Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations françaises des sociétés savantes (Argumentaire I): prévention, épidémiologie, circonstances du diagnostic.

Lyme borreliosis and other tick-borne diseases: French guidelines from scientific societies (I): prevention, epidemiology, circumstances of diagnosis.

J. Figoni,[1,2] C. Chirouze,[3] Y. Hansmann,[4] C. Lemogne,[5] V. Hentgen,[6] A. Saunier,[7] K. Bouiller,[3] J.-F. Gehanno,[8] C. Rabaud,[9] S. Perrot,[10] E. Caumes,[11] C. Eldin,[12] T. de Broucker,[13] B. Jaulhac,[14] F. Roblot,[15] J. Toubiana,[16] F. Sellal,[17] F. Vuillemet,[17] C. Sordet,[18] B. Fantin, [19] G. Lina,[20] X. Gocko,[21] M. Dieudonné,[22] O. Picone,[23] B. Bodaghi,[23] J.-P. Gangneux,[24] B. Degeilh,[24] H. Partouche,[25] C. Lenormand,[26] A. Sotto, [27] A. Raffetin,[28] J.-J. Monsuez,[29] C. Michel,[30] N. Boulanger,[14] P. Cathebras,[31] P. Tattevin[32*]

[1] Santé Publique France, St Maurice, France

[2] Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Avicenne, Bobigny, France

[3] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, UMR CNRS 6249 Université Bourgogne Franche Comté, Besançon, France

[4] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, Strasbourg, France

[5] Psychiatrie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP.5; Inserm U1266; Université Paris Descartes, Paris, France

[6] Pédiatrie, Centre Hospitalier, Versailles, France

[7] Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier, Périgueux, France

[8] Médecine du Travail, Centre Hospitalo-Universitaire, Rouen, France

[9] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, Nancy, France

[10] Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur, Hôpital Cochin, Paris, France

[11] Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

[12] Maladies Infectieuses et Tropicales, IHU Méditerranée Infection, Centre Hospitalo-Universitaire Timone, Marseille, France

[13] Neurologie, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis, France

Accepted manuscript

[14] Laboratoire de Bactériologie et CNR des Borrelia, Faculté de Médecine et Centre Hospitalo-Universitaire, Strasbourg, France

[15] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, INSERM U1070, Poitiers, France

[16] Service de Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, Hôpital Necker - Enfants Malades, APHP, Paris, France

[17] Département de Neurologie, Hôpitaux Civil, Colmar, France

[18] Rhumatologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Strasbourg, France

[19] Médecine interne, Hôpital Beaujon, Université Paris Diderot, INSERM UMR 1137 IAME,

Clichy, France

[20] Microbiologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Lyon, France

[21] Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Saint-Etienne, France

[22] Centre Max Weber, CNRS, Université Lyon 2, Lyon, France

[23] Ophtalmologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

[24] Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, UMR_S 1085 Irset Université Rennes1-Inserm-EHESP, Centre Hospitalo-Universitaire, Rennes, France

[25] Cabinet de médecine générale, Saint-Ouen. Département de médecine Générale. Faculté de Médecine. Université Paris Descartes, Paris, France

[26] Dermatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France

[27] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, Nîmes, France

[28] Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Intercommunal, Villeneuve-St-Georges, France

[29] Cardiologie, Hôpital René Muret, Sevran, France

[30] Médecine Générale, Strasbourg, France

[31] Médecine Interne, Hôpital Nord, Centre Hospitalo-Universitaire, Saint-Etienne, France

[32] Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, Rennes, France

Accepted manuscript

Validations Sociétés Savantes:

- Société Française de Dermatologie (SFD)

- Société Française de Rhumatologie (SFR)

- Société Française de Neurologie (SFN)

- Fédération Française de Neurologie (FFN)

- Société Française de Neurologie (SFN)

- Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE)

- Collège de la Médecine Générale (CMG)

- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

- Société Française de Microbiologie (SFM)

- Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie (CNQSP)

- Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)

- Société de Psychologie Médicale et de Psychiatrie de Liaison de Langue Française (SPMPLLF)

- Société Française de Médecine du Travail (SFMT)

- Société Française de Cardiologie (SFC)

- Société Française de Pédiatrie (SPD)

- Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques (GPIP)

- Société Française de Rhumatologie et Médecine Interne Pédiatrique (SOFREMIP)

- Société Française d'Ophtalmologie (SFO)

- Collège National des Professionnels en Psychiatrie (CNPP)

- Société Française de Mycologie Médicale (SFMM)

- Société Française de Parasitologie (SFP)

- Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

- Collège National des Obstétriciens et Gynécologues (CNOG)

- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)

Accepted manuscript

- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

*** Auteur correspondant:** Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex, France. e-mail: pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Accepted manuscript

Abstract

La borréliose de Lyme est transmise en France par la tique *Ixodes ricinus*, présente sur tout le territoire métropolitain. En l'absence de vaccin, la prévention primaire repose sur les mesures de protection mécanique (vêtements couvrants), éventuellement complétées par la protection chimique (répulsifs). La prévention secondaire repose sur le repérage précoce des tiques après exposition et leur extraction mécanique. Il n'existe aucune situation justifiant une antibioprophylaxie post-piqûre de tiques en France. L'incidence de la borréliose de Lyme, estimée à travers le réseau Sentinelles et les codages des séjours hospitaliers, a été stable en France entre 2009 et 2017, avec une moyenne de 53 cas/100 000 habitants/an, à l'origine d'1,1 hospitalisation/100 000 habitants/an. Les autres maladies transmises par les tiques sont beaucoup plus rares en France: encéphalite à tiques (environ 20 cas/an), rickettsioses du groupe 'boutonneux' (fièvre boutonneuse méditerranéenne, environ 10 cas/an), tularémie (50 à 100 cas/an, dont 20% transmis par des tiques), anaplasmose granulocytaire humaine (<10 cas/an) et babésiose (<5 cas/an). Les principaux points d'appel pour une borréliose de Lyme sont les manifestations cutanées (érythème migrant principalement, beaucoup plus rarement lymphocytome borrélien et acrodermatite chronique atrophiante), neurologiques (<15% des cas, essentiellement méningoradiculite et atteinte d'un ou plusieurs nerf(s) crânien(s), surtout le nerf facial) et articulaires (principalement monoarthrite récidivante du genou). Les manifestations cardiaques et ophtalmologiques sont exceptionnelles.

Mots-clés: borréliose de Lyme; prévention; tiques; Ixodes ; France ; épidemiologie ; érythème migrant ; arthrite ; neuroborréliose

Accepted manuscript

Abstract

Lyme borreliosis is transmitted en France by the tick *Ixodes ricinus*, endemic in metropolitan France. In the absence of vaccine licensed for use in humans, primary prevention mostly relies on mechanical protection (clothes covering most parts of the body), that may be completed by chemical protection (repulsives). Secondary prevention relies on early detection of ticks after exposure, and mechanical extraction. There is currently no situation in France when prophylactic antibiotics would be recommended.

The incidence of Lyme borreliosis in France, estimated through a network of general practitioners (*réseau Sentinelles*), and nationwide coding system for hospital stays, has not significantly changed between 2009 and 2017, with a mean incidence estimated at 53 cases/100 000 inhabitants/year, leading to 1.1 hospital admission/100 000 inhabitants/year. Other tick-borne diseases are much more seldom in France: tick-borne encephalitis (around 20 cases/year), spotted-fever rickettsiosis (primarily mediterranean spotted fever, around 10 cases/an), tularemia (50-100 cases/year, of which 20% are transmitted by ticks), human granulocytic anaplasmosis (<10 cases/year), and babesiosis (<5 cases/year).

The main circumstances of diagnosis for Lyme borreliosis are cutaneous manifestations (primarily erythema migrans, much more rarely borrelial lymphocytoma and atrophic chronic acrodermatitis), neurological (<15% of cases, mostly meningoradiculitis and cranial nerve palsy, especially facial nerve) and rheumatologic (mostly knee monoarthritis, chronic or with recurrences). Cardiac and ophtalmologic manifestations are very rarely encountered.

Keywords: Lyme borreliosis; prevention; ticks; Ixodes ; France ; epidemiology ; erythema migrans ; arthritis ; neuroborreliosis

Accepted manuscript

1. Prévention

1.1 Écologie des tiques

Les tiques sont des acariens, regroupés en deux familles: les tiques dures, ou *Ixodidae,* et les tiques molles, ou *Argasidae* (Tableau 1). Les piqûres de tiques molles ont lieu le plus souvent la nuit et ne durent que quelques minutes. Elles ne transmettent pas d'agents infectieux à l'homme, mais peuvent être responsables de chocs anaphylactiques [1]. Parmi les tiques dures, *Ixodes*, *Dermacentor* et *Rhipicephalus* sont les plus incriminées pour l'Homme. *Ixodes ricinus* et *Dermacentor* sont présents sur tout le territoire français métropolitain, tandis que *Rhipicephalus* est moins répandu (https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps).

Les *Ixodes* montent sur la végétation (jusqu'à 1,50 m du sol) pour trouver un hôte et redescendent se réhydrater dans le sol. Elles sont très sensibles à la dessiccation. Elles piquent en journée et le repas sanguin dure plusieurs jours [2]. Les tiques *Dermacentor* piquent les chiens et les ongulés (ovins, etc.), mais aussi l'homme, le plus souvent au niveau du cuir chevelu. *Rhipicephalus sanguineus* prédomine dans les régions à climat chaud et à hiver doux [2].

En 2016, un quart de la population métropolitaine a déclaré avoir été piqué par une tique au cours de sa vie. Toute personne peut être exposée lors d'activités dans la nature (forêt, campagne), dans les parcs urbains, ou les jardins privatifs où la végétation est abondante. Les tiques non fixées présentes sur les chiens et chats domestiques au retour d'une sortie dans la nature représentent également un risque pour l'homme [3]. Les tiques *Dermacentor* adulte et *Ixodes* sont présentes dans la végétation, car les nymphes et larves vivent dans les terriers. La tique *Rhipicephalus*, endophile, se rencontre dans les niches car inféodée aux chiens, dans les murs extérieurs, voire à l'intérieur des habitations. Pour les DOM-TOM, peu de piqûres de tiques sont rapportées.

1.2 Protection personnelle anti-vectorielle

1.2.1 Prévention primaire

Ixodes, de loin la plus abondante dans notre environnement, est active entre mars et novembre en climat continental, et toute l'année en zone océanique, tout comme *Dermacentor*. *Rhipicephalus* est plus agressive vis-à-vis de l'homme en climat chaud [4].

Protection mécanique. La meilleure prévention est le port de vêtements couvrants: pantalon long mis dans les chaussettes - voire guêtres - et chemise à manche longue, de préférence de couleur claire pour mieux repérer les tiques ***(grade AE)*** [5]. Pour les jeunes enfants, une protection de la tête par un chapeau est souhaitable car, en raison de leur taille et activités, ils sont plus à risque d'être piqués par les tiques à l'affût sur les hautes herbes ***(grade AE*)**.

Protection chimique. Les répulsifs perturbent le système olfactif des tiques, empêchant le repérage de l'hôte, mais ne les tuent pas [6]. Ils ne sont qu'un complément à la protection mécanique pour des expositions occasionnelles, du fait de l'absence de données de tolérance pour les expositions répétées sur le long terme ***(grade B).*** Chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 24 mois, les répulsifs ne sont

Accepted manuscript

pas recommandés en l'absence d'évaluation du bénéfice/risque ***(grade AE).*** Les molécules répulsives recommandées sont les suivantes: DEET (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché), IR35/35, KBR 3023, PMDRBO (principe actif synthétique de l'eucalyptus citronné). Plusieurs règles sont à respecter: appliquer sur peau découverte (inutile sous les vêtements), respecter l'âge indiqué dans la notice et le rythme des applications, ne pas appliquer en même temps qu'une protection antisolaire ***(grade B)*** [7].

Les huiles essentielles, extraites de plantes (lavande, citronnelle, etc.), volatiles, ne sont pas recommandées en raison de leur durée répulsive brève (<1 h) ***(grade AE).*** Certains composés peuvent être photosensibilisants, irritants ou cancérogènes. Les bracelets insecticides n'ont pas fait preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandés ***(grade AE).*** Il est possible d'imprégner les vêtements avec des répulsifs à base de pyréthrine ***(grade AE).*** Toutefois, leur tolérance en cas d'utilisation prolongée n'a pas été évaluée et 0,5% de la dose appliquée sur la peau est absorbée [8].

Protection vaccinale. Il n'existe pas de vaccin contre la borréliose de Lyme pour l'Homme. Le vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandé avant un séjour en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie, du printemps à l'automne (*invs.santepubliquefrance.fr/content/.../62/file/Recommandations_voyageurs_2018.pdf).*

1.2.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire regroupe les mesures recommandées après exposition aux piqûres de tique. Ces mesures s'appliquent même si les mesures de prévention primaire ont été observées ***(grade AE).***

Au retour de zones à risque, l'inspection corporelle minutieuse est recommandée ***(grade AE)*** [9], tout particulièrement les zones chaudes et humides (creux poplités, inguinaux et axillaires, plis du coude, ombilic), le cuir chevelu et les oreilles, surtout chez les jeunes enfants. La piqûre de *Dermacentor* est souvent localisée à la base du cuir chevelu, celle de *Rhipicephalus* sur les membres inférieurs et dans les plis. La douche peut être l'occasion de compléter l'inspection corporelle. La taille des tiques est variable selon la stase (figure 1). La tique grossissant avec son repas sanguin, il est recommandé de répéter l'inspection le lendemain de l'exposition ***(grade AE).***

Si une tique est détectée, il est recommandé de ***(grade AE)*** [9]:

- pratiquer une extraction mécanique avec un crochet à tique ou une pince fine, le plus rapidement possible: les virus sont transmis dès le début du repas sanguin et les bactéries ou parasites dans un délai de 24 h. Si les pièces piqueuses n'ont pu être retirées, elles peuvent être laissées en place dans la peau sans risque car les glandes salivaires qui contiennent les agents infectieux sont dans le corps de la tique qui a été retirée. La persistance des pièces piqueuses entraînera la formation d'un granulome qui disparaîtra spontanément. Il est déconseillé d'extraire la tique avec les doigts ou d'utiliser des substances telles qu'éther, huile, vernis. Autour de la piqûre, une zone inflammatoire due à la réaction à la salive de tique peut être observée (Figure 2), non extensive, contrairement à l'érythème migrant (EM). Cette réaction disparaît en 48/72 h.
- désinfecter la peau au point de piqûre avec un antiseptique, après retrait de la tique.
- se laver les mains avec du savon.

Accepted manuscript

- réaliser une photographie de la tique et noter la date et le lieu de piqûre: cette photographie pourra être montrée à un médecin ou pharmacien pour identification.
- surveiller la zone au cours des 4 semaines qui suivent afin de détecter un EM qui signerait une borréliose de Lyme [10], ou une escarre d'inoculation. Il convient alors de prendre un avis médical en précisant la piqûre récente.

Après piqûre de tique, le risque de borréliose de Lyme est <5%, même en zone de forte endémie et après fixation prolongée de la tique [11]. Par conséquent, après piqûre de tique en France:
- il n'est pas recommandé de réaliser un sérodiagnostic [12] ou un autotest (http://slbc.fr/wp-content/uploads/2018/03/18-01-Rapport-autotests-TROD-VF8-académie-de-pharmacie.pdf) ***(grade A),***
- il n'est pas recommandé de tester la tique extraite pour rechercher des agents infectieux ***(grade A),***
- il n'est pas recommandé d'instaurer une antibiothérapie, quel que soit l'âge de la personne piquée, le temps d'attachement et la stase de la tique retirée ***(grade B).***

1.3 Prévention collective

Les maladies transmises par les tiques sont des zoonoses. L'Homme est un hôte accidentel qui se fait piquer lorsqu'il se rend dans l'écosystème des tiques [13]. La prévention collective comprend les mesures visant à prévenir les piqûres de tiques en contrôlant leur écosystème autour des zones d'activités humaines [9].

1.3.1 Contrôle de l'habitat des tiques.

Il est possible de limiter les populations de tiques en coupant l'herbe dans les espaces verts et autour des habitations et par l'entretien des écosystèmes forestiers, en évitant des tas de branches et de bois mort où se trouvent les rongeurs, réservoirs pour les tiques et certains pathogènes. L'épandage d'acaricides pratiqué aux États-Unis n'est pas utilisé en France pour des raisons environnementales.

1.3.2 Protection contre la faune sauvage.

Les cervidés sont des hôtes privilégiés pour les tiques *Ixodes* adultes qui maintiennent les populations de tiques dans les écosystèmes [14]. La présence de clôtures efficaces contre la faune sauvage diminue la présence de tiques dans les zones d'activités humaines.

1.3.3 Prévention des piqûres de tique à partir des animaux domestiques

Seules les tiques non fixées peuvent passer de l'animal domestique à l'Homme [3]. Il est recommandé de peigner/brosser le pelage de l'animal après une sortie dans la nature ou d'utiliser des traitements vétérinaires acaricides ***(grade AE).*** Les tiques retirées doivent être éliminées.

2. Epidémiologie des maladies vectorielles à tiques en France

Accepted manuscript

Cette épidémiologie est liée à l'écologie des tiques et leur distribution géographique. Il existe en France un dispositif de surveillance de la borréliose de Lyme impliquant différents acteurs. La surveillance des autres maladies transmises par les tiques repose sur les Centres Nationaux de Référence (CNR).

2.1 Borréliose de Lyme

Les bactéries responsables de la borréliose de Lyme en Europe sont *Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii et Borrelia afzelii*. Aux Etats-Unis, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* est très majoritaire. En France, la surveillance repose sur:

- Le Réseau Sentinelles (INSERM/Sorbonne université, Santé publique France), également impliqué dans la surveillance d'autres maladies, basé sur le volontariat de médecins généralistes. Ces derniers déclarent les cas de borréliose de Lyme qu'ils diagnostiquent: https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=maladies&mal=18. Ce réseau est stable dans le temps et produit des données fiables.

- Les données du Programme de Médicalisation du Système Informatique (PMSI), qui permet une surveillance des formes disséminées de borréliose de Lyme.

L'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme estimée par le Réseau Sentinelles en France métropolitaine était de 53/100 000 habitants entre 2009 et 2017, toutes formes confondues (95% d'EM et 5% de formes disséminées précoces ou tardives), avec un maximum à 84/100 000 en 2016. Il n'est pas possible de confirmer ou infirmer une tendance à la hausse en France. L'analyse du PMSI montre une incidence de 1,3 hospitalisations/100 000 habitants/an sur la période 2005-2017 en France métropolitaine dont la moitié pour des formes neurologiques. Ce taux fluctuait de 1,1 pour 100 000 habitants/an en 2005 à 1,5 pour 100 000 habitants/an en 2011 et 2017, sans tendance significative. Le taux moyen d'hospitalisation pour neuroborréliose de Lyme entre 2005 et 2017 était de 0,7/100 000 habitants/an. La majorité des cas sont diagnostiqués ou hospitalisés entre mars et novembre, avec un pic en juillet pour les formes diagnostiquées en ville et entre juillet et septembre pour les hospitalisations [15].

La borréliose de Lyme est présente sur l'ensemble du territoire métropolitain. L'Alsace, la Lorraine et le Limousin sont les régions les plus touchées, alors que le pourtour méditerranéen présente les incidences les plus basses, quelles que soient les sources de données (Figure 3). La borréliose de Lyme n'a jamais été documentée dans les DOM-TOM: les conditions climatiques sont peu propices au vecteur *Ixodes*. La maladie est plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans, mais les enfants de moins de 15 ans sont plus souvent hospitalisés pour une neuroborréliose. Aucun décès n'a été rapporté lors de séjour hospitalier pour borréliose de Lyme entre 2005 et 2017 selon le PMSI. Les exceptionnels décès rapportés dans la littérature mondiale font suite à des manifestations cardiaques ou neurologiques. Une étude danoise récente a montré que la mortalité à long terme des patients atteints de neuroborréliose n'était pas différente de celle de la population générale [16].

Accepted manuscript

Les pays voisins de la France ayant un système de surveillance similaire (sentinelle) présentent des estimations proches, avec une incidence annuelle des EM de 89/100 000 habitants pour la Belgique en 2017, 113/100 000 habitants pour la Suisse en 2014 (66/100 000 en France en 2017). En Allemagne, la maladie est à déclaration obligatoire dans 9 régions, avec une incidence moyenne de 33/100 000 habitants entre 2013 et 2017 [17], probablement sous-estimée au vu de la séroprévalence (9,4% entre 2008 et 2011 chez des adultes en population générale) [18].

Le risque professionnel est décrit pour les travailleurs en milieu extérieur, mais la littérature est pauvre sur la quantification de la part attribuable aux expositions professionnelles. Des séroprévalences élevées ont été rapportées chez les forestiers: 14,1% dans le nord-est de la France [19], 15,2% en Ile de France [20], 21,6% en Belgique, 22% en Pologne [21, 22], et 28% aux Pays-Bas [23]. Dans cette dernière étude, la séroprévalence était de 5% dans le groupe témoin (personnels administratifs, $P< 0,01$). Toutefois, l'incidence des borrélioses de Lyme avec des manifestations cliniques en milieu professionnel est mal connue, probablement sous-évaluée [24]. En France, la borréliose de Lyme fait l'objet de deux tableaux de maladie professionnelle (tableau 19 du régime général et 5bis du régime agricole), définie par des manifestations cliniques, et confirmée par sérologies. En 2015, il y a eu 9 maladies professionnelles reconnues au titre du tableau 19 (leptospiroses et borréliose de Lyme) et 39 (borréliose de Lyme exclusivement).

2.2 Autres maladies transmises par les tiques

Les autres maladies transmises par les tiques sont beaucoup moins fréquentes: en 2003, dans une population à haut risque comme les forestiers du nord-est de la France, la séroprévalence était de 5,7% pour *Francisella tularensis*, 2,3% pour l'encéphalite à tiques, 1,7% pour *Anaplasma phagocytophilum*, 0,1% pour *Babesia divergens* et 2,5% pour *Babesia microti*, vs 14,1% pour *Borrelia burgdorferi* [19].

Le virus de l'encéphalite à tique (tick-borne encephalitis, TBE) est également transmis par *Ixodes*. La maladie est endémique dans plusieurs pays limitrophes de la France, dont la Suisse, certaines régions d'Allemagne et la plupart des pays d'Europe de l'Est. En France, l'incidence reste faible, avec moins d'une vingtaine de cas rapportés annuellement, essentiellement en Alsace. Une augmentation a été notée en 2016 et de nouvelles zones de circulation du virus ont été documentées, notamment dans les Alpes [25].

Les rickettsioses du groupe 'boutonneux' transmises par les tiques sont rares en France, majoritairement transmises par *Rhipicephalus* et *Dermacentor*. La plus fréquente est due à *Rickettsia conorii*, agent de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (FBM), transmise par la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus)*, présente sur le pourtour du bassin méditerranéen entre le printemps et l'été. Une dizaine de cas sont diagnostiqués chaque année. Le Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy after Tick bite (SENLAT), également appelé Tick-Borne LymphAdenitis (TIBOLA), est

Accepted manuscript

causé principalement par *Rickettsia slovaca*. Les Lymphangitis-associated Rickettsia (LAR), sont dues à *Rickettsia sibirica* sous-espèce *mongolotimonae*. Ces 2 rickettsioses sont transmises par *Dermacentor*, présente sur l'ensemble du territoire, à l'origine de moins de 10 cas/an en France (https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/rapports-dactivites/).

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire, principalement transmise par contact de la peau avec des animaux infectés (lièvres notamment), des végétaux, le sol ou du matériel contaminés. Chaque année, entre 50 et 100 cas de tularémie sont déclarés en France, dont 20% après une piqûre de tique.

La babésiose est une maladie parasitaire transmise par *Ixodes ricinus* en Europe, fréquente chez l'animal (notamment les bovins), mais exceptionnelle chez l'Homme. En Europe, moins de 50 cas humains ont été rapportés [26]. Une quinzaine de cas liés à *Babesia divergens* ont été décrits en France.

L'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH) est également transmise par *Ixodes ricinus*. Essentiellement diagnostiquée dans le Grand Est, elle est à l'origine d'une dizaine de cas par an [27].

Borrelia miyamotoi est présente dans les tiques *Ixodes ricinus* en France, mais aucun cas humain n'a été documenté, probablement du fait d'une mauvaise compétence vectorielle. De très rares cas ont été rapportés en Europe, mais de nombreux cas sont décrits en Russie, transmis par *Ixodes persulcatus*, plus compétent pour la transmission de cette borréliose.

Seulement 18 cas d'infections symptomatiques à *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis ont été rapportés en Europe [28], dont 16 chez des immunodéprimés. Aucun cas n'a été diagnostiqué en France, mais la bactérie y a été détectée dans les tiques *Ixodes*.

La Fièvre Hémorragique Crimée Congo (FHCC) est transmise par la tique *Hyalomma marginatum*, présente sur le littoral méditerranéen. Le virus n'a jamais été mis en évidence dans les tiques en France. Cependant, des cas ont été rapportés en Grèce, en Bulgarie, en Turquie et en Espagne (3 cas en 2016 et 2018, dont un par transmission nosocomiale) [29]. La transmission par piqûre de tique de *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q, n'a jamais été documentée. Seuls 3 cas de bartonelloses à *Bartonella henselae* probablement transmis par des tiques ont été décrits en France, provoquant une maladie aiguë de type SENLAT [30]. Malgré la présence possible de ces agents infectieux dans les tiques en France [31], leur compétence vectorielle pour une transmission à l'Homme n'est pas démontrée [32]. Une piqûre de tique lors d'un séjour à l'étranger peut exposer à d'autres maladies nécessitant un avis spécialisé.

3. Dans quelles circonstances faut-il évoquer une borréliose de Lyme ou une autre maladie transmise par les tiques ?

Accepted manuscript

Toutes les situations cliniques nécessitent une prise en charge globale, prenant en compte le contexte, l'environnement, les habitudes du patient et son histoire clinique. C'est dans le cadre d'une approche centrée sur le patient, après prise en compte de son point de vue, que le projet de soins pourra être élaboré et partagé [33]. L'approche holistique et centrée sur le patient n'exonère pas le médecin d'un raisonnement clinique rigoureux prenant en compte les prévalences attendues des pathologies en fonction des signes [34]. Nous proposons une approche tenant compte des symptômes évocateurs de borréliose de Lyme (Tableau 2), pour lesquels le diagnostic doit être évoqué d'emblée. D'autres symptômes, exceptionnellement décrits au cours de la borréliose de Lyme, doivent prioritairement faire évoquer d'autres diagnostics.

3.1 Quels signes cutanés doivent faire évoquer une borréliose de Lyme ?

Ce sont les manifestations les plus fréquentes de la borréliose de Lyme, qui comporte trois types de lésions cutanées, avec des diagnostics différentiels (Tableau 2).

3.1.1 Érythème migrant unique (phase localisée), ou multiple (phase disséminée précoce [35])

Un EM doit être évoqué devant les arguments suivants: macule de couleur rose à rouge, ovalaire, avec éclaircissement central (inconstant), de croissance régulière (taille souvent >5 cm au moment du diagnostic), d'extension centrifuge, non prurigineuse, avec trace de la piqûre centrale, inconstante ***(grade B)***. La présence de plusieurs macules érythémateuses, notamment chez un enfant, évoque un EM multiple (EMM), rare en France. L'EM et l'EMM peuvent s'accompagner d'un syndrome pseudo-grippal [36]. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire: la sérologie est le plus souvent négative et l'histologie peu spécifique [32] ***(grade B)***.

3.1.2 Lymphocytome borrélien [37]

Un lymphocytome borrélien (phase disséminée précoce) doit être évoqué devant les arguments suivants: plaque ou nodule solitaire, de croissance très lente, infiltrée, de couleur variable (du rose au rouge soutenu, violine ou rouge-brun), asymptomatique (ou un peu prurigineux), de siège particulier (lobule de l'oreille chez l'enfant [38], plaque aréolaire chez l'adulte, exceptionnellement visage, tronc ou membre) ***(grade B)***. Un syndrome pseudo-grippal peut être présent. Une biopsie cutanée est utile (infiltrat lymphocytaire dense du derme) pour éliminer les diagnostics différentiels ***(grade AE)***. La sérologie *Borrelia* est généralement positive.

3.1.3 Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) [39, 40]

L'ACA (phase tardive disséminée) doit être évoquée chez un adulte de plus de 50 ans, devant une macule ou plaque, sur un segment de membre, de couleur variable (rouge sombre ou violacé), se renforçant en regard des surfaces osseuses, évoluant d'une phase initiale œdémateuse (empâtement) vers l'atrophie (aspect anormalement fin, plissé et brillant de la surface de la peau), ***grade AE***. Des zones plus infiltrées (nodules fibreux ou bandelettes fibreuses périarticulaires) et une douleur déclenchée par l'effleurement

Accepted manuscript

(allodynie) sont évocatrices. Une zone de sclérose (induration) est possible [41]. La sérologie *Borrelia* est toujours positive, avec des titres d'IgG élevés. La biopsie cutanée peut contribuer au diagnostic (anomalies du collagène, télangiectasies, infiltrat interstitiel avec plasmocytes) [42].

3.2 Quelles manifestations neurologiques doivent faire évoquer une neuroborréliose ?

Les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes en France (6,5-15% des borrélioses de Lyme) après les manifestations cutanées. Elles surviennent durant la phase disséminée précoce (<6 mois) dans >90% des cas [43] ***(grade B)***. En Europe, les neuroborrélioses sont dues à *Borrelia garinii* dans 2/3 des cas et *Borrelia afzelii* dans un 1/4 des cas.

3.2.1 Quand évoquer et comment confirmer une neuroborréliose ?

Toute manifestation neurologique dans les suites d'un EM non traité ou d'une piqûre de tique doit faire évoquer une neuroborréliose ***(grade AE).*** Le diagnostic repose sur la sérologie en deux temps et sur l'index anticorps du liquide cérébrospinal (LCS) [44] (Tableau 3) ***(grade B)***. La ponction lombaire objective une méningite lymphocytaire. L'index de synthèse intrathécale est un rapport qui prend en compte les taux d'Ac spécifiques LCS/sérum et d'IgG totales LCS/sérum. Dans les neuroborrélioses tardives, la sérologie et l'index anticorps sont toujours positifs et indispensables au diagnostic [45] ***(grade B)***. La PCR *Borrelia* dans le LCS présente une sensibilité trop faible (10-30%) pour être recommandée au-delà de 6 semaines d'évolution des symptômes [46] ***(grade B)***.

3.2.2 Formes cliniques évocatrices de neuroborréliose

Les principales neuroborrélioses de Lyme sont les méningoradiculites et les atteintes de nerfs crâniens, principalement du nerf facial [43, 47, 48]. Ces manifestations doivent faire envisager une neuroborréliose quel que soit le contexte (***grade A***):

- Les méningoradiculites (syndrome de Garin-Bujadoux ou de Bannwarth) représentent 67 à 85% des neuroborrélioses en Europe. Elles sont responsables de douleurs radiculaires atypiques, rebelles, insomniantes, qui peuvent dépasser le territoire radiculaire. Elles touchent souvent le tronc. Leur localisation dans la région d'une piqûre de tique ou d'un EM est évocatrice. Un déficit sensitif et un déficit moteur éventuellement retardé sont possibles. Une paralysie faciale est fréquemment associée, ainsi que des céphalées [43, 45]. La présence d'une méningite lymphocytaire avec index anticorps positif est un élément déterminant du diagnostic [43]. Les douleurs peuvent durer des mois en l'absence de traitement. L'antibiothérapie est typiquement très efficace en quelques jours sur la symptomatologie douloureuse.
- La paralysie faciale périphérique représente plus de 36% des neuroborrélioses en Europe. L'atteinte isolée d'un autre nerf crânien (oculomoteur, optique) est beaucoup plus rare. La paralysie faciale est bilatérale dans 1/3 des cas, asynchrone. Elle touche surtout l'enfant chez lequel la borréliose de Lyme représente 30% des causes de paralysies faciales en zone d'endémie. Une sérologie *Borrelia* doit être systématique. Une

Accepted manuscript

ponction lombaire doit être discutée devant toute paralysie faciale périphérique chez l'enfant en zone d'endémie surtout en cas d'exposition aux piqûres de tiques dans les semaines précédentes ***(grade AE)***. Chez l'adulte, devant une paralysie faciale isolée (sans céphalée ni autre signe d'accompagnement), la sérologie *Borrelia* doit également être systématique, mais ne doit pas retarder l'instauration de la corticothérapie, dont l'efficacité dans la paralysie faciale *a frigore* n'a été montrée que si elle est précoce ***(grade AE)***. En cas de sérologie positive en ELISA, une ponction lombaire sera réalisée ***(grade AE)***.

3.2.3 Formes cliniques compatibles avec une neuroborréliose, mais beaucoup plus rares

Les méningites cliniques, les myélites aiguës et les encéphalites, beaucoup plus rares [48], doivent faire évoquer une neuroborréliose en cas de facteur de risque d'exposition ***(grade B)***. Les formes tardives diagnostiquées après plus de 6 mois d'évolution concernent 1 à 9% des cas.

- L'atteinte méningée isolée (5% des neuroborrélioses) se traduit par des céphalées et des nausées avec plus rarement des signes méningés. L'étude du LCS montre une méningite lymphocytaire, une hyperprotéinorachie, une normoglycorachie, et inconstamment une distribution oligoclonale des Ig.
- Les myélites transverses aiguës (<5% des neuroborrélioses), étendues sur plusieurs segments, prédominent en région cervicale.
- Les encéphalites aiguës ou subaiguës représentent 6% des neuroborrélioses ayant donné lieu à une hospitalisation [49]
- Les atteintes cérébrovasculaires (<1% des neuroborrélioses) peuvent survenir à la phase disséminée précoce ou tardive.
- Les polyneuropathies axonales sensitives asymétriques (phase disséminée tardive) sont associées à une ACA. Une polyneuropathie symétrique distale longueur-dépendante ne rentre pas dans le cadre d'une neuroborréliose [43].
- Des encéphalomyélites chroniques (durée >6 mois) en rapport avec une atteinte méningovasculaire ont été rarement rapportées. Le tableau est celui d'une méningite chronique avec céphalées, amaigrissement, troubles neurosensoriels, et marche ataxo-spasmodique [50].
- La neuroborréliose est une cause très rare de troubles cognitifs et de démences, même en région de prévalence élevée de la maladie de Lyme [51]. Sa curabilité justifie néanmoins qu'elle soit recherchée en l'absence d'autre étiologie ***(grade AE)***.

3.3 Quelles manifestations rhumatologiques doivent faire évoquer une borréliose ?

3.3.1 Symptômes articulaires

Des arthralgies surviennent fréquemment (50-70%) durant les phases précoces. Lors de la phase disséminée, la manifestation articulaire caractéristique de la borréliose de Lyme est une monoarthrite, touchant dans 85% des cas le genou, plus rarement une oligoarthrite. C'est une arthrite subaiguë avec mise en charge possible, voire compatible avec la marche (Figure 5). Elle survient quelques semaines à deux ans après la piqûre. En l'absence d'antibiothérapie adaptée, l'atteinte articulaire évolue par poussées successives

Accepted manuscript

entrecoupées de périodes de rémission [52-54], et 10% évoluent vers une forme chronique. Les poussées d'arthrites persistent quelques semaines ou mois, avec une fréquence diminuant au cours du temps. La guérison survient dans les 5 ans, même en l'absence d'antibiothérapie. En Amérique du Nord, l'arthrite est précédée dans 50% des cas d'un EM, alors que cet antécédent n'est présent que chez 20% des patients en Europe. La notion de piqûre de tique est inconstante (<25% des cas).

3.3.2 Symptômes musculaires

Ils sont remarquables par leur polymorphisme clinique, une atteinte localisée, et l'association à d'autres manifestations de la maladie (neurologiques, articulaires, ACA). Des myalgies chroniques ont été décrites, associées à la présence d'ADN (PCR) dans le muscle, sans que leur mécanisme ait été précisé (5). Une myosite vraie semble très rare.

3.3.3 Manifestations atypiques

De nombreuses manifestations articulaires atypiques ont été rapportées (polyarthrites, enthésopathies axiales et/ou périphériques), avec de faibles niveaux de preuve, notamment un diagnostic basé uniquement sur la sérologie, très rarement documenté par la présence de *Borrelia burgdorferi* dans les articulations ou tendons.

3.4 Quelles manifestations cardiologiques doivent faire évoquer une borréliose de Lyme (Tableau 4) *?*

Une atteinte cardiaque complique la borréliose de Lyme dans 0,3-4% des cas, mais cette prévalence pourrait atteindre 10% aux États-Unis [55, 56]. La prévalence documentée par l'histopathologie dans les modèles animaux est supérieure à celle retrouvée chez l'homme par la clinique [56, 57]. Ces manifestations cardiaques surviennent avec un délai variable au décours de l'EM (médiane, 21 jours ; extrêmes, 7 jours-7 mois) [56]. L'atteinte cardiaque peut être asymptomatique ou au premier plan, inaugurale [58]. L'évolution est favorable dans 90% des cas, mais les troubles de la conduction peuvent nécessiter une stimulation cardiaque temporaire dans 30% des cas, plus rarement définitive, en particulier chez des patients âgés.

3.4.1 Troubles de la conduction

Les manifestations cardiaques les plus fréquentes sont les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) de siège nodal (44% des cas), à type de BAV-3 (49%), de BAV-2 (16%) et de BAV-1 (12%) [55] ***(grade B)***. Le siège infranodal et les atteintes fasciculaires, blocs de branche droit ou gauche, sont plus rares. Des blocs sinoauriculaires et des troubles rythmiques, fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, ont été rapportés [55, 59, 60].

3.4.2 Atteinte myocardique

Accepted manuscript

Une myocardite, une dysfonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque sont très rarement rattachées à une borréliose de Lyme ***(grade B)***. Celle-ci peut être évoquée en l'absence d'autre cause. La prévalence des myocardites est estimée à 0,4-4% des borrélioses de Lyme en Europe [59]. La dysfonction ventriculaire gauche est modérée ou discrète en échocardiographie. Elle peut s'accompagner de modifications de la repolarisation à l'ECG et d'élévation des biomarqueurs (troponine, BNP, NT-proBNP) [59].

3.4.3 Péricardites

Une péricardite serait observée dans 23% des atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme [61], et doit être recherchée en cas de péricardite d'étiologie indéterminée (***grade AE***).

3.5 Quelles manifestations ophtalmologiques doivent faire évoquer une borréliose ?

Les manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme sont mal connues. La plupart des observations reposent sur des arguments sérologiques, ce qui rend incertaine l'imputabilité des manifestations ophtalmologiques à une borréliose. De rares observations confirment le tropisme de *Borrelia burgdorgeri* pour l'œil avec PCR positive dans un tissu oculaire, ou manifestations ophtalmologiques (uvéites) concomitantes d'une neuroborréliose confirmée par l'analyse du LCS [62-64].

3.6 Devant une autre manifestation non typiquement évocatrice de borréliose de Lyme: quelle est la conduite à tenir ?

Il n'est pas licite d'envisager systématiquement une borréliose de Lyme devant des manifestations aussi courantes que la fatigue, des céphalées ou des crampes. Un patient consultant pour ces motifs, y compris dans une région à forte prévalence, a nettement plus de probabilité de souffrir d'une autre maladie. La borréliose de Lyme est souvent envisagée par excès, en particulier si l'approche est centrée exclusivement sur les maladies transmises par les tiques, ce qui peut altérer le raisonnement. De cette altération découle le concept d'heuristique d'ancrage: « processus cognitif où un individu se fie trop fortement à un élément d'information initial (le point d'ancrage), sans ajustement devant des informations nouvelles ». Ce biais cognitif peut aboutir à retenir l'hypothèse d'une borréliose de Lyme, sans réévaluation de la probabilité de celle-ci même lorsque les tests diagnostiques et la réponse au traitement devraient la faire reconsidérer. Le biais de clôture prématurée, consistant à ne pas explorer l'ensemble des hypothèses, s'en rapproche [34, 65]. Ces biais de raisonnement peuvent conduire à des examens et traitements inutiles.

Lorsqu'une hypothèse diagnostique ne peut être confirmée, il n'est pas raisonnable d'envisager une hypothèse alternative beaucoup moins plausible comme la borréliose de Lyme, sauf si l'évolution des symptômes ou le résultat d'examens complémentaires remet en cause l'hypothèse initiale. Toutefois,

Accepted manuscript

l'association de plusieurs conditions morbides peut parfois expliquer le tableau clinique. Dans une récente cohorte en France, 10% des patients consultant pour suspicion de borréliose Lyme avaient des douleurs ostéo-articulaires liées à de l'arthrose ou une scoliose [66].

3.7 Dans quelles circonstances faut-il évoquer une autre maladie vectorielle à tiques ?

Les autres maladies vectorielles à tiques provoquent des tableaux cliniques aigus (Tableau 5). Ces infections étant rares en France, il est conseillé de prendre l'avis d'un infectiologue.

3.7.1 Encéphalite à tique

L'infection par le virus TBE est le plus souvent asymptomatique. Lorsqu'ils sont présents, les signes cliniques évoluent classiquement en 2 phases, après une incubation de 7-14 jours (maximum, 4 semaines). La première phase associe fièvre, myalgies et céphalées. Après une amélioration spontanée avec un intervalle libre d'environ une semaine, 1/3 des patients développent une deuxième phase fébrile avec signes méningés et encéphalitiques (confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, tremblements des extrémités, troubles de l'élocution ou syndrome cérébelleux) ***(grade B)***. Des myélites ou méningoradiculites sont rapportées.

Le diagnostic repose sur la ponction lombaire, qui objective une méningite lymphocytaire. La détection d'IgM spécifiques dans le sérum, voire le LCS, confirme le diagnostic ***(grade B)***. Les IgM apparaissent lors des 6 premiers jours des symptômes neurologiques et peuvent persister 10 mois. Les IgG peuvent être détectés à vie dans le sérum. La maladie est immunisante à long terme.

Il n'existe pas de traitement curatif: la prise en charge repose sur le traitement symptomatique. L'évolution est favorable dans la majorité des cas, mais 10% des patients présentent des séquelles neurologiques. La mortalité est de 0,5 à 2%. Un vaccin efficace est disponible, mais il n'est recommandé en France que pour les séjours avec exposition en zone d'endémie.

3.7.2 Rickettsioses transmises par les tiques

Le signe commun à toutes les rickettsioses du groupe boutonneux est la présence d'une escarre d'inoculation au site de la piqûre de tique avec des signes cliniques apparaissant moins d'une semaine après la piqûre ***(grade B)***. Dans la FBM (*Rickettsia conorii*), cette escarre s'accompagne d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une éruption maculo-papuleuse diffuse n'épargnant pas les paumes et les plantes. Des formes graves sont décrites dans 5% des cas avec défaillance(s) d'organe(s) et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), chez des patients âgés et/ou avec comorbidités: diabète, éthylisme, déficit en G6PD.

Rickettsia sibirica mongolotimonae provoque un tableau similaire associant fièvre, céphalées, myalgies, escarre d'inoculation et éruption maculo-papuleuse. Une traînée de lymphangite allant de

Accepted manuscript

l'escarre à l'adénopathie satellite, douloureuse, réalise le tableau de LAR. Dans le SENLAT ou TIBOLA (*Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoulti* principalement), l'escarre d'inoculation est présente au niveau du cuir chevelu, associée à des céphalées, une fébricule et des adénopathies cervicales douloureuses.

Le diagnostic des rickettsioses repose sur la sérologie qui doit être répétée 3 semaines plus tard ***(grade B)***. Une PCR *Rickettsia* peut être effectuée sur biopsie cutanée ou écouvillon de l'escarre d'inoculation ***(grade B)***, CNR des Rickettsies: https://www.mediterranee-infection.com/conduite-a-tenir-lors-dune-piqûre-de-tique/).

Le traitement de première intention des rickettsioses transmises par les tiques est la doxycycline, 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant, à poursuivre 48 h après l'obtention de l'apyrexie. Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, l'azithromycine, 10 mg/kg/j pendant 3 jours, est privilégiée. Il est recommandé de proposer un traitement empirique devant un tableau d'escarre avec fièvre et éruption cutanée du fait de la sévérité possible de la FBM ***(grade B)***. Le pronostic des rickettsioses transmises par les tiques est favorable à l'exception des formes graves de FBM. Dans le cas du SENLAT, les adénopathies cervicales et l'asthénie peuvent persister plusieurs semaines.

3.7.3 Tularémie

Les symptômes débutent entre 1 et 14 jours après l'inoculation. La forme la plus fréquente est ulcéro-ganglionnaire avec initialement un tableau de fièvre et myalgies diffuses, suivi d'une ulcération au site d'inoculation avec adénopathie(s) satellite(s). Les autres formes - oculo-ganglionnaire, oropharyngée, ou pulmonaire - sont liées à d'autres modes de transmission. Le diagnostic repose sur la sérologie par immunofluorescence indirecte ou microagglutination, les anticorps apparaissant en 2-3 semaines. La détection de *Francisella tularensis* par culture ou PCR est possible (hémocultures, ponction ganglionnaire). Les prélèvements doivent être adressés au CNR des *Francisella* pour confirmation. Classé comme micro-organisme hautement pathogène, sa manipulation nécessite un laboratoire de sécurité biologique. Le traitement repose sur la doxycycline, 200 mg/j ou la ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, pendant 14 jours. Une association avec un aminoside se discute en cas de forme grave ou d'évolution défavorable.

3.7.4 Babésiose

Chez l'immunocompétent, la babésiose est le plus souvent asymptomatique. Les formes symptomatiques se présentent 1 à 4 semaines après la piqûre de tique par un tableau associant une fièvre élevée, des céphalées et des myalgies ***(grade AE)***. Des tableaux plus sévères sont décrits (hémolyse, insuffisance médullaire, hépatopathie, ictère, hémoglobinurie, CIVD), notamment chez les patients asplèniques. Le diagnostic peut être fait sur l'examen du frottis sanguin par un biologiste expérimenté, mais

Accepted manuscript

la PCR est plus sensible en cas de faible parasitémie ***(grade AE)***. La sérologie restant positive des années, elle n'a pas d'intérêt en l'absence de symptômes évocateurs: une sérologie positive est alors le témoin d'une infection ancienne et guérie. Le traitement dépend de l'espèce et nécessite un avis spécialisé. Il repose sur l'association clindamycine et quinine, ou azithromycine et atovaquone. L'artémisinine n'a pas été étudiée pour les babésioses et n'est pas recommandée.

3.7.5 L'Anaplasmose granulocytaire humaine

Le tableau associe fièvre, arthromyalgies, céphalées, frissons, thrombocytopénie, leucopénie et cytolyse hépatique dans les 2 semaines qui suivent une piqûre de tique ***(grade B)***. Si la pathologie est généralement spontanément résolutive dans les 30 jours, des formes sévères ont été décrites aux États-Unis avec défaillance multi-viscérale chez des patients atteints de néoplasie. Le diagnostic repose sur une PCR spécifique dans le sang, prélevé à la phase fébrile, envoyé au CNR des *Borrelia*: http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia ou CNR des *Rickettsia*: https://www.mediterranee-infection.com/conduite-a-tenir-lors-dune-piqûre-de-tique). La sérologie par immunofluorescence indirecte permet le diagnostic en cas de séroconversion (multiplication par 4 du taux d'anticorps) ou de taux >1/256, à distance de la fièvre. Il faut répéter la sérologie 3 semaines après le début des symptômes. Le traitement repose sur la doxycycline, 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 8 ans, pendant 7 jours (alternative, rifampicine, 300 mg x 2/j). Il n'y a pas d'échec de traitement documenté.

3.7.6 Autres maladies transmises par les tiques avec risque d'émergence en France

La FHCC est une fièvre hémorragique virale dont le tableau débute 3-7 jours après la piqûre par une fièvre avec myalgies, hyperhémie de la face et du cou, conjonctivite et signes digestifs. Cette phase d'environ 3 jours peut être suivie d'une phase hémorragique durant 2-3 jours, de sévérité variable, avec thrombopénie, leucopénie, et cytolyse hépatique. Une transmission interhumaine est possible, y compris au personnel soignant, si les mesures de précautions d'hygiène et d'isolement ne sont pas appliquées.

La fièvre récurrente à *Borrelia myiamotoi* débute environ 2 semaines après une piqûre de tique *Ixodes* et associe fièvre, asthénie, céphalées et myalgies. Des récurrences fébriles peuvent survenir avec des intervalles de 9 jours en moyenne ***(grade B)***. Les complications neurologiques, oculaires, hématologiques, sont exceptionnelles et concernent des patients fortement immunodéprimés (3 cas rapportés en Europe). L'infection peut causer des complications pendant la grossesse. Le traitement de choix est la doxycycline.

Des cas d'infection symptomatique à *Candidatus* Neoerhlichia mikurensis ont été rapportés chez des immunodéprimés (patients d'hématologie ou de rhumatologie sous immunosuppresseurs). Elle provoque une fièvre avec myalgies et arthralgies ***(grade B)***. Le diagnostic se fait par PCR dans le sang (CNR des

Accepted manuscript

Borrelia ou des *Rickettsia*), la bactérie étant incultivable. Il n'existe pas de sérologie à l'heure actuelle. Les cas rapportés ont été traités par doxycycline avec une disparition des symptômes après 5 jours de traitement en moyenne [28].

Accepted manuscript

Conflits d'intérêt:

C. Lemogne a participé à un conseil scientifique pour Lundbeck, a bénéficié de financements de Lundbeck et Otsuka Pharmaceutical pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Daiichi-Sankyo, Janssen-Cilag, Lundbeck et Servier pour une intervention ou un travail ciblé. V. Hentgen a participé à des conseils scientifiques pour Novartis pharma, SOBI et ABBVE, a bénéficié de financements de Novartis pharma pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis pharma pour une intervention. A. Saunier a bénéficié de financements de Novartis, Gilead, ViiV Healthcare, Genzyme, LFB Médicaments, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis et Ceformed pour des interventions. K. Bouiller a bénéficié d'une rémunération personnelle de Ceformed pour des formations. P. Cathebras a bénéficié de financements de Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis et LFB pour des congrès, et d'une rémunération personnelle de MSD, ADEPUL, et MG-Form pour des interventions. C. Eldin a bénéficié de financements de Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis et LFB pour des congrès, et d'une rémunération personnelle de MSD, ADEPUL, et MG-Form pour des interventions. B. Jaulhac est intervenu comme expert ponctuel pour l'ANSM, la HAS, l'ECDC. Il a participé au développement d'un brevet de vaccin contre la maladie de Lyme canine (N° 1551182). B. Fantin a participé à un conseil scientifique pour Novartis, et bénéficié de financements recherche/congrès de Eumedica. B. Bodaghi a participé à un conseil scientifique pour AbbVie, Allergan, et a bénéficié de financements de Santen, AbbVie, Allergan, Bayer, et Thea, pour des congrès ou des activités de recherche. J.-P. Gangneux a participé à un conseil scientifique pour Pfizer, MSD, et a bénéficié de financements de Pfizer, MSD, pour des congrès ou des activités de recherche. H. Partouche a bénéficié de financements de Pfizer, pour un congrès et un projet de recherche. F. Sellal a bénéficié de financements de Biogen-Idec, Roche, TEVA, Sanofi, Elivie, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis-Pharma, Sanofi, Lundbeck, Eisai, et TEVA. C. Chirouze a bénéficié de financements de Astellas, Gilead, ViiV Helathcare, MSD et Janssen pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de BMS pour une intervention. A. Raffetin a bénéficié de financements de MSD et Elivie pour des congrès ou des activités de recherche. C. Rabaud a participé à des conseils scientifiques pour MSD, GSK, Pfizer, AstraZeneca, Janssen, Astellas, Gilead, et Viiv Healthcare, et bénéficié de financements de Mylan, Astellas, Janssen, MSD, et Gilead, pour des congrès ou des activités de recherche. F. Roblot a participé à des conseils scientifiques pour Janssen, bénéficié de financements de Astellas, Eumedica, Novartis, Pfizer, Sanofi et MSD, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération de GSK, MSD et Astellas pour des interventions ponctuelles. P. Tattevin a participé à des conseils scientifiques pour Gilead, Astellas, Coreviome, MSD, Mylan, et Pfizer, bénéficié de financements de Astellas, Biomérieux, Gilead, Pfizer, et MSD, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération de Mylan, MSD, Pfizer, Biomérieux, Gilead, et Astellas pour des interventions ponctuelles.

Accepted manuscript

Références

1. Hilger C, Bessot JC, Hutt N, Grigioni F, De Blay F, Pauli G*, et al.* IgE-mediated anaphylaxis caused by bites of the pigeon tick Argas reflexus: cloning and expression of the major allergen Arg r 1. *J Allergy Clin Immunol* 2005,**115**:617-622.
2. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Med Mal Infect* 2019.
3. Jones EH, Hinckley AF, Hook SA, Meek JI, Backenson B, Kugeler KJ*, et al.* Pet ownership increases human risk of encountering ticks. *Zoonoses Public Health* 2018,**65**:74-79.
4. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, Bitam I, Fournier PE, Sotto A*, et al.* Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis* 2008,**2**:e338.
5. Eisen L, Dolan MC. Evidence for Personal Protective Measures to Reduce Human Contact With Blacklegged Ticks and for Environmentally Based Control Methods to Suppress Host-Seeking Blacklegged Ticks and Reduce Infection with Lyme Disease Spirochetes in Tick Vectors and Rodent Reservoirs. *J Med Entomol* 2016.
6. Pages F, Dautel H, Duvallet G, Kahl O, de Gentile L, Boulanger N. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014,**14**:85-93.
7. Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR, Klein K. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet* 1997,**349**:1670-1671.
8. van der Rhee HJ, Farquhar JA, Vermeulen NP. Efficacy and transdermal absorption of permethrin in scabies patients. *Acta Derm Venereol* 1989,**69**:170-173.
9. Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. *Bmj* 2013,**347**:f7123.
10. Boulanger N, Lipsker D. [Protection against tick bites]. *Parasit Vectors* 2015,**142**:245-251.
11. Schwameis M, Kundig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R*, et al.* Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2017,**17**:322-329.
12. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012,**379**:461-473.
13. Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet* 2012,**380**:1946-1955.
14. Kilpatrick HJ, LaBonte AM, Stafford KC. The relationship between deer density, tick abundance, and human cases of Lyme disease in a residential community. *J Med Entomol* 2014,**51**:777-784.
15. Vandenesch A, Turbelin C, Couturier E, Arena C, Jaulhac B, Ferquel E*, et al.* Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* 2014,**19**.
16. Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, Moller JK*, et al.* Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *Bmj* 2018,**361**:k1998.
17. Enkelmann J, Bohmer M, Fingerle V, Siffczyk C, Werber D, Littmann M*, et al.* Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013-2017. *Sci Rep* 2018,**8**:14976.
18. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis* 2015,**21**:107-110.
19. Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Femenia F, Huet D*, et al.* Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect* 2016,**22**:735.e731-739.
20. Zhioua E, Rodhain F, Binet P, Perez-Eid C. Prevalence of antibodies to Borrelia burgdorferi in forestry workers of Ile de France, France. *Eur J Epidemiol* 1997,**13**:959-962.
21. De Keukeleire M, Robert A, Luyasu V, Kabamba B, Vanwambeke SO. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in Belgian forestry workers and associated risk factors. *Parasit Vectors* 2018,**11**:277.
22. Kiewra D, Szymanowski M, Zalewska G, Dobracka B, Dobracki W, Klakocar J*, et al.* Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in forest workers from inspectorates with different forest types in Lower Silesia, SW Poland: preliminary study. *Int J Environ Health Res* 2018,**28**:502-510.
23. Kuiper H, van Dam AP, Moll van Charante AW, Nauta NP, Dankert J. One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993,**12**:413-418.
24. Piacentino JD, Schwartz BS. Occupational risk of Lyme disease: an epidemiological review. *Occup Environ Med* 2002,**59**:75-84.
25. Velay A, Solis M, Kack-Kack W, Gantner P, Maquart M, Martinot M*, et al.* A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick Borne Dis* 2018,**9**:120-125.
26. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998,**92**:489-501.

Accepted manuscript

27. Edouard S, Koebel C, Goehringer F, Socolovschi C, Jaulhac B, Raoult D*, et al.* Emergence of human granulocytic anaplasmosis in France. *Ticks Tick Borne Dis* 2012,**3**:403-405.
28. Portillo A, Santibanez P, Palomar AM, Santibanez S, Oteo JA. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. *New Microbes New Infect* 2018,**22**:30-36.
29. Negredo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejon E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sanchez-Seco MP*, et al.* Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med* 2017,**377**:154-161.
30. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S*, et al.* Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:549-551.
31. Vayssier-Taussat M, Kazimirova M, Hubalek Z, Hornok S, Farkas R, Cosson JF*, et al.* Emerging horizons for tick-borne pathogens: from the 'one pathogen-one disease' vision to the pathobiome paradigm. *Future Microbiol* 2015,**10**:2033-2043.
32. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D*, et al.* Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* 2019,**49**:121-132.
33. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997,**44**:681-692.
34. Nendaz M, Charlin B, Leblanc V, Bordage G. Le raisonnement clinique: données issues de la recherche et implications pour l'enseignement. *Pédagogie Médicale* 2005,**6(4)**:35-54.
35. Stupica D, Maraspin V, Bogovic P, Ogrinc K, Blagus R, Cerar T*, et al.* Comparison of Clinical Course and Treatment Outcome for Patients With Early Disseminated or Early Localized Lyme Borreliosis. *JAMA Dermatol* 2018,**154**:1050-1056.
36. Strle F, Lusa L, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric Furlan S, Cimperman J*, et al.* Clinical characteristics associated with Borrelia burgdorferi sensu lato skin culture results in patients with erythema migrans. *PLoS One* 2013,**8**:e82132.
37. Maraspin V, Nahtigal Klevisar M, Ruzic-Sabljic E, Lusa L, Strle F. Borrelial Lymphocytoma in Adult Patients. *Clin Infect Dis* 2016,**63**:914-921.
38. Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Borrelial Lymphocytoma in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015,**34**:1319-1322.
39. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998,**78**:207-213.
40. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H*, et al.* Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016,**74**:685-692.
41. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2010,**37**:571-577.
42. Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goerttler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of Borrelia burgdorferi DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003,**48**:376-384.
43. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998,**245**:262-272.
44. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010,**17**:8-16, e11-14.
45. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T*, et al.* Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis* 2016,**63**:346-353.
46. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008,**46**:3375-3379.
47. Ackermann R, Horstrup P, Schmidt R. Tick-borne meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). *Yale J Biol Med* 1984,**57**:485-490.
48. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with Borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992,**115 (Pt 2)**:399-423.
49. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H*, et al.* Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis* 2017,**17**:90.
50. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol* 2013,**115**:559-575.
51. Blanc F. [Neurologic and psychiatric manifestations of Lyme disease]. *Med Mal Infect* 2007,**37**:435-445.
52. Grillon A, Scherlinger M, Boyer PH, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A*, et al.* Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018.

