

*Bull. Acad. Vét. de France*, 1999, 72, 111-123

## Une zoonose ré-émergente transmise par les tiques : la maladie de Lyme\*

par Jacques EUZÉBY<sup>1</sup> et Jean-Paul EUZÉBY<sup>2</sup>

### RÉSUMÉ

La pathogénicité des spirochètes du complexe *Borrelia burgdorferi* est connue depuis 1909 (AFZELIUS) et 1922 (GARIN), même si on en ignorait, à cette époque, l'étiologie précise. Cette étiologie a été reconnue dans les années 70 (SCRIMENTI), alors que dès 1955 (BINDER), le rôle des tiques dans l'épidémiologie du processus pathologique avait été envisagé. C'est la fréquence des cas survenus dans le comté de Lyme (Connecticut, E-U), qui a fait donner son nom à une pathologie découverte en Europe. Pendant longtemps oubliée, la maladie de Lyme, qui n'avait pas disparu, s'est rappelée à l'attention des cliniciens et des épidémiologistes de par la fréquence des observations rapportées, en raison du retour à la nature, qui favorise le contact avec les tiques vectrices de l'infection et des syndromes d'immuno-dépression, qui en facilitent l'actualisation ; elle est donc bien "ré-émergente". Les recherches, qui se sont alors multipliées, ont apporté de nombreuses précisions sur des données déjà connues et ont permis l'acquisition de données nouvelles. La présente revue est un résumé de ces acquisitions, sur le plan de la bactériologie, de l'épidémiologie, de la clinique et du contrôle de la maladie.

*Mots-clés* : Spirochètes, *Borrelia burgdorferi*, Tiques, Dermatoses, syndromes neurologiques, Syndromes arthritiques.

---

\* Le nombre de pages nous étant très limité, nous ne donnons, dans la présente note, qu'un aspect très sommaire de la maladie de Lyme.

<sup>1</sup> Parasitologie - École Vétérinaire - Lyon.

<sup>2</sup> Microbiologie-Immunologie, École Vétérinaire - Toulouse.

Dépôt en date de mars 2000.

## SUMMARY

ARE-EMERGING ZONOSIS TRANSMITTED BY TICKS :  
LYME DISEASE

The pathogenic effect of the *Borrelia burgdorferi* complex has been known for many years (AZFELIUS 1909 ; GARIN 1922) even though its aetiology has only been stated since the years 70 (SCRIMENTI), while as soon as 1955 (BINDER), the role of ticks in its epidemiology had been suspected. Its denomination as Lyme disease, originates from the frequency of cases reported from the Lyme county (Connecticut, USA). Forgotten for decades, the Lyme disease, which had not disappeared, is now "re-emerging", owing to the tendency to return to nature, which puts Man in contact with the vector-ticks and to the frequency of immuno-depression syndromes, which enables the spirochete to multiply inside the organism. This is the reason why a lot of research has been carried out, leading to new data about the disease. The following article is a summary of these data, concerning the bacteria, the epidemiology of the disease, its clinical features and its control.

*Key-words* : Spirochetes, *Borrelia burgdorferi*, Ticks, Dermatologic, Neurologic an Arthritic syndromes.

## DÉFINITION - HISTORIQUE INTRODUCTIF

La maladie de Lyme est une spirochètose due à des *Borrelia* du complexe *burgdorferi sensu lato*, dont trois espèces sont à retenir : *B. burgdorferi*, *B. afzelii* et *B. garinii*. Elle est consécutive à la piqûre de tiques appartenant surtout au complexe *Ixodes ricinus*, vectrices des bactéries incriminées, tiques exophiles, sauvages, ce qui rend compte du caractère forestier des biotopes contaminés. Elle se manifeste initialement par un trouble dermatologique, l'*Eczema chronicum migrans*, puis, au fur et à mesure de son évolution, elle se complique de syndromes neurologiques et ostéo-arthritiques. Cependant, son pronostic est généralement bénin.

En 1909, le médecin suédois, AFZELIUS décrivait un syndrome dermatologique, caractérisé par une plaque érythémateuse à extension centrifuge, l'*Erythema chronicum migrans*, évoluant après une piqûre de tique. En 1922, GARIN, à Lyon, attirait l'attention sur un syndrome paralytique d'origine ixodienne, dans l'étiologie duquel il suspectait déjà l'intervention d'un spirochète et qu'il avait traité avec succès par les médicaments anti-spirochètiennes de l'époque. En 1970, SCRIMENTI rapportait le premier cas d'*Erythema chronicum migrans* aux USA, dans le Comté de Lyme, au Connecticut et, en 1977, STERRE et al. faisaient état de l'association, chez des enfants, de syndromes arthritiques, consécutifs à des piqûres de tiques et associés au syndrome dermatologique. Ces divers syndromes sont désignés, depuis les observations de SCRIMENTI, sous l'appellation abusive et trompeuse de maladie de Lyme, alors que l'infection est connue depuis plus de

80 ans en Europe (BARANTON et al., 1986) et mériterait l'appellation de *Maladie et Charles GARIN*.

