Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, et al** .Diagnosis and management of Lyme disease". Am Fam Physician 2012. 85 (11): 1086–93.
- [114]. **Liveris D, Schwartz I, McKenna D, et al**.Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 73(3):243-5.
- [115]. **Halperin JJ, Baker P, Wormser GP**. Common misconceptions about Lyme disease. Am J Med . 2013 ; 126(3):264
- [116]. **Hansmann Y**.Le traitement des phases secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme. Med Mal Inf. 2007; 37:479-86
- [117]. **Arvikar SL, Steere AC**. Diagnosis and Treatment of Lyme Arthritis. Infectious disease clinics of North America. 2015;29(2):269-80.
- [118]. **Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al**.The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2006;43(9) 1089–34
- [119]. **Christmann D**. Borréliose de Lyme : quel est le suivi nécessaire après le traitement. Med Mal Inf. 2007; 37:357-59
- [120]. Haut Conseil de la santé publique. Commission spécialisée « Maladies transmissibles ». Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. 29/01/2010 <http://www.hcsp.fr>
- [121]. **Boulanger N, Lipsker D**. Protection contre les piqûres de tiques. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2015;142:245-51

- [122]. **Staffort KC.** Tick management Handbook. An integrated guide for homeowners, pest control operator, and public health officials for the prevention of tick-associated disease. 2004
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/>
- [123]. **Dolan MC, Zeidner NS, Gabitzsch E, et al.** Short Report: A Doxycycline Hyclate Rodent Bait Formulation for Prophylaxis and Treatment of Tick-transmitted *Borrelia burgdorferi*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2008;78:803–05
- [124]. **Schuijt TJ, Hovius JW, van der Poll T, et al.** Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge and the future. Trends Parasitol. 2011 Jan;27(1):40-7

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 dès 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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 395

سنة : 2017

بوريليا لايم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: سفيان مقتبس

المزاد في: 11 يونيو 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: لايم - بوريليا بورغدورفير - القرادة - الحمامي الهامشية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر لعنيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية