

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME EN FRANCE : ENTRE INCERTITUDES ET CERTITUDES

TIMOTHÉE KLOPFENSTEIN – BENOÎT JAULHAC – THIERRY BLANCHON – YVES HANSMANN –
CATHERINE CHIROUZE

La borréliose de Lyme ou maladie de Lyme est la première maladie à transmission vectorielle dans l'hémisphère Nord, où les tiques représentent le principal vecteur de maladies transmises chez l'homme et aussi chez l'animal.

AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

L'agent infectieux, des bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bbsl*), est transmis à l'homme lors d'une piqûre de tique dure (cf. plus bas) du genre *Ixodes* spp. Le complexe *Bbsl* compte actuellement 22 espèces dont une dizaine n'a jamais été identifiée chez l'homme.

Depuis quelques années, la taxonomie du genre *Borrelia* a été revue (Adeolu et Gupta, 2014). Il est divisé maintenant en deux genres :

- le genre *Borrelia*, regroupant les bactéries responsables des fièvres récurrentes (ces espèces sont quasiment absentes en Europe de l'Ouest),
- le genre *Borrelia* qui regroupe maintenant uniquement les agents responsables de la borréliose de Lyme.

Plusieurs espèces de *Borrelia* sont décrites, elles n'ont pas la même répartition géographique à la surface du globe ni le même pouvoir pathogène chez l'homme (Rudenko *et al.*, 2011). En Amérique du Nord, quasiment seule l'espèce *B. burgdorferi* (*Bb*) est détectée chez l'homme (toutefois, *B. mayonii* a été isolée récemment en Amérique du Nord mais pas en Europe) (Pritt *et al.*, 2016 ; Boyer *et al.*, 2017) alors qu'en Europe, le panel des *Borrelia* est plus vaste. On y retrouve le plus souvent *B. afzelii* et *B. garinii* suivies de *Bb* sensu stricto (*Bbss*) (Rudenko *et al.*, 2011).

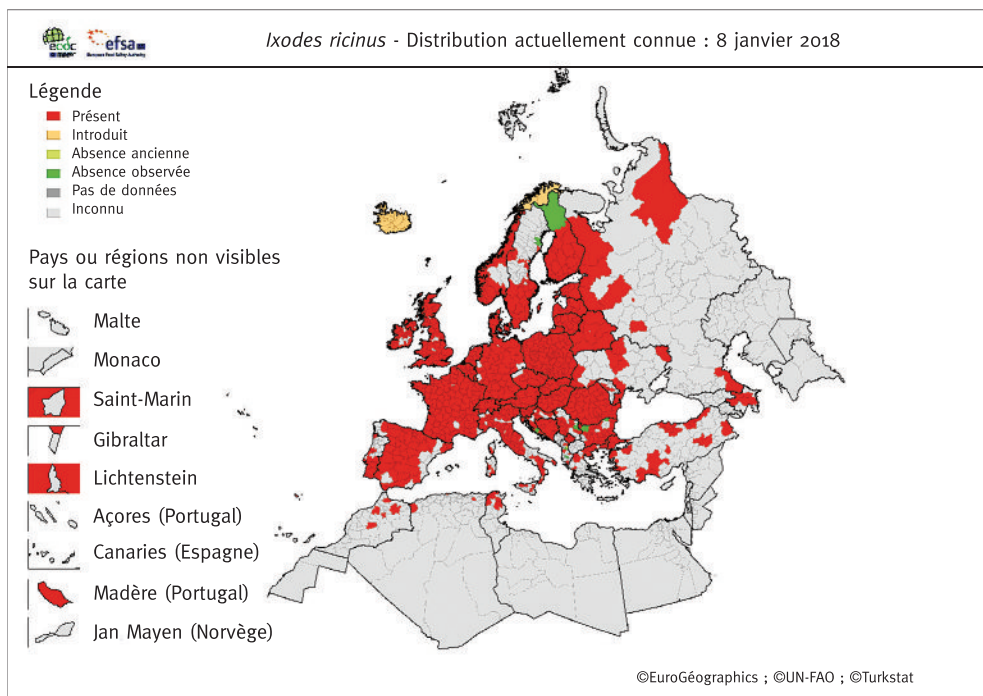
Le réservoir animal (c'est-à-dire les espèces animales capables de nourrir des tiques, d'acquérir un agent infectieux au moment d'une piqûre de tique, de le laisser se multiplier sans conséquence pour leur survie et d'infecter des tiques naïves venues les piquer) est différent selon les espèces : de façon schématique, les rongeurs sont le réservoir pour *B. afzelii*, les rongeurs et les oiseaux pour *Bbss* et pour *B. garinii* (Kurtenbach *et al.*, 2002). En conséquence, la densité des populations de rongeurs est un des facteurs de risque de borréliose de Lyme (Heyman *et al.*, 2010). Les ongulés ne sont pas des hôtes compétents⁽¹⁾ pour les *Borrelia* alors qu'ils contribuent significativement à l'amplification de la population de tiques (cf. plus loin).

(1) La *compétence* est la capacité à transférer un agent infectieux à un vecteur.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES TIQUES ET DES PIQÛRES DE TIQUES

Les tiques, dont il existe de très nombreux genres, sont des ectoparasites hématoiphages présents dans toutes les régions du globe. Les tiques du genre *Ixodes* spp. font partie des tiques dures qui prennent un repas sanguin de longue durée ; elles vivent essentiellement dans les zones froides à tempérées. Seule l'espèce *I. ricinus* peut transmettre *Bbsl* à l'homme en France métropolitaine avec des variations régionales, expliquées en partie par le fait qu'*I. ricinus* a un tropisme pour les régions humides et tempérées (entre 10 et 25 °C) où la végétation est constituée de forêts d'arbres à feuilles caduques ou de forêts mixtes (figure 1, ci-dessous) (Tomkins *et al.*, 2014 ; Rizzoli *et al.*, 2014). Ainsi les tiques *I. ricinus* sont très peu présentes dans le sud de la France et en altitude (au-dessus de 1 500 mètres).

FIGURE 1 **CARTOGRAPHIE EN EUROPE ET EN AFRIQUE DU NORD**
DE LA DISTRIBUTION DU COMPLEXE D'ESPÈCES *IXODES RICINUS*
(Source : ECDC, janvier 2018)



Il existe des variations saisonnières de l'activité de tiques, avec une moindre activité quand les températures sont basses. On note toutefois un allongement de la période d'activité d'*I. ricinus* dans certaines régions où les hivers sont moins rigoureux du fait probablement du réchauffement climatique. Le centre national de référence (CNR) des *Borrelia* a initié depuis 2002 une surveillance ponctuelle dans différentes régions de France (Alsace, Limousin, Auvergne, Rhône-Alpes, Franche-Comté, Normandie). L'INRA et ses partenaires ont ensuite mis en place depuis 2014 un réseau français métropolitain d'observatoires des tiques (sept observatoires localisés dans des forêts ou des zones boisées correspondant à des climats variés) qui assure un suivi longitudinal mensuel de l'activité des tiques et des variables météorologiques (par exemple la température et l'humidité). Ils observent que l'activité des tiques est nettement diminuée en Auvergne en hiver alors que ce n'est pas le cas en Midi-Pyrénées. En Alsace, la surveillance vectorielle assurée

annuellement depuis 2012 par le CNR des *Borrelia* montre que la densité de nymphes est moindre pendant les mois précédant avril et à partir du mois d'août et plus élevée pendant les mois de mai et juin. Depuis 2016, le CNR des *Borrelia* a étendu la surveillance vectorielle à l'ouest de la France (Goldstein, 2017). D'autres travaux ont montré que la température est un élément important des sites d'établissement des tiques mais aussi dans le cycle de vie (Daniel *et al.*, 2015). Pourtant celle-ci n'est pas l'unique paramètre. Le type de sol est aussi un élément important à prendre en compte dans l'évaluation du risque acarologique⁽²⁾. Les tiques *Ixodes* passent la majeure partie de leur temps sur le sol, dans la litière et l'humus, intrinsèquement associés au type d'arbres de la couverture forestière. La litière assure aux tiques l'apport en eau, les protège des rayons du soleil et du froid. Elle a donc un rôle dans l'établissement des tiques sur un site. Il semblerait que toutes les litières n'offrent pas les mêmes conditions de protection pour les tiques. Parmi les trois formes d'humus, l'humus de type moder — caractérisé par une couche de feuilles fragmentées entre la couche de feuilles intactes et la couche organominérale — est associé à une densité de tiques plus élevée que les deux autres types d'humus (mull et mull-moder) (Goldstein *et al.*, 2018).

En période d'activité de quête d'hôtes, les tiques sont à l'affût sur des végétaux, à des hauteurs différentes par rapport au sol selon le stade de développement d'*I. ricinus*. Le cycle de vie d'*I. ricinus* dure en moyenne 2 à 3 ans et est divisé en 3 stases⁽³⁾ séparées par des mues : stade larvaire, stade nymphale et stade adulte. À chaque stase, la tique fait un repas sanguin en piquant des hôtes de gorgement de taille de plus en plus grosse (plus de 300 espèces animales différentes, à sang chaud ou à sang froid, incluant les lézards, certains oiseaux, les micromammifères comme les plus grands comme les ongulés), la durée de ces repas s'allonge avec la stase, elle peut aller jusqu'à plus d'une semaine en stade adulte (Anderson, 1991 ; Swart *et al.*, 2014). L'homme est un hôte accidentel. Après leur repas sanguin sur un ongulé le plus souvent (cervidés notamment), les tiques adultes s'accouplent et la femelle pond des œufs, mâles et femelles meurent. Ainsi la population des ongulés joue un rôle important dans l'amplification de la population de tiques (Lane *et al.*, 1991). Toutefois il n'y a pas de lien clairement établi entre les niveaux des populations de cervidés et l'incidence de la borréliose de Lyme (Levi *et al.*, 2012 ; Kilpatrick *et al.*, 2014). De façon globale, si les variations annuelles des populations de tiques sont confirmées, les études ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une augmentation de ces populations sur une échelle « courte » de temps (inférieure ou égale à 10 ans) ; différentes études européennes sembleraient dire que non (Goldstein, 2017 ; Coipan *et al.*, 2013 ; Strnad *et al.*, 2017).

L'épidémiologie des piqûres de tiques et les facteurs environnementaux (météorologie, paysage) qui sont associés au risque de piqûre sont encore mal connus en Europe et en France. Les piqûres de tiques semblent fréquentes et associées aux activités de plein air ; elles sont fréquentes lors d'activités de loisirs (randonnée principalement) (Serre *et al.*, 2017). L'enquête Baromètre Santé 2016 montre que 25 % des personnes de 15 à 75 ans interrogées déclaraient avoir été piquées par une tique au cours de leur vie dont 4 % au cours des 12 derniers mois (Septfonds *et al.*, 2016). À défaut d'une surveillance organisée de la fréquence des piqûres de tiques chez l'homme, l'épidémiologie des piqûres de tiques est souvent décrite par le biais de l'épidémiologie des maladies identifiées comme secondaires aux piqûres de tiques, comme la borréliose de Lyme. Cette évaluation est cependant imparfaite car elle ne prend en compte que les piqûres de tique ayant transmis des maladies décrites chez l'homme. Pour tenter d'avancer dans les connaissances sur les piqûres de tique, depuis juillet 2017, l'INRA, l'ANSES, le CNR des *Borrelia* et la direction générale de la santé ont développé une application et un site internet qui permet aux personnes

(2) Le risque acarologique est le risque de transmission d'infection d'agents infectieux par piqûre, lié à la densité en nymphes d'*Ixodes* et au taux d'infestation des nymphes par *Bbsl* sur un territoire donné.

(3) Stase : au cours de sa vie, *Ixodes ricinus* va effectuer trois grandes métamorphoses (transformations physiologiques, histologiques et comportementales) qui vont marquer le passage d'une stase à une autre : larve, nymphe puis adulte.

de signaler leurs piqûres, d'envoyer des photos et des tiques piqueuses. Entre juillet 2017 et octobre 2017, 3 500 piqûres ont été déclarées, le nombre de déclarations mensuelles diminue beaucoup sur la période septembre-octobre. La densité des déclarations est la plus forte dans le Grand-Est. Les tranches d'âge des enfants de moins de 5 ans et des adultes entre 20 et 40 ans sont le plus souvent déclarées. Plus de la moitié des piqûres déclarées a eu lieu en forêt (carte Citique, s.d.). Cet outil, basé sur la participation volontaire des personnes, ne permet toutefois pas d'avoir une cartographie nationale précise du risque de piqûre. Dans le Limousin par exemple, le nombre de piqûres déclarées est moins élevé que dans d'autres régions alors que l'incidence de la borréliose de Lyme y est élevée. Ceci peut en partie être expliqué parce qu'il s'agit d'une région rurale avec un taux de personnes de plus de 60 ans le plus élevé de France.

TIQUES ET AGENTS INFECTIEUX

Les tiques contiennent de nombreux micro-organismes, tout particulièrement au stade de nymphe. Le progrès des techniques diagnostiques en microbiologie ces dernières années a permis de mettre en évidence du génome de bactéries, de virus et de parasites jusque-là pas toujours identifiés. En Hollande, entre 2006 et 2010, les tiques *I. ricinus* étaient porteuses d'un micro-organisme dans 37 % des cas et de plus d'un micro-organisme dans 6,3 % des cas. Les deux micro-organismes le plus souvent détectés étaient *Rickettsia helvetica*⁽⁴⁾ (31,1 % des tiques) et *Bbsl* (11,8 % des tiques) (Coipan *et al.*, 2013). En France, chez des tiques *I. ricinus* collectées dans les Ardennes en 2012, Moutailler *et al.* (2016) ont détecté *Bbsl* dans 22 % des tiques, *Bartonella henselae* dans 17,6 % des tiques et *Rickettsia* spp. dans 16,8 %. La détection d'*Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* et *Babesia divergens* était beaucoup plus rare, respectivement 2,6 %, 1,4 % et 0,37 % ; 45 % des tiques positives étaient coporteuses d'au moins du génome de deux micro-organismes.

Il est important de souligner plusieurs points : le fait de détecter de l'ADN de micro-organismes chez une tique ne signifie pas qu'il est synonyme de la présence d'un micro-organisme vivant, ni que ce micro-organisme peut être transmis à l'homme lors d'une piqûre de tique, ni qu'il peut être responsable d'une maladie chez l'homme. Prenons l'exemple de *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*⁽⁵⁾ : dans l'étude de Jahfari *et al.* (2016), l'ADN de *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* est présent chez 7 % des tiques *I. ricinus* ; pour autant, aucun cas humain n'a été décrit dans le suivi des sujets piqués. D'autre part, les études citées ici portent sur des tiques collectées dans l'environnement et non des tiques collectées lors de piqûre ; on ne sait pas si l'épidémiologie est identique entre ces deux types de population de tiques. Enfin, certains agents infectieux n'ont été identifiés que chez un seul genre de tique, comme *Bbsl* isolée uniquement chez *I. ricinus* et *Rickettsia conorii* uniquement chez *Rhipicephalus sanguineus*, expliquant la présence de la borréliose de Lyme partout en France et celle de la fièvre boutonneuse méditerranéenne uniquement dans le sud de la France.

(4) Les *Rickettsia* sont des bactéries intracellulaires obligatoires transmises à l'homme par le biais de différents vecteurs arthropodes. Le genre *Rickettsia* est divisé en deux groupes : le groupe du typhus (rickettsioses transmises par les poux ou les puces) qui compte deux espèces (*R. typhi* et *R. prowasekii*) et le groupe boutonneux (rickettsioses transmises par les tiques) qui compte plusieurs espèces différentes dont seulement certaines sont pathogènes pour l'homme. *Rickettsia helvetica* est la seule *Rickettsia* présente chez les tiques du genre *Ixodes* en Europe de l'Ouest, toutefois la compétence vectorielle d'*I. ricinus* pour cette bactérie n'a pas été étudiée, le pouvoir pathogène chez l'homme n'est pas connu non plus. Ceci illustre le fait que détecter une bactérie (ou son génome) chez une tique ne veut pas dire que cette bactérie est transmissible à l'homme par piqûre de tique ni qu'elle est la cause de manifestations cliniques chez l'homme dans l'hypothèse d'une transmission.

(5) *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* : bactérie de la famille des *Anaplasmataceae*, dont le réservoir est vraisemblablement les rongeurs. Elle n'est pas cultivable à ce jour et a été détectée chez *I. ricinus* par biologie moléculaire. Cette bactérie a été rapportée chez l'homme pour la première fois en 2010 chez un patient suédois atteint d'une infection hématologique maligne chronique qui souffrait d'une fièvre prolongée, d'une éruption cutanée et d'événements thromboemboliques. Depuis, moins de 20 cas humains ont été rapportés dans la littérature, dans plus de 80 % des cas chez des patients immunodéprimés. La doxycycline a été utilisée avec succès dans la plupart des cas. (NDLR : Dans la nomenclature bactérienne, *Candidatus* est un élément du nom taxinomique attribué à une espèce de bactérie impossible à maintenir en culture dans une collection bactériologique.)

Certains micro-organismes transmis à l'homme par les tiques sont bien connus et responsables de tableaux cliniques identifiés par les cliniciens et pour lesquels il existe des outils diagnostiques validés et des traitements antibiotiques le cas échéant. Il s'agit principalement de *Bbsl*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, des *Rickettsia*, du virus TBE de l'encéphalite à tique et de *Babesia*. Après piqûre de tiques, le risque chez l'homme de développer une maladie infectieuse transmise par la piqûre n'est connue que pour *Bbsl*. Dans cette situation, les études se sont intéressées au risque de développer un érythème migrant (ÉM), la forme localisée précoce de la borréliose de Lyme et de diagnostic clinique ; on ne connaît pas bien le risque pour les formes disséminées de borréliose de Lyme (comme par exemple, méningo-radculite, lymphocytome borrélien, arthrite de Lyme...). En Hollande, Hofhuis *et al.* ont évalué à 2,6 % le risque de développer un ÉM dans les 3 mois après une piqûre de tique, en utilisant un modèle mathématique construit à partir de 3 525 piqûres de tiques rapportées entre 2007 et 2013 (fusion des données 3 différentes cohortes de patients piqués par des tiques *I. ricinus*). Ce risque augmente avec le niveau d'engorgement de la tique, la durée d'attachement de la tique à l'homme et la présence de *Borrelia* chez la tique (Hofhuis *et al.*, 2017). Un risque similaire était retrouvé dans une population de personnes piquées en Suède et dans les îles Åland (Finlande) (Wilhelmsson *et al.*, 2016).

INCIDENCE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

Parmi les maladies transmises par une piqûre de tique, la borréliose de Lyme fait l'objet d'une surveillance organisée dans plusieurs pays. Une surveillance nationale est en place aux États-Unis depuis 1982 et au Québec depuis 2003, basée sur une déclaration obligatoire des cas. En Europe, des études ponctuelles sont réalisées régulièrement et certains pays, comme la France, ont mis en place une surveillance continue basée sur un réseau national de médecins volontaires. Ces travaux ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la maladie au cours de ces dernières décennies, en Europe comme aux États-Unis, qui pourrait être liée à plusieurs facteurs : une meilleure connaissance de la maladie, le réchauffement climatique responsable de l'augmentation de l'exposition aux piqûres de tiques ainsi que la diminution de la biodiversité (Bacon *et al.*, 2002 ; Brownstein *et al.*, 2003 ; Gray *et al.*, 2009 ; Fülöp et Poggensee, 2008 ; Smith et Takkinen, 2006 ; Keesing *et al.*, 2010).

En France, une première étude menée au niveau national entre 1999 et 2000 auprès de médecins généralistes retrouvait une incidence de 9,4 cas pour 100 000 habitants et des variations interrégionales importantes (de 0 en Provence-Alpes-Côte-d'Azur à 86 pour 100 000 en Alsace) (Letrilliart *et al.*, 2005). Depuis janvier 2009, une surveillance continue a été mise en place par le réseau Sentinelles (Inserm-Sorbonne Université) en France métropolitaine en partenariat avec l'agence Santé publique France et le CNR des *Borrelia* ; il n'est toutefois pas possible de comparer les deux périodes compte tenu des différences de méthodologie entre la première étude de 1999-2000 et la surveillance continue depuis 2009. Dans la surveillance continue, les médecins généralistes participants déclarent par voie électronique les cas de borréliose de Lyme selon les critères de l'*European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis* (EUCALB) (Stanek *et al.*, 2011). Entre 2009 et 2015, le taux moyen d'incidence n'augmente pas de façon significative (de 42 pour 100 000 sur la période 2009-2012 à 53 pour 100 000 sur la période 2012-2015) (figure 2, p. 162) (Données épidémiologiques, [2016]). L'augmentation du taux d'incidence national, significativement supérieure à l'incidence des années passées, observée pour la première fois en 2016 (84 cas pour 100 000 habitants, $IC_{95\%} = [70 ; 98]$), n'a pas été confirmée en 2017 (69 cas pour 100 000 habitants, $IC_{95\%} = [58 ; 80]$). Plusieurs facteurs, indépendamment ou conjointement, peuvent avoir contribué à cette augmentation en 2016 : conditions environnementales favorables pour

les tiques ou conduisant à plus d'exposition aux tiques, meilleure sensibilisation des médecins mais aussi de la population générale aux tiques et aux maladies transmises par les tiques (plaquettes de prévention, médiatisation, associations de patients). C'est pourquoi il est nécessaire de rester prudent dans l'interprétation de ce résultat et d'observer avec attention les chiffres des prochaines années.

FIGURE 2

Taux d'incidence de Borréliose de Lyme diagnostiquée en Médecine Générale en France Métropolitaine (Réseau Sentinelles, Maladie de Lyme, France Métropolitaine)

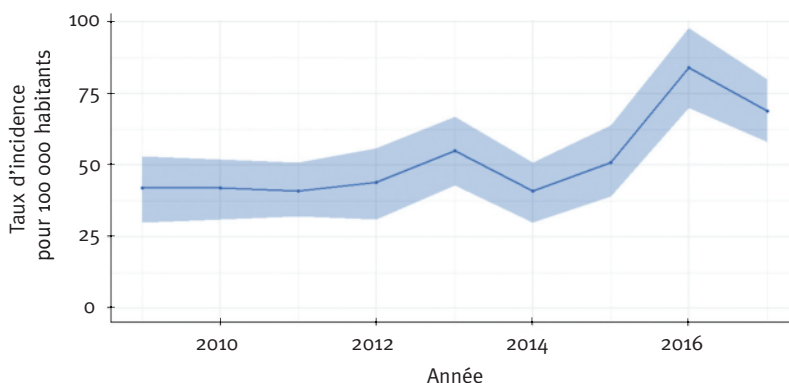
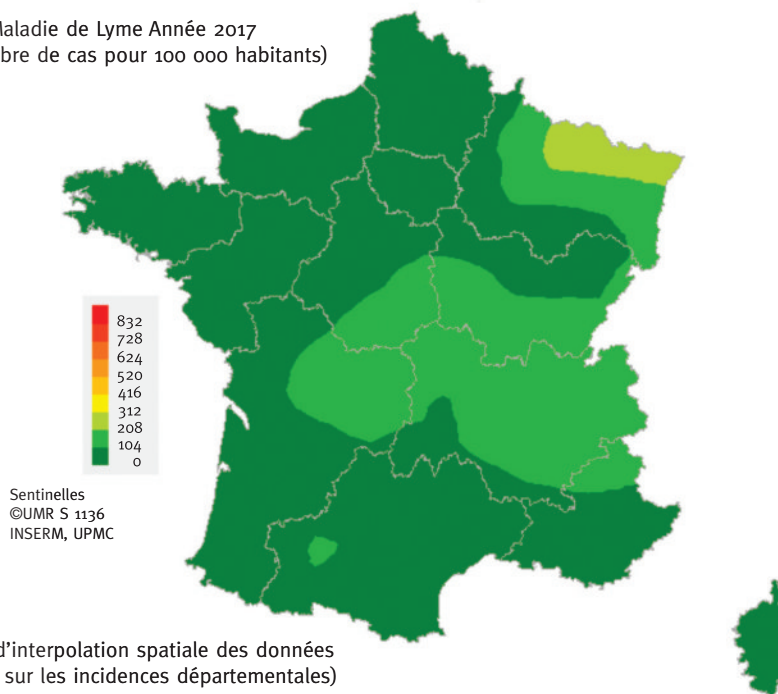


FIGURE 3

CARTOGRAPHIE DU TAUX D'INCIDENCE ANNUEL MOYEN DE LA BORRÉLIOSE DE LYME PAR RÉGION, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2017 (Réseau Sentinelles, Maladie de Lyme, France Métropolitaine)

Maladie de Lyme Année 2017
(en nombre de cas pour 100 000 habitants)



Au niveau régional, il existe une grande disparité avec des incidences estimées, élevées (supérieures à 100 cas pour 100 000) dans l'Est et le Centre et basses (inférieures à 50 pour 100 000) dans l'Ouest et dans le Sud méditerranéen (figure 3, p. 162). Entre 2011 et 2016, les régions avec le taux d'incidence le plus élevé sont le Limousin (239 cas pour 100 000) et l'Alsace (148 cas pour 100 000) ; les régions Pays-de-la-Loire et Provence-Alpes-Côte-d'Azur sont celles où le taux d'incidence annuel est le plus faible.