En 1982, BURGDORFER et al., isolent, chez la tique *Ixodes dammini*, dans l'île de Shelter, aux USA, dans une région d'endémie de la maladie de Lyme, un spirochète réagissant avec le sérum de malades atteints de cette maladie.

### LES PARASITES, LEURS RÉSERVOIRS ET LEURS VECTEURS

Le genre *Borrelia* rassemble des bactéries de l'ordre des Spirochaetales, L'espèce *Borrelia burgdorferi lato sensu* renferme des *spirochètes* de 30 µm sur 0,2 µm, caractérisés par :

- la structure de leurs gènes ribosomiaux (ARNr), est très originale, car ces gènes sont éparpillés sur le chromosome et non groupés en opéron ; de plus, ils comprennent une copie du gène spécifiant l'ARN 16S et deux copies des gènes spécifiant les ARN 23S et 5S, dupliquées en tandem (dans les autres espèces, il n'existe qu'une copie de ces deux gènes),

- l'existence d'antigènes protéiques membranaires : *Outer surface protein (Osp)*,

- leur affinité essentiellement *dermotrope* plus que sanguicole et systémique,

- la possibilité de leur culture *in vitro* : cf. infra milieu BSK. Initialement décrite comme une espèce unique (JOHNSON et al., 1984), *Borrelia burgdorferi* a été - sur la base de caractères mis en évidence par la biologie moléculaire et par la sérologie - considérée comme un complexe (WELSH et al., 1992 ; BARANTON et al., 1998) et divisée en une dizaine d'espèces, constituant le complexe *burgdorferi*. Quatre éléments de ce complexe sont à retenir, car pathogènes pour l'homme,

- *B. burgdorferi* JOHNSON et al. 1984 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*),

- *B. garinii* BARANTON 1992 ;

- *B. afzelii* CANICA et al., 1999.

Les potentialités pathogéniques de ces espèces sont différentes, ce qui confirme l'hétérogénéité du complexe *burgdorferi*.

Les réservoirs sauvages de base de ces *Borrelia* sont des rongeurs et des cervidés et cette particularité rend compte de ce que les biotopes épidémiologiques habituels de la maladie de Lyme sont des biotopes forestiers.

Des réservoirs-relais sont, aussi, connus : sanglier, renard (DOBY et al., 1991), oiseaux (DOBY et al., 1997 ; KURTENBACH et al., 1998).

Des animaux domestiques sont réceptifs à *Borrelia burgdorferi* : mouton (OGDEN et al., 1994 ; CABANES, 1997), bovin, équidés (MANION et al., 1998), chien (LISSMAN et al., 1984). Mais ces animaux ne doivent pas constituer des réservoirs de germes d'importance épidémiologique.

En l'absence des réservoirs habituels, la bactérie s'entretient au sein d'un cycle *Borrelia*-tiques-oiseaux (ANDERSON et al., 1984 ; NAKEN et al., 1984 ; SCHULZE et al., 1986 ; OLSEN et al., 1993 ; GYLFE et al., 1999), de sorte que les oiseaux migrateurs peuvent diffuser l'infection en milieu rural et même en milieu urbain.

Quant aux vecteurs, les *Ixodes*, ce sont des tiques sauvages, exophiles, vivant surtout dans les broussailles et les fourrés ("poux de bois"). Les tiques du complexe *ricinus* sont des espèces polytropiques et triphasiques :

La répartition géographique, les hôtes réservoirs et les vecteurs des espèces du complexe *burgdorferi* diffèrent d'une espèce à l'autre et sont variables, aussi, avec des régions où sévit la maladie.

Une transmission directe par l'urine, avec contamination *per os*, semble possible : cas de chiens ayant eu accès à l'urine de rongeurs infectés (cf. la revue de J.P. EUZEBY, 1989). La situation en Europe, et particulièrement en France, sera étudiée plus loin : cf. *infra* : épidémiologie et étiologie.

### ÉVOLUTION DES *BORRELIA* CHEZ LEURS VECTEURS

L'infection des tiques est possible au stade larvaire surtout et au stade nymphal ; elle est rarement contractée par les tiques adultes. Elle est transmise d'un stade évolutif au stade suivant : transmission trans-stadiale et, dans environ 3 % des cas, par une tique adulte à sa descendance : transmission trans-ovulaire (STRANEK et al., 1986 ; LANE et al., 1987). Ainsi, les tiques sont-elles à la fois vectrices de *Borrelia burgdorferi* et réservoirs de la bactérie.

Les tiques infectées inoculent les spirochètes surtout au stade nymphal, mais aussi, chez les cervidés, et plus rarement chez l'homme, au stade adulte. Il est intéressant d'observer que si les tiques s'infectent chez des réservoirs de parasites atteints d'une infection systémique, elles peuvent aussi contracter l'infection en un point donné du derme, avant qu'une parasitémie se soit développée, par co-alimentation avec une tique infectée ; on sait, d'ailleurs, que *B. burgdorferi* est essentiellement dermatope.

La transmission des parasites commence très tôt, dès la 17<sup>e</sup> heure après la fixation de la tique (différence avec l'inoculation des *Babesia*) ; elle est constante à partir de la 48<sup>e</sup> heure et maximale après la 72<sup>e</sup> heure.

Une même tique vectrice peut être infectée par plusieurs espèces de *B. burgdorferi*, absorbées chez un même patient (PILET, discussion de la communication de Madame PEREZ-EID, 1998).

Le processus intime de l'évolution du *B. burgdorferi* a été bien étudié par DE SILVA et al. (1997). Lorsque les nymphes de tiques commencent à se nourrir, les antigènes OspA et OspB sont évacués et remplacés par l'antigène OspC, synthétisé par les tiques en voie de gorgement et dont la quantité s'élève au cours du gorgement. C'est avec cet antigène spécifique, que les spirochètes pénètrent chez les vertébrés, tandis que OspA et OspB sont spé-

cifiques des vecteurs et sont abondamment élaborés dans les milieux de culture. L'antigène OspC est, aussi, générateur de deux protéines particulières, P 35 et P 37, qui jouent un rôle dans le développement de l'immunité (FIKRIG et al., 1998).

### ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

Nous envisagerons seulement le cas de l'Europe et plus spécialement la situation en France (PEREZ-EID, 1998). En Europe, la maladie de Lyme est due au parasitisme de *B. burgdorferi stricto sensu*, *B. garinii* et *B. afzelii*, qui évoluent chez des tiques du complexe *Ixodes ricinus* : *I. (Ixodes) ricinus* et *I. (Pholeoixodes) hexagonus* (ACKERMANN et al., 1984; AESCHLI-MANN et al., 1986; GERN et al., 1991), et, dans les régions où cette tique n'est pas représentée, chez *Ixodes (Ceritixodes) uriae*. Les réservoirs sauvages des spirochètes et des tiques vectrices, sont des cricétidés, des microtidés (campagnols *lato sensu*), et surtout des cervidés : le cerf d'Europe, *Cervus elaphus* et le daim, *Dama dama* (CERRI et al., 1997-1998). Tous ces animaux hébergent à la fois les *Borrelia* et leurs vecteurs. En France (PEREZ-EID, 1998) l'espèce le plus souvent en cause est *B. afzelii* (FERTE et al. 1994) ; cependant, dans les forêts d'Ile-de-France, 87 % des cervidés sont infectés avec prédominance de *B. burgdorferi stricto sensu*.

Outre les réservoirs classiques, des insectivores soricidés sont sources possibles de parasites. Les animaux domestiques, bien que réceptifs à *B. burgdorferi*, sont, comme l'homme, plus des culs-de-sac évolutifs que des réservoirs de parasites, car les formes pré-imaginaires des tiques, qui sont les stades évolutifs auxquels l'infection est le plus souvent contractée par les vecteurs ne se nourrissent pas chez l'homme et les grands mammifères.

1. L'activité d'*Ixodes ricinus* est saisonnière et on en constate deux pics :

– un pic vernal, d'avril à juin,

– un pic automnal, de fin août-septembre à début octobre ; l'été et l'hiver sont des périodes de diapause, pendant lesquelles les tiques deviennent endophiles. En France, les larves sont actives à la fin mai début juin et, parfois, jusqu'en juillet et l'activité des nymphes reprend dès le mois de mars, pour devenir maximale en mai, puis en septembre ; les imagos apparaissent en mars, atteignent leur fréquence maximale au début mai et, après la diapause estivale, reviennent en grand nombre en septembre-octobre, qui est aussi la période de l'année où l'infection borrélienne est maximale (DAVIDSON et al., 1999).

2. *Ixodes (Pholeoixodes) hexagonus* reconnaît, à l'état larvaire et à l'état nymphal, les mêmes hôtes que *I. ricinus*, auxquels s'ajoutent divers mustélidés ; ses formes adultes se nourrissent aussi chez le renard et le chat peut les véhiculer des biotopes en milieu rural, voire urbain (GILOT et al., 1984).

La transmission des spirochètes étant l'œuvre des nymphes et, à un moindre degré, celle des tiques adultes, c'est au printemps et, surtout en automne, que la maladie de Lyme est inoculée.

Compte-tenu de la nature des réservoirs de germes et de la biologie et de l'écologie du vecteur, la maladie de Lyme est contractée dans le milieu extérieur et la réceptivité de l'homme est maximale chez les travailleurs des forêts, les chasseurs, les randonneurs et les simples promeneurs des dimanches fréquentant les biotopes endémiques et la maladie humaine a un caractère anadémique, au sens que donne BALTAZARD (1960) à ce terme.

Les états d'immuno-dépression, pathologiques ou d'origine thérapeutique, favorisent la réceptivité (et la sensibilité) à l'infection ; c'est pourquoi, la borréliose de Lyme, connue depuis des décennies, mais oubliée, devient, aujourd'hui, ré-émergente.

### ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

Nous ne nous intéressons qu'à la maladie humaine, d'autant plus que les animaux domestiques n'étant pas sources importantes de parasites, la symptomatologie que revêt l'infection chez ces animaux, et qui pourrait en permettre le dépistage, n'a pas d'intérêt épidémiologique (Sur ce point, cf. J.P. EUZEBY, 1989).

A - L'infection par *Borrelia burgdorferi* peut n'être que cryptosymptomatique et révélée seulement par une sérologie positive.

B - Lorsqu'elle se manifeste cliniquement, c'est avec une symptomatologie polymorphe, mais surtout dermatologique, nerveuse et ostéo-articulaire qu'elle évolue et on peut, considérer, un peu schématiquement, car les affinités pathologiques des trois espèces en cause ne sont pas strictement identiques, que *B. burgdorferi stricto sensu* peut déterminer les trois syndromes, tandis que *B. afzelii* est essentiellement dermatopre et *B. garinii*, neurotrope.

1. La phase initiale est dermatologique. En Europe, *B. afzelii* est l'espèce le plus souvent en cause dans l'étiologie de ce syndrome, qui se développe surtout sur les membres inférieurs, les plus exposés aux piqûres de tiques, et autour du point de piqûre. Il s'agit, d'abord, d'un granulome annulaire ou d'une papule pseudo-urticarienne ; ou d'une plaque de sclérodermie, bien délimitée, de coloration blanc-ivoire, à bordure violacée (syndrome morphée ?) ou encore d'une tache purpurique, évoquant le purpura rhumatoïde de HENOCH-SCHÖNLEIN. Mais la lésion typique, qui apparaît quelques semaines après la piqûre, est une macule érythémateuse arrondie ou ovale, centrée d'un point rouge vif, qui deviendra noirâtre, à extension centrifuge et effacement central : c'est l'*Erythema chronicum migrans*. Ce caractère est moins accusé en Europe qu'aux USA, car *B. afzelii*, agent essentiel du syndrome derma-

tologique, est moins virulente que *B. burgdorferi stricto sensu*. En s'étendant, la macule devient nettement annulaire, à contour rouge vif ou, parfois, cyanotique. La macule érythémateuse s'étend plus ou moins rapidement, tout en se fragmentant, et elle peut atteindre de 30 à 50 cm. Des lésions secondaires sont possibles, sur la paume des mains, la plante des pieds, les muqueuses. La lésion cutanée est généralement indolore et non prurigène et ne s'accompagne pas de symptômes généraux. L'évolution de cette première phase peut se prolonger pendant des semaines, des mois et jusqu'à une année.

2. Au cours d'une deuxième phase, il s'ajoute, aux symptômes cutanés, des manifestations pathologiques liées à la dissémination hémotogène des spirochètes. Dans le cas de *Borrelia burgdorferi stricto sensu*, cette dissémination varie avec les sous-types de la bactérie, isolés par la PCR et la RFLP (WORMSER et al., 1999). On observe un léger état fébrile, accompagné de divers syndromes :

- syndrome neurologique (GARIN, 1922 ; CAFLISCH et al., 1984) : méningo-radculite pouvant entraîner des paralysies ; méningite lymphocytaire aseptique ; syndrome dépressif ; migraines (FAUSSIER, 1997),

- cardiopathies : myopéricardite, bloc auriculo-ventriculaire (OKSI et al., 1997),

- syndrome ostéoarthritique.

3. Enfin, après des mois, voire des années, s'installe une troisième phase évolutive, comportant :

- un syndrome rhumatismal, avec arthralgies (*B. burgdorferi stricto sensu*),

- un syndrome neurologique : paraplégies, troubles psychiatriques (GARIN, 1922). Quant à la lésion cutanée initiale, elle prend un aspect nouveau : acrodermatite chronique atrophiante, avec coloration rouge-violacé et œdème périphérique.

Enfin, un lymphome bénin, à localisation auriculaire a été signalé par OBIHARA (1998) et un pseudolymphome vulvaire par OTELLI, et al. (1999). Le lymphome cutané primaire à cellules B est, en Écosse, dans 30 % des cas, associé à l'infection par *Borrelia burgdorferi* (GOODLAD et al., 1999).

Le diagnostic de la maladie de Lyme repose d'abord sur des considérations cliniques et des données épidémiologiques.

1. La constatation d'un érythème chronique à évolution extensive, affectant les régions découvertes, et surtout les membres inférieurs, est très révélatrice. Ce symptôme est d'autant plus intéressant qu'il apparaît en début d'évolution et permet un diagnostic précoce. Plus tard, la sclérodémie persistante doit faire évoquer la maladie de Lyme. Les autres éléments de la symptomatologie sont à interpréter dans le contexte des manifestations dermatologique et des éléments de l'épidémiologie.

## 2. De ce point de vue, il faut retenir :

– un aspect spatial : promenades ou travail dans des biotopes forestiers où vivent des cervidés,

– à ce caractère spatial est associé un aspect démographique : la maladie de Lyme peut être une maladie professionnelle, affectant électivement les forestiers,

– un aspect temporel : infection contractée au printemps et, surtout, en automne, périodes où sont très actives les formes nymphales et les imagos d'*Ixodes ricinus*, dont la piqûre ne peut pas passer inaperçue, d'autant plus que le gorgement de la tique dure pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours.

Des examens de laboratoire assurent une confirmation du diagnostic.