L'ensemble des résultats de la surveillance nationale française est cohérent avec les données épidémiologiques des pays frontaliers qui utilisent aussi les définitions de l'EUCALB (ou des définitions proches). En Allemagne, le taux d'incidence annuel de borréliose de Lyme varie de 26 pour 100 000 à 41 pour 100 000 habitants, selon les länder, avec des zones où le taux d'incidence augmente jusqu'à 200 cas pour 100 000 habitants (Enkelmann *et al.*, 2018). En Suisse, il existe aussi des variations cantonales, le taux d'incidence national est estimé à 130 cas pour 100 000 habitants (Altpeter *et al.*, 2013).

CLINIQUE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

L'expression clinique de la borréliose de Lyme comporte plusieurs phases :

- la phase localisée précoce, représentée par l'ÉM de diagnostic uniquement clinique (la lésion dermatologique est pathognomonique de la borréliose de Lyme) ;
- la phase disséminée précoce, représentée par des méningo-radiculites⁽⁶⁾ crâniennes ou spinales qui apparaissent dans un délai de 1 à 2 mois, les atteintes articulaires et plus rarement le lymphocytome⁽⁷⁾ borrélien ;
- la phase disséminée tardive, avec également une expression neurologique, articulaire ou cutanée (acrodermatite chronique atrophiante⁽⁸⁾).

Bbsl possède également un tropisme oculaire et cardiaque, mais rarement responsable de tableaux cliniques en Europe. En dehors de la phase localisée précoce, le diagnostic de borréliose de Lyme repose sur des examens complémentaires qui imposent le plus souvent une évaluation hospitalière (neuroborrélioses notamment).

L'épidémiologie des différentes formes cliniques de la borréliose de Lyme est partiellement connue en France. Les données sont issues principalement de la surveillance continue faite par les médecins généralistes du réseau Sentinelles pour la médecine ambulatoire et des données du PMSI pour la médecine hospitalière. Les cas rapportés en médecine générale sont essentiellement des ÉM (94,3 % des cas déclarés en 2016 par les médecins Sentinelles, $n = 184$), uniques neuf fois sur dix, soit un taux d'incidence annuel estimé des ÉM à 37 cas pour 100 000 habitants (Données épidémiologiques, [2016]). Les autres cas rapportés en 2016 en médecine ambulatoire étaient des formes disséminées (Données épidémiologiques, [2016]) alors qu'en milieu hospitalier, sur la période 2004-2009, les formes disséminées neurologiques sont plus fréquentes (Vandenesch *et al.*, 2014). L'étude régionale prospective ALSA(CE)TIQUE avec un recrutement majoritaire en médecine de ville (médecins généralistes et médecins spécialistes) confirme que, sur 672 cas de borréliose de Lyme, la majorité des formes diagnostiquées sont des ÉM uniques (80 % des formes), 21 % étaient des formes disséminées (Raguet *et al.*, 2018). Une autre étude strasbourgeoise

(6) La méningo-radiculite est une inflammation des méninges et d'une ou plusieurs racines nerveuses.

(7) Le lymphocytome borrélien est une lésion unique, le plus souvent nodulaire ou en plaques, indolore, de couleur rouge ou violacées (d'après RBP HAS 2018 *Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques*).

(8) L'acrodermatite chronique atrophiante est une lésion cutanée évoluant typiquement en deux phases : phase inflammatoire caractérisée par un érythème violacé prédominant sur la face dorsale d'une extrémité et en regard des surfaces articulaires ; puis phase atrophique caractérisée par une peau atrophique, fine et luisante « en papier de cigarette » accompagnée dans 50 % des cas de douleur d'allure neuropathique du même côté (d'après RBP HAS 2018 *Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques*).

prospective de 2001 conduite sur 3 ans en consultation et en hospitalisation a l'avantage de recenser à la fois les formes de diagnostic clinique (l'ÉM) et celles où les examens complémentaires sont utiles. On constate que la proportion d'ÉM est un peu plus faible que dans les autres études (60 % des 132 patients) et que les formes neurologiques, pour lesquelles une ponction lombaire est souvent nécessaire, sont plus souvent observées (40 % des cas, isolées dans 22 % des cas) (Lipsker *et al.*, 2001).

Des données plus précises sur la répartition des différentes formes cliniques de borréliose de Lyme sont disponibles en Suède. Une étude y a recensé tous les cas de borréliose de Lyme diagnostiqués en médecine ambulatoire et en milieu hospitalier sur une période d'un an, sur le modèle français des maladies à déclaration obligatoire, permettant ainsi d'avoir une quasi-exhaustivité du nombre de cas (Berglund *et al.*, 1995). L'ÉM était la forme la plus fréquente (77 % des 1 471 cas de BL), viennent ensuite les neuroborrélioses (16 %), les arthrites (7 %), le lymphocytome borrélien (3 %), l'acrodermatite chronique atrophiante (3 %) et l'atteinte cardiaque (moins de 1 % des cas). Plusieurs formes pouvaient coexister, les trois associations les plus fréquentes étaient : ÉM et lymphocytome borrélien (22 % des cas), ÉM et neuroborréliose (17 %) et acrodermatite chronique atrophiante associée à une arthrite (17 % des cas). D'autres associations ont été retrouvées dans d'autres travaux. On peut citer l'association notable d'une polyneuropathie sensitive axonale⁽⁹⁾ en cas d'acrodermatite chronique atrophiante dans environ 20-50 % des cas (Kindstrand *et al.*, 2000 ; Lenormand *et al.*, 2016).

D'autres tableaux que ceux décrits ci-dessus sont, dans certains articles, rapportés à la borréliose de Lyme. Il s'agit le plus souvent de symptômes multiples, polymorphes avec une asthénie ou une composante douloureuse marquée et un examen clinique normal, qui ne correspondent pas aux tableaux cliniques de la borréliose de Lyme. Pour les auteurs de ces articles, la sérologie *Borrelia burgdorferi* ne serait d'aucune aide diagnostique car elle manquerait de sensibilité et la notion de piqûre de tique n'est pas un critère nécessaire car elle peut passer souvent inaperçue. On ne connaît pas grand-chose de ces situations. Les données actuelles ne permettent pas de faire le lien entre une piqûre de tique parfois ancienne, la présence d'anticorps et ces symptômes polymorphes. Il est nécessaire de pouvoir colliger⁽¹⁰⁾ les données cliniques, biologiques et de qualité de vie de ces patients au travers de cohortes pour connaître la fréquence réelle de ces situations, décrire plus précisément la symptomatologie clinique et l'évolution, et évaluer les stratégies thérapeutiques hors antibiothérapies proposées dans ce cadre-là. On sait déjà en effet que dans ces situations subjectives et polymorphes qu'une antibiothérapie prolongée n'apporte aucun bénéfice. Dans un essai thérapeutique randomisé en double aveugle contre placebo chez des patients atteints de symptômes chroniques polymorphes rapportés comme étant liés à une borréliose de Lyme, il n'y avait pas de différence significative en termes de qualité de vie (en fin de traitement) entre les patients ayant reçu 12 semaines de doxycycline et les patients ayant reçu un placebo pendant la même période (Berende *et al.*, 2016).

HISTOIRE NATURELLE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME APRÈS UNE PIQÛRE DE TIQUE

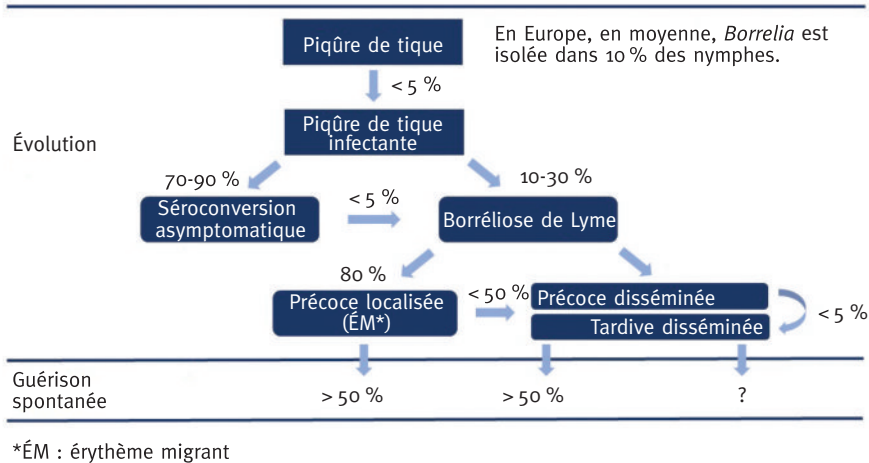
La figure 4 (p. 165) résume, à partir des données de la littérature, parfois peu nombreuses, l'évolution clinique naturelle après une piqûre de tique du genre *Ixodes* dans l'hypothèse d'une transmission de *Bbsl*.

(9) Polyneuropathie sensitive axonale : Atteinte sensitive des nerfs périphériques caractérisée cliniquement par des douleurs et des paresthésies (le patient ressent spontanément des fourmillements, picotements, brûlures) des membres inférieurs, associée dans 50 % des cas à une acrodermatite chronique atrophiante. À l'électromyogramme des nerfs périphériques, il est trouvé une atteinte axonale.

(10) Colliger : recueillir et rassembler des données.

FIGURE 4

**PROPOSITION DE RECONSTRUCTION DE L'ÉVOLUTION NATURELLE
SUITE À UNE TRANSMISSION DE *BORRELIA BURGDORFERI* SENSU LATO
APRÈS PIQÛRE DE TIQUE EN EUROPE DE L'OUEST (EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT)**
(d'après les données de la littérature)



En Europe, entre 60 et 90 % des personnes qui rencontrent *Bbsl* font une séroconversion⁽¹¹⁾ asymptomatique. Chez 248/950 randonneurs suisses ayant une sérologie Lyme positive, 88 % n'avaient pas d'antécédent de borreliose de Lyme et avaient donc fait une séroconversion asymptomatique. Chez les 558/950 randonneurs avec une sérologie Lyme négative initialement, 44 (7,8 %) feront une séroconversion asymptomatique et 3 (0,7 %) auront des formes symptomatiques pendant les 6 mois du suivi prospectif (Fahrer *et al.*, 1998). En Hollande, dans une étude prospective sur 127 travailleurs forestiers, 39 (31 %) avaient une sérologie de Lyme positive initialement dont 32 sans antécédent de borreliose de Lyme ; aucun des 39 forestiers avec sérologie Lyme positive initiale n'a présenté une borreliose de Lyme après un an de suivi (Kuiper *et al.*, 1993). Plus récemment, une étude prospective, suédoise et finlandaise, réalisée sur 1 546 patients piqués par une tique montrait une incidence de 5 % (n = 78) d'infection-séroconversion par *Bbsl* après piqûre, dont 58 % (n = 45) étaient asymptomatiques après 3 mois de suivis (Wilhelmsson *et al.*, 2016). À l'inverse, aux États-Unis, les infections asymptomatiques paraissent nettement moins fréquentes : 20 % seulement des 5 467 personnes suivies pendant 2 ans dans le groupe contrôle d'un essai vaccinal concernant la borreliose de Lyme (Steere *et al.*, 1998).

Les données sur le suivi à long terme des personnes ayant une séroconversion initiale asymptomatique sont peu nombreuses mais rassurantes. Dans la cohorte⁽¹²⁾ des randonneurs suisses, moins de 5 % (n = 15) des 305 personnes recontactées qui avaient une sérologie positive à l'inclusion ou à 6 mois avaient développé une borreliose de Lyme après 7 ans de suivi (Fahrer *et al.*, 1998). De plus, ce chiffre était probablement surestimé car il existait probablement de nouvelles infections chez ces personnes qui continuaient à être fortement exposées. Ainsi, en cas de sérologie de Lyme positive chez un patient asymptomatique, le risque d'apparition de manifestations cliniques paraît très faible, même à distance de la piqûre.

(11) Séroconversion : apparition d'anticorps dans le sang.

(12) Cohorte : population de sujets qui répondent à une définition donnée et qui sont suivis dans le temps de la même façon.

Il existe très peu de données concernant l'évolution naturelle de la borréliose en l'absence de traitement, étant donné l'indication d'une antibiothérapie curatrice. On retrouve toutefois quelques articles historiques informatifs, même s'ils portent souvent sur de très faibles effectifs :

- dans une étude suédoise concernant 231 patients avec ÉM dont 16 non traités, seulement 3 (19 %) développaient une forme disséminée par la suite, après un suivi de 6 mois à 5 ans, le délai d'apparition des formes disséminées secondaires était en moyenne de 3 à 4 mois après l'ÉM (Asbrenk *et al.*, 1986) ;

- dans une étude polonaise rétrospective concernant 12 patients ayant fait un ÉM non traité avec un suivi de 4 à 11 ans, il était noté l'absence de récurrence ou d'autre forme de borréliose de Lyme chez 5 patients (42 %). Il est intéressant de noter que 28 patients avaient été convoqués pour le suivi long terme et que seulement 12 se sont présentés. Il existe donc possiblement une surestimation des cas symptomatiques qui étaient probablement plus enclins à venir consulter que les cas asymptomatiques (Chodyncka *et al.*, 1997) ;

- dans une autre étude suédoise, 12 patients ayant fait une neuroborréliose, de type paralysie faciale périphérique (PFP) et n'ayant pas reçu d'antibiothérapie, étaient évalués en moyenne 11 ans après l'épisode : 75 % (9) n'avaient aucune séquelle et 3 avaient des séquelles mineures (Roberg *et al.*, 1994). La très bonne évolution spontanée des PFP secondaires à une neuroborréliose de Lyme est également décrite chez des enfants allemands, avec un suivi moyen de 17 ans (Niemann *et al.*, 1997) ;

- enfin, dans une étude allemande, l'évaluation clinique après en moyenne 9 ans (de 5 à 23 ans) d'évolution naturelle de 56 patients ayant fait une neuroborréliose type méningo-radculite montrait l'absence de récurrence de borréliose de Lyme pour tous, 29 étaient asymptomatiques et 27 avaient des séquelles mineures à modérées. L'ensemble des patients avait pu reprendre son travail après l'épisode aigu (Krüger *et al.*, 1990). Plusieurs autres études sur des patients ayant eu une neuroborréliose de type méningo-radculite retrouvent une évolution spontanément favorable dans la majorité des cas (Kristoferitsch *et al.*, 1987 ; Pfister *et al.*, 1989 ; Sindic *et al.*, 1987 ; Krüger *et al.*, 1989).

Ainsi, ces différentes données européennes concernant l'évolution naturelle de la borréliose de Lyme montrent qu'une guérison spontanée, sans antibiothérapie, est possible. Cela semble même relativement fréquent et concernerait plus de 50 % des patients faisant une phase localisée ou disséminée précoce. Cependant ces données reposent sur de petits effectifs, il faut donc les interpréter avec précaution et elles restent hétérogènes. Dans les phases disséminées tardives, en raison notamment de la rareté des tableaux, les données sont quasiment inexistantes. Concernant l'acrodermatite chronique atrophiante, en plus de l'évolution inesthétique, on sait que 60 à 70 % des patients développeront une polyneuropathie sensitive axonale en l'absence de traitement (Kindstrand *et al.*, 1997).

Les données américaines concernant l'évolution naturelle après ÉM confirment que la survenue d'une forme disséminée n'est pas la règle (Dattwyler et Luft, 1991). Concernant l'évolution naturelle des oligo-arthrites, forme disséminée majoritaire aux États-Unis, le pronostic fonctionnel articulaire est bon, chez l'adulte et chez l'enfant, même si des poussées d'arthrites peuvent survenir plusieurs années après (Steere *et al.*, 1987).

DIAGNOSTIC DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

Plusieurs outils diagnostiques sont à disposition des cliniciens, l'indication de leur utilisation diffère selon les phases cliniques. Seul l'ÉM est de diagnostic exclusivement clinique. Dans les autres

phases de borréliose de Lyme, le diagnostic repose, d'une part, sur l'anamnèse⁽¹³⁾ (notamment la notion de piqûre de tique ou d'exposition) et l'examen clinique et, d'autre part, sur la mise en évidence de la réponse immunitaire à la bactérie causale par des techniques indirectes : sérologie, synthèse intrathécale⁽¹⁴⁾ d'anticorps spécifique. La culture est en effet réservée aux laboratoires spécialisés et est globalement peu sensible ; les techniques de biologie moléculaire sont le plus souvent réservées au diagnostic des arthrites de Lyme et des acrodermatites atrophiantes.

Comme la grande majorité des tests sérologiques en maladies infectieuses, ceux de la borréliose de Lyme traduisent la capacité de l'organisme à développer des anticorps contre *Bbsl* (séroconversion), ils ne permettent donc pas de différencier une infection active d'une infection guérie. De plus, après piqûre infestante, l'apparition des anticorps est retardée dans le temps. En conséquence, l'interprétation des tests sérologiques doit se faire impérativement en fonction des données cliniques et de la chronologie d'apparition des signes cliniques par rapport à la piqûre de tique.

Les recommandations françaises, européennes et américaines préconisent de réaliser une détection d'IgM/IgG par des techniques immuno-enzymatiques type ELISA⁽¹⁵⁾, suivi d'un western-blot⁽¹⁶⁾ en cas de test immuno-enzymatique positif ou indéterminé, pour vérifier la spécificité des anticorps détectés par le premier test (Stanek *et al.*, 2011 ; SPILF, 2007 ; Dessau *et al.*, 2014, 2018). Les recommandations françaises et européennes émettent des valeurs minimales concernant la sensibilité et spécificité nécessaires pour les tests sérologiques de la borréliose de Lyme. Pour le test ELISA, la sensibilité dépend du stade de la maladie, elle est supérieure à 90 % après 6 semaines d'évolution ; la spécificité⁽¹⁷⁾ minimale doit être de 90 %. Le western-blot a pour objectif de rester aussi sensible et de gagner en spécificité (objectif supérieur à 95 %) (figure 5, p. 168). Le western-blot manque de standardisation quant à son interprétation. Dans la pratique, si avant les années 2000, les nombreux tests disponibles ne répondaient pas tous à ces critères de sensibilité et de spécificité, une méta-analyse européenne réalisée en 2016 montre que les tests sérologiques actuellement utilisés se rapprochent des objectifs de sensibilité et spécificité de manière satisfaisante et confirme l'amélioration des performances des nouveaux tests par rapport aux anciens (Leefflang *et al.*, 2016), sous réserve de ne pas l'utiliser au stade d'érythème migrant.

Le diagnostic sérologique de la borréliose de Lyme est souvent critiqué devant la nécessité de réaliser le diagnostic en deux temps et d'autre part sur les performances des tests ELISA. En réponse aux critiques, il faut noter que la sensibilité des tests western-blot n'est globalement pas meilleure que celle des tests ELISA (Dessau *et al.*, 2014), il n'y a donc pas d'indication à faire un western-blot en première intention ; les performances des tests ELISA actuellement utilisés sont bonnes, cependant comme pour la plupart des sérologies, il existe de faux négatifs. Il faut savoir ainsi évoquer principalement cette possibilité dans les six premières semaines d'évolution de la borréliose de Lyme (période de survenue potentielle des formes disséminées précoces), liée au délai d'apparition des anticorps mais aussi après une antibiothérapie précoce d'un ÉM (pouvant empêcher une séroconversion) (figure 5, p. 168). Concrètement, plus la maladie est dans une phase avancée, plus la sensibilité de la sérologie augmente (SPILF, 2007). On s'approche de 100 % après six semaines d'évolution (Dessau *et al.*, 2018), ce qui signifie qu'une sérologie négative après six semaines d'évolution clinique écarte le diagnostic de borréliose de Lyme. Toutefois, comme pour tout test diagnostique, sa valeur prédictive, positive et négative, est influencée par

(13) Anamnèse : histoire de la maladie d'un patient.

(14) Synthèse intrathécale d'anticorps spécifique : fabrication par le système nerveux central d'anticorps dirigés contre *Bbsl*.

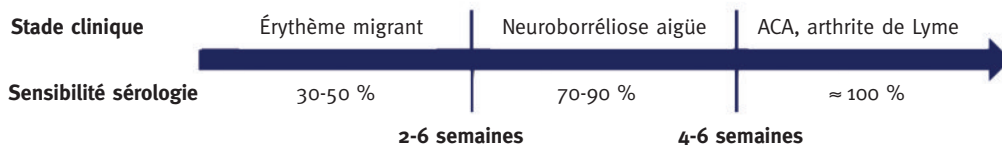
(15) Test ELISA : test biologique qui repose sur la fixation d'antigènes spécifiques dans des microcupules avec lesquels réagiront les anticorps présents chez le patient.

(16) Test western-blot : test biologique qui identifie spécifiquement les anticorps dirigés contre les différents antigènes des différentes espèces de *Bbsl*.

(17) La spécificité d'un test biologique est définie par la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer la maladie.

la prévalence de la maladie dans la population et par la précision de la définition clinique. La difficulté dans les formes tardives de la borréliose de Lyme vient davantage du diagnostic clinique que des tests sérologiques, en raison parfois de la non-spécificité du tableau clinique et du délai prolongé entre l'apparition des signes cliniques et l'exposition.

FIGURE 5 **SENSIBILITÉ POTENTIELLE DES TESTS SÉROLOGIQUES SANGUINS EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE DANS LE TEMPS**
(Source : Dessau *et al.*, 2018)



Il faut souligner enfin que la borréliose de Lyme n'assure pas une immunité acquise, une même personne peut être infectée à plusieurs reprises, les anticorps protègent contre une souche de *Borrelia* en particulier, la réinfection est possible avec une souche différente.

TRAITEMENT DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

Bbsl étant un spirochète, l'antibiothérapie repose principalement sur les pénicillines, les céphalosporines et les cyclines. L'administration d'une antibiothérapie adaptée en fonction du stade de la maladie permet une guérison de la borréliose de Lyme et l'absence d'évolution vers une autre forme disséminée (Stanek *et al.*, 2011 ; SPILF, 2007 ; Knudtzen *et al.*, 2017). Des séquelles restent possibles, en particulier en cas de retard diagnostique ou de forme disséminée tardive, leur fréquence reste toutefois méconnue. Sous antibiothérapie, dans une étude danoise rétrospective, les signes cliniques de neuroborréliose avaient régressé en quatre semaines chez les trois quarts des patients. Seuls 3,5 % des patients ne rapportaient pas d'évolution clinique favorable à un an (Knudtzen *et al.*, 2017).

LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

En 2006, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) avec la participation de plusieurs autres sociétés savantes françaises avait publié une conférence de consensus autour de trois questions : démarche diagnostique, démarche thérapeutique et démarche préventive. En 2016, dans le cadre du plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques, il a été confié à la Haute Autorité de Santé (HAS) et à la SPILF la rédaction d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. À l'issue du processus de rédaction du PNDS, la SPILF, coorganisatrice, ainsi que l'ensemble des autres sociétés savantes et organisations professionnelles qui ont participé au groupe de travail n'ont pas endossé le texte proposé. Les points principaux de désaccord portaient sur la méthodologie suivie par la HAS pour élaborer

le PNDS (argumentaire scientifique et recommandations) et l'entité « symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique » qui est trop vague et ne s'appuie sur aucune donnée scientifique validée. À l'heure actuelle, la HAS a publié seule en juin 2018 des recommandations pour la pratique clinique portant sur la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques, le texte de la conférence de consensus de 2006 n'a pas été retiré. Face à cette situation confuse à la fois pour les professionnels de santé et les patients, la direction générale de la santé a confié à la SPILF, en septembre 2018, la coordination de l'élaboration de nouvelles recommandations pratiques concernant la prévention, le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques en impliquant toutes les sociétés savantes concernées. Tout récemment, le ministère de la santé a diffusé aux agences régionales de santé l'instruction relative à la mise en place des centres spécialisés pour la prise en charge des maladies vectorielles à tiques qui devraient voir le jour prochainement.

CONCLUSIONS

L'épidémiologie des tiques, de leurs agents infectieux, du risque de maladie après leur piqûre et de leur évolution reste hétérogène et les données reposent parfois sur de faibles effectifs. La borréliose de Lyme reste la zoonose la plus fréquente après piqûre de tique et la plus étudiée dans notre pays. Le risque d'infection après piqûre de tique en Europe paraît faible (inférieur à 5 %, même dans des zones endémiques), avec une majorité de formes cliniquement asymptomatiques, une minorité de formes symptomatiques (10 à 30 %) représentée en majorité (80 %) par une forme localisée, l'érythème migrant, où le diagnostic est uniquement clinique. Le diagnostic des formes disséminées combine, comme souvent dans le diagnostic des zoonoses, les données d'exposition, les données cliniques et les résultats des tests diagnostiques avec en première intention la sérologie. L'évolution naturelle de la borréliose paraît rassurante et le pronostic après antibiothérapie est excellent en très grande majorité.

Timothée KLOPFENSTEIN

Service de maladies infectieuses et tropicales
Centre hospitalier universitaire de Besançon
3 boulevard Fleming
F-25030 BESANÇON

Benoît JAULHAC

CNR DES BORRELIA
LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Unité EA 7290 Virulence bactérienne précoce
Université de Strasbourg
F-67000 STRASBOURG
(jaulhac@unistra.fr)

Thierry BLANCHON

Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06
Inserm
Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé publique
F-75000 PARIS
(thierry.blanchon@upmc.fr)

Yves HANSMANN

Service des Maladies infectieuses
LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Unité EA 7290 Virulence bactérienne précoce
Université de Strasbourg
F-67000 STRASBOURG
(yves.hansmann@chru-strasbourg.fr)

Catherine CHIROUZE

Service de maladies infectieuses et tropicales
Centre hospitalier universitaire de Besançon
UMR CNRS 6249
UNIVERSITÉ BOURGOGNE-FRANCHE-COMTÉ
3 boulevard Fleming
F-25030 BESANÇON
(catherine.chirouze@univ-fcomte.fr)

BIBLIOGRAPHIE

- ADEOLU M., GUPTA R.S., 2014. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi sensu lato* complex). *Antonie Van Leeuwenhoek*, 105(6), pp. 1049-1072.
- ALTPETER E., ZIMMERMANN H., OBERREICH J., PÉTER O., DVOŘÁK C., 2013. Swiss Sentinel Surveillance Network. Tick related diseases in Switzerland, 2008 to 2011. *Swiss Med Wkly*, 143, w13725.
- ANDERSON J.F., 1991. Epizootiology of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis Suppl*, 77, pp. 23-34.
- ASBRINK E., OLSSON I., HOVMARK A., 1986. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*, 263(1-2), pp. 229-236.
- BACON R.M., KUGELER K.J., MEAD P.S., 2002. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC*. 2008, 57, pp. 1-9.
- BERENDE A., TER HOFSTEDÉ H.J.M., VOS F.J., VAN MIDDENDORP H., VOGELAAR M.L., TROMP M. *et al.*, 2016. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*, 374, pp. 1209-1220.
- BERGLUND J., EITREM R., ORNSTEIN K., LINDBERG A., RINGNÉR Å., ELMRUD H. *et al.*, 1995. An Epidemiologic Study of Lyme Disease in Southern Sweden. *N Engl J Med*, 333, pp. 1319-1324.
- BOYER P.H., DE MARTINO S.J., HANSMANN Y., ZILLIOX L., BOULANGER N., JAULHAC B., 2017. No evidence of *Borrelia mayonii* in an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasit Vectors*, 10(1), p. 282.
- BROWNSTEIN J.S., HOLFORD T.R., FISH D., 2003. A climate-based model predicts the spatial distribution of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in the United States. *Environ Health Perspect*, 111, pp. 1152-1157.
- Carte [Internet]. Citiq. [cited 2018 Mar 24]. Available from: <https://www.citiq.fr/carte/>
- CHODYNICKÁ B., FLISIAK I., LUKASZUK C., BUĽHAK V., 1997. [Late consequences of untreated lyme borreliosis]. *Przegl Epidemiol*, 51, pp. 445-449.
- COIPAN E.C., JAHFARI S., FONVILLE M., MAASSEN C.B., VAN DER GIESSEN J., TAKKEN W. *et al.*, 2013. Spatiotemporal dynamics of emerging pathogens in questing *Ixodes ricinus*. *Front Cell Infect Microbiol*, 3, p. 36.
- DANIEL M., MALÝ M., DANIELOVÁ V., KRÍŽ B., NUTTALL P., 2015. Abiotic predictors and annual seasonal dynamics of *Ixodes ricinus*, the major disease vector of Central Europe. *Parasit Vectors*, 8(1), p. 478.
- DATTWYLER R.J., LUFT B.J., 1991. Overview of the clinical manifestations of *Borrelia burgdorferi* infection. *Can J Infect Dis J Can Mal Infect*, 2, pp. 61-63.
- DESSAU R.B., FINGERLE V., GRAY J., HUNFELD K.P., JAULHAC B., KAHL O. *et al.*, 2014. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.*, Oct;20, 0786-787.
- DESSAU R.B., VAN DAM A.P., FINGERLE V., GRAY J., HOVIUS J.W., HUNFELD K.P. *et al.*, 2018. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*, 24, pp. 118-124.
- Données épidémiologiques / Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2016 Aug 1]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
- ENKELMANN J., BÖHMER M., FINGERLE V., SIFFCZYK C., WERBER D., LITTMANN M. *et al.*, 2018. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013-2017. *Scientific report*, 8, p. 14976.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2018. *Ixodes ricinus* - current known distribution: January 2018 [internet]. Stockholm: ECDC. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-january-2018> [cited 2018 Mar 26].
- FAHRER H., SAUVAIN M.J., ZHIOUA E., VAN HOECKE C., GERN L.E., 1998. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol*, 14, pp. 117-123.
- FÜLÖP B., POGGENSEE G., 2008. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in Germany: surveillance data from six Eastern German States, 2002 to 2006. *Parasitol Res*, 103 Suppl 1, pp. 117-120.
- GOLDSTEIN V., 2017. *Épidémiologie vectorielle de la borréliose de Lyme en France*. Université de Strasbourg. 216 p. (Thèse de doctorat).
- GOLDSTEIN V., BOULANGER N., SCHWARTZ D., GEORGE J.C., ERTLEN D., ZILLIOX L. *et al.*, 2018. Factors responsible for *Ixodes ricinus* nymph abundance: Are soil features indicators of tick abundance in a French region where Lyme borreliosis is endemic? *Ticks Tick-Borne Dis*, 9(4), pp. 938-944.

- GRAY J.S., DAUTEL H., ESTRADA-PEÑA A., KAHL O., LINDGREN E., 2009. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 593232.
- HEYMAN P., COCHEZ C., HOFHUIS A., VAN DER GIESSEN J., SPRONG H., PORTER S.R. *et al.*, 2010. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 8(1), pp. 33-50.
- HOFHUIS A., VAN DE KASSTEELE J., SPRONG H., VAN DEN WIJNGAARD C.C., HARMS M.G., FONVILLE M. *et al.*, 2017. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLoS One*, 12: e0181807.
- JAHFARI S., HOFHUIS A., FONVILLE M., VAN DER GIESSEN J., VAN PELT W., SPRONG H., 2016. Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Humans with Tick Bites and Erythema Migrans, in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis*, 10: e0005042.
- KEESING F., BELDEN L.K., DASZAK P., DOBSON A., HARVELL C.D., HOLT R.D. *et al.*, 2010. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 468, pp. 647-652.
- KILPATRICK H.J., LABONTE A.M., STAFFORD K.C., 2014. The relationship between deer density, tick abundance, and human cases of Lyme disease in a residential community. *J Med Entomol*, 51, pp. 777-784.
- KINDSTRAND E., NILSSON B.Y., HOVMARK A., NENNESMO I., PIRSKANEN R., SOLDERS G. *et al.*, 2000. Polyneuropathy in late Lyme borreliosis - a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurol Scand*, 101, pp. 47-52.
- KINDSTRAND E., NILSSON B.Y., HOVMARK A., PIRSKANEN R., ASBRINK E., 1997. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. *Acta Neurol Scand*, 95, pp. 338-345.
- KNUDTZEN F.C., ANDERSEN N.S., JENSEN T.G., SKARPHÉDINSSON S., 2017. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 65, pp. 1489-1495.
- KRISTOFERITSCH W., BAUMHACKL U., SLUGA E., STANEK G., ZEILER K., 1987. High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth. Clinical and cerebrospinal fluid data. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg.*, 263(3), pp. 357-364.
- KRÜGER H., PULZ M., MARTIN R., STICHT-GROH V., 1990. Long-term persistence of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi* following untreated neuroborreliosis. *Infection*, 18, pp. 263-267.
- KRÜGER H., REUSS K., PULZ M., ROHRBACH E., PFLUGHAUPT K.W., MARTIN R. *et al.*, 1989. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol*, 236, pp. 322-328.
- KUIPER H., VAN DAM A.P., MOLL VAN CHARANTE A.W., NAUTA N.P., DANKERT J., 1993. One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 12, pp. 413-418.
- KURTENBACH K., DE MICHELIS S., ETTI S., SCHÄFER S.M., SEWELL H.S., BRADE V. *et al.*, 2002. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato* – the key role of host complement. *Trends Microbiol*, 10(2), pp. 74-79.
- LANE R.S., PIESMAN J., BURGDOFFER W., 1991. Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu Rev Entomol*, 36, pp. 587-609.
- LEEFLANG M.M.G., ANG C.W., BERKHOUT J., BIJLMER H.A., VAN BORTEL W., BRANDENBURG A.H. *et al.*, 2016. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 16, p. 140.
- LENORMAND C., JAULHAC B., DEBARBIEUX S., DUPIN N., GRANEL-BROCARD F., ADAMSKI H. *et al.*, 2016. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol*, 74, pp. 685-692.
- LETRILLIART L., RAGON B., HANSLIK T., FLAHAULT A., 2005. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect*, 133, pp. 935-942.
- LEVI T., KILPATRICK A.M., MANGEL M., WILMERS C.C., 2012. Deer, predators, and the emergence of Lyme disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, pp. 10942-10947.
- LIPSKER D., HANSMANN Y., LIMBACH F., CLERC C., TRANCHANT C., GRUNENBERGER F. *et al.*, 2001. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 20, pp. 225-230.
- MOUTAILLER S., VALIENTE MORO C., VAUMOURIN E., MICHELET L., TRAN F.H., DEVILLERS E. *et al.*, 2016. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis.*, 10:e0004539.
- NIEMANN G., KÖKSAL M.A., OBERLE A., MICHAELIS R., 1997. Facial palsy and Lyme borreliosis: long-term follow-up of children with antibioticly untreated "idiopathic" facial palsy. *Klin Padiatr*, 209, pp. 95-99.