– *Mise en évidence directe des spirochètes* : dans le produit d'une biopsie, effectuée aussi bien dans la partie centrale qu'à la périphérie des lésions érythémateuses : examen sur fond noir ; coloration de Giemsa ; imprégnation argentique (technique de BOSMA-STEINER) ; immunofluorescence. Mais les parasites sont peu nombreux dans ces lésions et facilement confondus avec des artefacts (fibres collagènes, fibres élastiques).

– *Sérologie* : recherche des anticorps spécifiques, notamment des anticorps reconnaissant les antigènes P 35 et P 37, très précocement décelables (FIKRIG et al., 1998) et des anticorps borrellicides anti-OspC (ROUSSELLE et al., 1998). Deux examens sérologiques sont effectués, espacés de 15 jours. Des protéines borreliennes recombinantes (une flagelline de 14 kD) ; un fragment de 22 kD de la lipoprotéine OspC ; une protéine de 83 kD : P 83) sont considérées comme les antigènes de choix pour le diagnostic des formes nerveuses de la maladie (KAISER et al., 1999). Des préparations antigéniques sont disponibles dans le commerce pour l'exécution des réactions sérologiques (Bio-Mérieux), notamment des réactions immuno-enzymologiques. La recherche des IgM est particulièrement intéressante, car ces anticorps révèlent une infection évolutive.

– *Biologie moléculaire* : amplification génétique par la PCR (OKSI, 1995 ; JAULHAC et al., 1996, 1998 ; ABERER et al., 1999), qui permet la mise en évidence d'un ADN spécifique dans des biopsies cutanées et dans l'urine ; le sang peut inhiber la réaction, mais l'extraction de l'ADN avant la mise en œuvre de la PCR permet de pallier cette inhibition, cependant, la réaction ne permet pas la distinction entre spirochètes vivants et spirochètes morts et elle demeure positive après la guérison (NADELMAN et al., 1999).

– *Mise en culture* de prélèvements, avec utilisation de milieux spécifiques (BARBOUR-STOENNER-KELLY) : BSK (cf. Atlas, 1993) : cultu-

re en micro-aérophilie, à des températures variables : 33°C pour *B. burgdorferi sensu stricto*, 35°C pour *B. afzelii*, 37°C pour *B. garinii* (HUBALEK et al., 1998) ; le développement peut commencer à partir du 7<sup>e</sup> jour, mais il faut conserver les cultures pendant 8 semaines pour être autorisé à formuler une conclusion ferme. La mise en culture paraît le moyen de diagnostic le plus fiable ; mais NADELMAN et al. (1999), considérant les contraintes qu'impose cette méthode, jugent la PCR, malgré le défaut précédemment signalé, suffisante pour apprécier l'évolution de la maladie.

Des enquêtes épidémiologiques, peuvent être réalisées chez les vertébrés et chez les vecteurs.

1. Chez les vertébrés, c'est la sérologie qui est utilisable (DAVOUST, 1998). Mais ces enquêtes n'ont pas, du point de vue de l'aspect zoonosique de la maladie, grand intérêt chez les animaux domestiques, car l'infection n'est pas directement transmissible. Chez les animaux sauvages, elles sont plus indiquées : capture de cervidés et prélèvements sanguins ; piégeage de microtidés.

2. Chez les vecteurs, la recherche des spirochètes est possible par la mise en culture de fragments des tiques, isolés par trituration avec des aiguilles (DAVIDSON et al., 1999) et par la PCR (cf. supra).

## TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

### Le traitement

a. utilise l'antibiothérapie : pénicilline et, surtout, amoxicille et doxycycline (10 mg par kilo), administrées pendant 3 à 4 semaines. Mais même ces administrations prolongées ne permettent pas toujours l'éradication des *Borrelia*, qui peuvent persister après la guérison clinique.

b. la sérothérapie (usage de sérums immuns : anticorps anti OspA et OspB) ne peut être efficace que si utilisée dans les 24 heures suivant la fixation d'une tique.

Le pronostic étant généralement bon, certains auteurs hésitent à mettre en œuvre un traitement spécifique, parfois mal toléré, et se contentent d'une thérapeutique symptomatique palliative (NADELMAN et al., 1998).

En matière de prévention :

1. on a préconisé des méthodes médicales :

a. administration prophylactique d'antibiotiques aux personnes piquées par *Ixodes ricinus*, en région d'endémie de la maladie (WARSHAWSKI et al., 1996),

b. vaccination, basée sur le fait que *Borrelia burgdorferi* sollicite une réaction immunologique de type humoral. L'antigène OspA, bien

qu'il ne soit exprimé que chez les tiques, et pas chez les mammifères, immunise la souris (BARBOUR et al., 1997). Mais les anticorps élaborés ne protègent que contre les spirochètes de culture et pas contre les parasites isolés des tiques (DE SILVA et al., 1998). Cependant, ces anticorps passent chez les vecteurs nourris sur un animal "immunisé" et détruisent les spirochètes absorbés : "anticorps bloquants" (cf. paludisme).

En médecine vétérinaire, on commercialise ("Mérylim", Merial, Lyon) un vaccin, produit selon la méthode de WIEDEMANN et al. (1999) et constitué de borrelies de culture (souche Bb 12, entretenue sur milieu BARBOUR-STOENER-KELLY), inactivées par le mercurothiolate et associées à un adjuvant (hydroxyde d'aluminium) : 1 ml, par voie sous-cutanée ; deux injections : à 12 semaines et à 17 semaines ; un rappel annuel avant la saison d'activité des tiques.

Plusieurs vaccins purifiés, obtenus par recombinaison génétique, sont à l'étude. LOBET et al. (1998), SIGAL et al. (1998), STEIGBIGEL et al. (1998) ont obtenu des résultats intéressants avec l'antigène OspA exprimé par *Escherichia coli*. L'immunisation de la souris peut encore être obtenue par transfert de cellules dendritiques sensibilisées *in vitro* par *Borrelia burgdorferi* (MBOUW et al., 1997). ROUSSELLE et al. (1998) utilisent l'antigène OspC et les antigènes P 35 et P 37, tandis que l'antigène erpT, qui n'est pas exprimé par les spirochètes en localisation cutanée, n'est pas immunigène.

Les trois variants OspA des trois espèces de *Borrelia* présentes en Europe, sont nécessaires à la préparation d'un vaccin valable dans ce continent (GERN, 1997) ; en effet, l'immunité conférée est très spécifique (BARTHOLD, 1999).

Il est curieux d'opposer ces possibilités de vaccination au fait que la salive des tiques exerce, *in vitro*, un effet immuno-suppresseur, par inhibition des cellules tueuses naturelles, de la production d'interféron et de celle de l'oxyde nitrique (KOPECKY et al., 1998) : c'est ce qui doit expliquer l'observation de DE SILVA et al. (cf. *supra* : évasion immunitaire).

2. Prophylaxie sanitaire : la seule prophylaxie sanitaire utilisable (et, aujourd'hui, la meilleure prophylaxie) consiste en l'évitement des piqûres de tiques, efficace, aussi, pour la prévention de l'ehrlichiose, de la theilériose à *Theileria microti* et de la babésiose à *Babesia divergens*, très grave chez les sujets immuno-déficients.

a. le port de chaussures et de vêtements couvrants assure une protection mécanique.

b. une protection chimique est fournie par l'usage de répulsifs, lors de séjours dans des biotopes infestés de tiques : perméthrine à 0,5 % (SCHRECK et al., 1986 ; REY, 1998), diéthyl-toluamide (deet) à 25 % ou 50 % (SKINNER et al., 1982), dont on peut imprégner les vêtements : protection de l'ordre de 4 heures et même, selon HADANI (1974), de

8 jours. La perméthrine est plus efficace que le deet, mais elle n'est pas dépourvue de toxicité (SCHRECK et al., 1986) : dermatite bulleuse, syndrome neurologique (crises épileptiformes, état comateux) ; le deet exerce une toxicité du même ordre, mais à des posologies plus élevées de l'ordre de 4 grammes par semaine (ROBBINS et al., 1986 ; TENENBEIN, 1987 ; FOSTER, 1999). On ne peut pas associer perméthrine et deet, car la perméthrine n'est absorbée que si elle est utilisée seule. Chez les enfants, il est préférable d'utiliser l'exane-diol à 30 %.

### BIBLIOGRAPHIE

- ABERER (E.) et al. – Amplification of DNA of *Borrelia burgdorferi* in urine samples of patients with *granuloma annulare* and *lichen sclerosus et atrophicus*, Arch. Dermatol., 1999 ; 135 : 210.
- ACKERMANN (R.) et al. – *Ixodes ricinus* spirochete and *Erythema chronicum migrans*, YALE (J.) Biol. Med. 1984 ; 57 : 573.
- AESCHLIMANN (A.) et al. – *Borrelia burgdorferi* in Switzerland, Zbl. Bakt. Hyg., A 263, 450.
- AFZELIUS (A.). – *Erythema chronicum migrans*. Acta Derm. Venereol., 1921 ; 2 : 120.
- ADERSON (J.F.) et al. – Avian and mammalian hosts for spirochete-infected and insects in a Lyme disease focus in Connecticut, Yale(J.) Biol. Med., 1984 ; 57 : 627.
- ATLAS (R.M.). – Handbook of microbial media, Parks, CCR Press, BOCa Raton, 1993.
- BALTAZARD (M.). – Déclin et destin d'une maladie infectieuse, la peste. Bull. OMS, 1960 ; 23 : 247.
- BARANTON (G.) et al. – *Borrelia burgdorferi sensu stricto, borrelia garini* sp. nov., Int. J. Bacteriol. 1992 ; 42 : 378.
- BARANTON (G.) et al. – La borreliose dite "de Lyme", maladie "nouvelle" identifiée depuis près de 80 ans. Med. Infect., 1986 ; 16 : 747.
- BARBOUR (A.G.) et al. – New tricks of tick-born pathogens, Nature, 1997 ; 390 : 553.
- BARTHOLD (S.W.). – Specificity of infection-induced immunity among *Borrelia burgdorferi* sans lat species, Infect and Immunity, 1999 ; 67 : 36.
- BINDER (E.). – Übertragung des *Erythema chronicum migrans* von Mensch zu Mensch in zweien Passagen Klin. Wschr. 1955 ; 33 : 727.
- BURGDORFER (W.) et al. – Lyme Disease, a tick-born spirochetosis ? Science, 1982 ; 216 : 1317.
- CABANNES (A.) et al. – Borreliose de Lyme dans le cheptel bovin et ovin du département de la Gironde, Med. Malad. Infect., 1997 ; 27 : 878.
- CAFLISCH (U.) et al. – Die Zecken Meningoradikulitis eine Spirochätose, Schweiz Med. Wschr., 1984 ; 114 : 630.
- CANICA (M.M.) et al. – Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. nov. associated with late cutaneous manifestation of Lyme borreliosis, Scand. Inf. Dis., 1993 ; 25 : 441.
- CERRI (D.) et al. – Indagine sulla de *Borrelia burgdorferi* in daini de la tenuta di San Rossore. Ann. Fac. Med. Vet. Pisa, 1998 ; 50 : 373.
- DAVIDSON (M.M.) et al. – Isolation of *Borrelia burgdorferi* from ticks in the Highlands of Scotlnd, J. Med. Microbiol., 1999 ; 48 : 59.
- DAVOUST (B.) et al. – Borréliose de Lyme chez le chien : enquête séro-épidémiologique dans le sud-est, Méd. Malad. Infect., 1998 ; 28 : 408.
- DE SILVA (A.M.) et al. – *Borrelia burgdorferi* genes selectively expressed in ticks and mammals, Parasitology today, 1997 ; 13 : 267.