- PFISTER H.W., WILSKÉ B., PREAC V., EINHÄUPL K.M., 1989. Clinical and serological follow up of patients with Bannwarth's syndrome : comparaison of patients with and without penicillin treatment. *Zbl Bakt, Suppl.* 18, pp. 276-279.
- PRITT B.S., MEAD P.S., JOHNSON D.K.H., NEITZEL D.F., RESPICIO-KINGRY L.B., DAVIS J.P. *et al.*, 2016. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 16(5), pp. 556-564.
- RAGUET S., LE STRAT Y., CHOUIN L., HANSMANN Y., MARTINOT M., KIEFFER P. *et al.*, 2018. Incidence de la borréliose de Lyme dans les départements alsaciens, étude Alsace(tic)que, 2014-2015. *Bull Epidémiol Hebd*, 406, pp. 19-20.
- Réseau Sentinelles > France > [Internet]. [cited 2018 Aug 9]. Available from: <https://www.sentiweb.fr/?page=serie>
- RIZZOLI A., SILAGHI C., OBIEGALA A., RUDOLF I., HUBÁLEK Z., FÖLDVÁRI G. *et al.*, 2014. *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Front Public Health*, 2, p. 251.
- ROBERG M., FORSBERG P., FRYDÉN A., HEDERSTEDT B., HYDÉN D., ODKVIST L., 1994. Long-term findings in patients with facial palsy and antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *Scand J Infect Dis*, 26, pp. 559-567.
- RUDENKO N., GOLOVCHENKO M., GRUBHOFFER L., OLIVER J.H., 2011. Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks Tick-Borne Dis*, 2(3), pp. 123-128.
- SEPTFONS A., PATY M.C., DE VALK H., COUTURIER E., GAUTIER A., 2018. Pratiques de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme : Baromètre santé 2016. *Bull Epidémiol Hebd*, 419, pp. 19-20.
- SERRE A., TESSIER S., STOLL J., 2017. Étude sur les maladies transmises par les tiques, Franche-Comté, 2010-2012. Saint-Maurice : Santé publique France. 52 p. [En ligne] disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Etude-sur-les-maladies-transmises-par-les-tiques-Franche-Comte-2010-2012> [cited 2018 Mar 24].
- SINDIC C.J., DEPRE A., BIGAIGNON G., GOUBAU P.F., HELLA P., LATERRÉ C., 1987. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a clinical and serological study of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50, pp. 1565-1571.
- SMITH R., TAKKINEN J., 2006. Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed? *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*, 11(6), E060622.1
- SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF). 16^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, 13 décembre 2006. Texte long. *Médecine Mal Infect.* 2007, 37, pp. 153-174.
- STANEK G., FINGERLE V., HUNFELD K.P., JAULHAC B., KAISER R., KRAUSE A. *et al.*, 2011. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 17, pp. 69-79.
- STEERE A.C., SCHOEN R.T., TAYLOR E., 1987. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med*, 107, pp. 725-731.
- STEERE A.C., SIKAND V.K., MEURICE F., PARENTI D.L., FIKRIG E., SCHOEN R.T. *et al.*, 1998. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med*, 339, pp. 209-215.
- STRNAD M., HÖNIG V., RŮŽEK D., GRUBHOFFER L., 2017. Rego ROM. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks. *Appl Environ Microbiol*, 83, p. 15.
- SWART A., IBAÑEZ-JUSTICIA A., BUIJS J., VAN WIEREN S.E., HOFMEESTER T.R., SPRONG H. *et al.*, 2014. Predicting tick presence by environmental risk mapping. *Front Public Health*, 2, p. 238.
- TOMKINS J.L., AUNGIER J., HAZEL W., GILBERT L., 2014. Towards an evolutionary understanding of questing behaviour in the tick *Ixodes ricinus*. *PLoS One*, 9(10):e110028.
- VANDENESCH A., TURBELIN C., COUTURIER E., ARENA C., JAULHAC B., FERQUEL E. *et al.*, 2014. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*, 19, p. 34.
- WILHELMSSON P., FRYLAND L., LINDBLOM P., SJÖWALL J., AHLM C., BERGLUND J. *et al.*, 2016. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick-Borne Dis*, 7, pp. 71-79.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME EN FRANCE : ENTRE INCERTITUDES ET CERTITUDES (Résumé)

Les données épidémiologiques des infections transmises par les tiques, en particulier celles concernant la borréliose de Lyme, sont hétérogènes tant qualitativement que quantitativement. La borréliose de Lyme est une zoonose transmise par les tiques du genre *Ixodes ricinus*. Après piquûre de tique, le risque de transmission d'un agent infectieux reste faible, le plus souvent représenté par *Borrelia burgdorferi sensu lato* ; des autres infections de l'homme par plusieurs agents infectieux variés (bactériens, viraux ou parasitaires) voire des coinfections sont possibles mais *a priori* rares. À côté des pathogènes connus, de nouvelles espèces ou genres de micro-organismes sont régulièrement décrits dans les tiques, mais on manque de données sur la compétence vectorielle d'*I. ricinus* pour ces nouveaux agents infectieux, pour pouvoir conclure sur leur éventuelle pathogénicité en médecine humaine, qui n'est pas décrite ou n'est pas encore établie à ce jour. La présentation clinique de la borréliose de Lyme est variée, avec des formes localisées et disséminées survenant à distance de la piquûre de tique, rendant son diagnostic parfois difficile. L'évolution naturelle de la borréliose en l'absence de traitement est peu connue ; cependant quelques études historiques semblent rassurantes avec une guérison spontanée possible et des séquelles paraissant plutôt mineures. Le diagnostic des formes disséminées nécessite des examens paracliniques, avec en premier lieu la sérologie, dont la sensibilité augmente avec le temps d'évolution de la borréliose ; cela est d'autant plus utile que les formes disséminées sont de diagnostic clinique plus difficile. Après antibiothérapie, l'évolution clinique est bonne, les séquelles restent possibles en particulier en cas de retard diagnostique ou de forme disséminée tardive ; leur fréquence reste toutefois méconnue.

EPIDEMIOLOGY OF LYME BORRELIOSIS IN FRANCE – BOTH CERTAINTIES AND UNCERTAINTIES (Abstract)

Epidemiological evidence for tick-borne infections, particularly those related to Lyme borreliosis, is heterogeneous. Lyme borreliosis is a tick-borne zoonosis transmitted by ticks of the genus *Ixodes ricinus*. After tick bite, the risk of transmission of an infectious agent remains low, most often represented by *Borrelia burgdorferi sensu lato*; co-infections in Humans by several different infectious agents (bacterial, viral or parasitic) are possible but *a priori* rare. In addition, besides well-known tick-borne pathogens, new species or gender of micro-organisms are regularly described in ticks but their pathogenicity in human pathology is not described or not yet established. The clinical presentation of Lyme borreliosis is varied, with localized and disseminated forms occurring long ago after tick bite, making diagnosis sometimes difficult. The natural course of Lyme borreliosis is insufficiently known because of recommendations of antibiotherapy in case of illness; however, some historical studies seem reassuring with possible spontaneous healing and seemingly minor sequelae. The diagnosis of disseminated forms requires paraclinical examinations, in first place serology, whose sensitivity increases with time of evolution of borreliosis; this is all the more interesting as the disseminated forms are of more difficult clinical diagnosis. After antibiotherapy, the clinical course is good, the sequelae remain possible especially in case of late diagnosis or late disseminated form; however, their frequency remains unknown.