- DE SILVA (A.M.) et al. – Immune evasion by tick-born and host-adapted *Borrelia burgdorferi*. J. Inf. Dis., 1998 ; 177 : 395.
- DOBY (J.M.) et al. – Tiques Isodidae parasites d'oiseaux et leur rôle pathogène; Rev. Méd. Vét., 1997 ; 148 : 853.
- DOBY (J.M.) et al. – Les grands mammifères forestiers réservoirs de germes pour *Borrelia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme. Rev. Méd. Vét., 1991 ; 167 : 155.
- EUZEBY (J.P.) – L'infection des animaux par *Borrelia Burgdorferi*, agent de la Malaie de Lyme. Conséquences hygiéniques. Ass. Anc. El. Inst. Pasteur, 1989 ; 31 : 7.
- FAN (W.) et al. – Absence of *Borrelia burgdorferi* in patients with localised scleroderma (morphohea). J. Acad. Dermatol., 1995 ; 33 : 682.
- FAUSSIÉ (M.) – Une maladie de Lyme qui dure ou deux maladies, "Gram" 1997 ; N° 3 : p. 30.
- FERTE et al. – Premier isolement, en France, de *Borrelia afzelii*, Bull. Soc. Franç. Parasitol. 1994 ; 87 : 226.
- FIKRIG (E.) et al. – Differential expression of *Borrelia burgdorferi* genes during *Erythema chronicum migrans* and Lyme arthritis. J. Inf. Dis., 1998 ; 178 : 1198.
- FOSTER (J.) in TAVERNE (J.) – Mosquito-mating in the metro, Parasitol. today, 1999 ; 15 : 9.
- GARIN (Ch.) – Paralysie à tiques, J. Méd. Lyon, 1922 ; 71 : 765.
- GERN (L.) et al. – *Ixodes* (pholeoixodes) *hexagonus*, an efficient vector of *Borrelia burgdorferi*. Med. Vet. Entomol., 1991 ; 5 : 431.
- GERN (L.) et al. – Immunizaion with a polyvalent OspA vaccine protects mice against *Ixodes ricinus* tick bites infected by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. arinii* and *B. afzelii*, Vaccine. 1997 ; 15 : 1551.
- GOODLAD (J.R.) et al. – b, Primary cutaneous marginal zone lymphoma and its relationship to *Borrelia burgdorferi* infection, J. Pathol., 1999 ; 189, supplt, p ; 20A.
- GYLFE (A.) et al. – Isolation of Lyme disease *Borrelia* from *Fratercula arctica* and seabirds ticks (*Ixodes uriae*) on the Faeroe Islands, J. Clin. Microbiol., 1999 ; 37 : 890.
- HUBALEK (Z.) et al. – Growth temperature ranges of *Borrelia burgdorferis* sensus lato strains. J. Med. Microbiol., 1998 ; 47 : 229.
- JAULIAC (B.) et al. – Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis, and Rheumatism., 1996 ; 39 : 76.
- JOHNSON (R.C.), SCHMID (G.P.), HYDE (F.W.) et al. – *Borrelia burgdorferi*, sp. nov., etiologic agent of Lyme disease, Intern. J. of Systematic Bacteriologic., 1984 ; 34 : 496.
- KOPECKY (J.) et al. – Suppressive effect of *Ixodes ricinus* salivary gland extract on mechanisms of natural immunity *in vitro*, Parasite Immunol., 1998 ; 20 : 169.
- KURTENBACH (K.) et al. – Competence of pheasants as reservoirs for Lyme disease spirochetes. J. Med. Enomol., 1998 ; 35 : 77.
- LANE (R.S.) et al. – Transovarial and transstadial passage of *Borrelia burgorferi* in *Ixodes pacificus*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1997 ; 37 : 188., J. Med. Microbiol. 1998 ; 47 : 429.
- LISSMAN (B.A.) et al. – Spirochete-associated arthritis (Lyme disease) in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1984 ; 185 : 219.
- LOBET (Y.) – Development of a vaccine against Lyme disease. Med. Malad. Infect., 1998 ; 28 : 390.
- MANION (T.B.) et al. – Viable *Borrelia burgdorferi* in the urine of two clinically normal horses. J. Vet. Diagn. Invest., 1998 ; 10 : 196.
- NADELMAN (R.B.) – Simultaneous human ehrlichiosis and Lyme disease borreliosis, New Engl. J. Med., 1997 ; 337 : 27.
- NADELMAN (R.B.) et al. – Lyme disease borreliosis. Lancet, 1998 ; 352 : 557.
- NADELMAN (R.B.) et al. – How should viability of *Borrelia burgdorferi* be demonstrated. Am. J. Med., 1999 ; 106 : 491.

- NAKAO (M.) et al. – Lyme disease spirochetes in Japan, enzootic transmission cycles in birds, rodents and *Ixodes persulcatus*. J. Inf. Dis., 1984; 170 : 876.
- OBIHARA (C.C.) et al. – *Borrelia* lymphocytosom bij kinderen, Nederlandsche Tijdsch. voor Geneesk., 1997; 141 : 482.
- OGDEN (N.H.) et al. – Evidence for the transmission of the Lyme disease spirochaetae to sheep in Cumbria., 1994; 135 : 383.
- OKSI (J.) et al. – *Borrelia burgdorferi* infection in patients with suspected acute myocardial infection. Lancet, 1997; 350 : 1147.
- OKSI (J.). – Lyme borreliosis. Lancet, 1995; 345 : 1437.
- OLSEN (B.) et al. – A Lyme borreliosis cycle in sea-birds and *Ixodes uriae* ticks, Nautre, 1993; 362 : 340.
- ORELLI (S.) et al. – Vulvares Pseudolymphom : Nachweis der Infektion mit *Borrelia burgdorferi* mittels Polymerasekettenreaktion, Gynäkologisch Geburtshilfliche Rundschau, 1999; 38 : 143.
- PEREZ-EID et al. – La borreliose de Lyme, maladie émergente. Bull. Acad. Méd., 1998; 182 : 267.
- REY (J.L.). – Moyens actuels de protection contre les maladies transmises par les tiques. Méd. Malad. Infect., 1998; 28 : 303.
- ROBBINS (P.J.) et al. – Review of the biodistribution and toxicity of N-diethyl-toluamide. J. Toxicol. and Environ. Health, 1996; 18 : 503.
- ROSS (S.A.) et al. – Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus, Am. J. Dermatol., 1990; 12 : 357.
- ROUSSELLE (J.) et al. – Borrelia-specific antibodies production against outer surface of *Borrelia burgdorferi*. J. Inf. Dis., 1998; 178 : 733.
- SCHRECK (C.E.) et al. – Pressurized sprays of permethrin or DEET on military clothing for personal protection against *Ixodes dammini*. J. Med. Entomol., 1986; 23 : 396.
- SCHULZE (T.L.) et al. – Evolution of a focus of Lyme disease. Zbl. Bakt. Hyg., 1986; A 263, 65.
- SCRIMENTI (R.J.). – *Erythema chronicum migrans*, Arch. Dermatol., 1970; 102 : 104.
- SIGAL (L.H.) et al. – A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein to prevent Lyme disease. New Engl. J. Med. 1998; 339 : 216.
- SIGAL (L.H.) et al. – Lyme borreliosis : interactions of *Borrelia burgdorferi sensu lato* with human (and other mammalian) hosts. Bull. Institut Pasteur. 1998; 96 : 189.
- SKINNER (W.A.) et al. – Tick repellents : I propylène glycol, acetamides. J. Pharm. Sci., 1992; 71 : 837.
- STEERE (A.C.) et al. – *Erythema chronicum migrans*, and Lyme arthritis, the enlarging clinical spectrum. Ann. Intern. Med. 1977; 86 : 685.
- STERRE (A.C.) et al. – Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoprotein A, with adjuvant. New Engl. J. Med. 1998; 339 : 209.
- STROGBIGEL (R.T.) et al. – Immunization against Lyme disease, an important step. New Engl. J. Med. 1998; 339 : 263.
- TENENBEIN (N.). – Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyl-toluamide-containing insect repellent. J. Am. Med. Assoc. 1987; 258 : 1509.
- WARSHAWSKY (S.) et al. – Efficacy of antibiotic prophylaxis prevention of Lyme disease. J. Gen. Intern. Med. 1996; 11 : 329.
- WIEDEMANN (C.) et al. – Wirksamkeit und Verträglichkeitsprüfungen mit einem Impfstoff gegen Lyme Borreliose beim Hund Tierarztl. Umschau. 1999; 54 : 242.
- WORMSER (G.P.) et al. – Association of specific sub-types of *Borrelia burgdorferi* with hematogenous dissemination of early Lyme disease. J. Inf. Dis. 1999; 180 : 720.