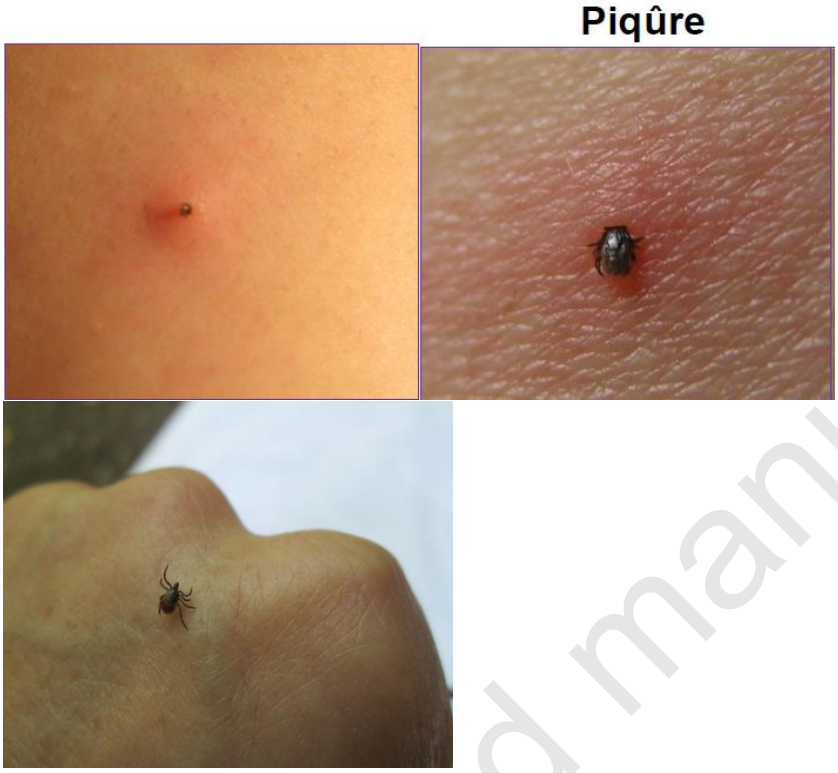
Accepted manuscript

53. Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, Tranchant C, Grunenberger F*, et al.* Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001,**20**:225-230.
54. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987,**107**:725-731.
55. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001,**345**:115-125.
56. Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi. *Lab Invest* 2004,**84**:1439-1450.
57. Rostoff P, Gajos G, Konduracka E, Gackowski A, Nessler J, Piwowarska W. Lyme carditis: epidemiology, pathophysiology, and clinical features in endemic areas. *Int J Cardiol* 2010,**144**:328-333.
58. Bateman H, Sigal L. Update on Lyme Carditis. *Curr Infect Dis Rep* 2000,**2**:299-301.
59. Kostic T, Momcilovic S, Perisic ZD, Apostolovic SR, Cvetkovic J, Jovanovic A*, et al.* Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol* 2017,**232**:24-32.
60. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014,**59**:996-1000.
61. van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991,**77**:81-84.
62. Mahne J, Kranjc BS, Strle F, Ruzic-Sabljic E, Arnez M. Panuveitis caused by Borrelia burgdorferi sensu lato infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015,**34**:102-104.
63. Wallet F, Labalette P, Herwegh S, Loiez C, Margaron F, Courcol R. Molecular diagnosis of a bilateral panuveitis due to Borrelia burgdorferi sensu lato by cerebral spinal fluid analysis. *Jpn J Infect Dis* 2008,**61**:214-215.
64. Dietrich T, Geissdorfer W, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach L, Schoerner C, Seitz B. Borrelia-associated crystalline keratopathy with intracorneal detection of Borrelia garinii by electron microscopy and polymerase chain reaction. *Cornea* 2008,**27**:498-500.
65. Croskerry P. From mindless to mindful practice--cognitive bias and clinical decision making. *N Engl J Med* 2013,**368**:2445-2448.
66. Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis* 2018.

Accepted manuscript

Figure 1. Les différentes stases d'*Ixodes ricinus.*

Source : N. Boulanger



1.a : larve 1.b : nymphe 1.c : adulte femelle

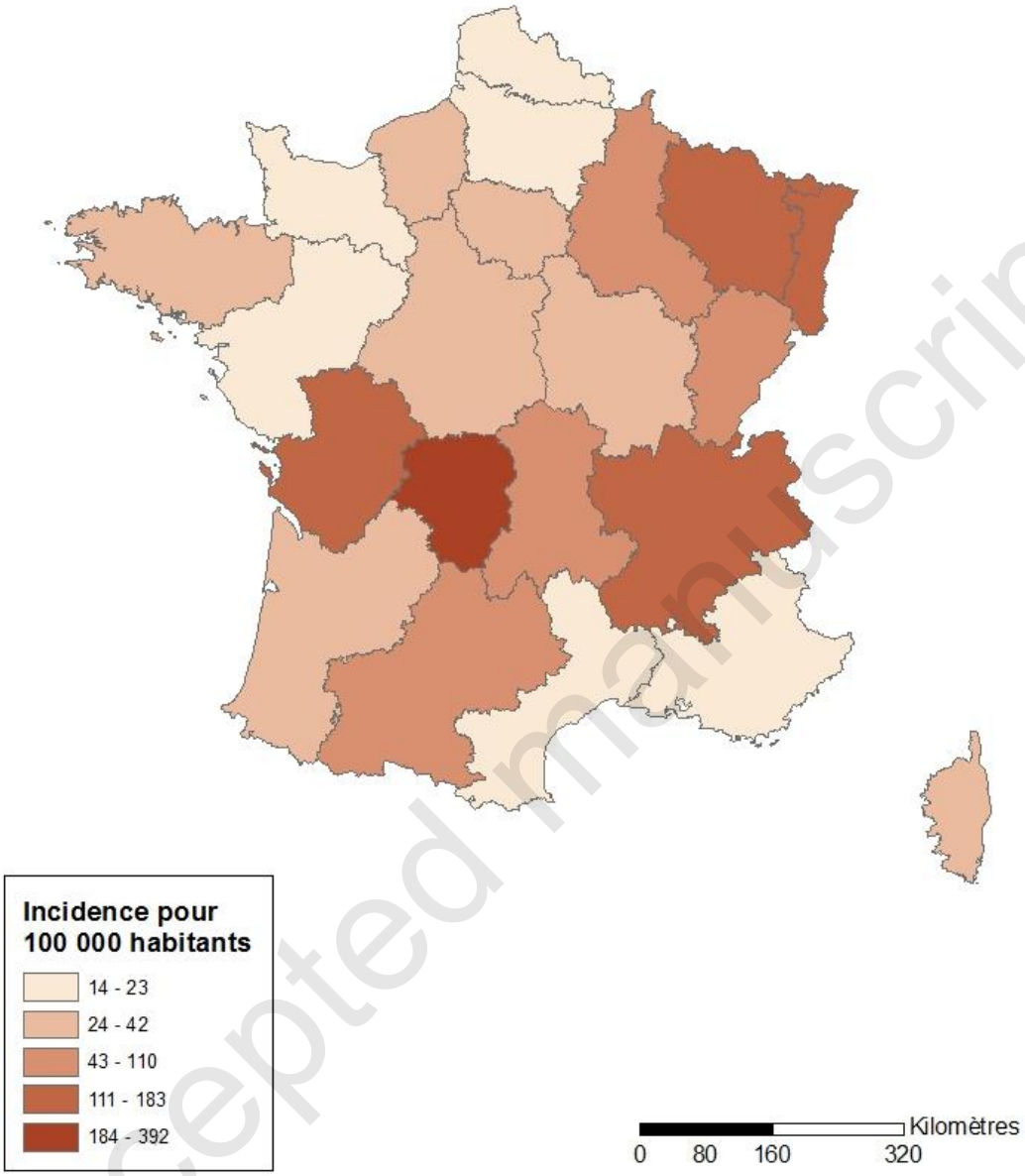
Figure 2. Exemples de réaction inflammatoire cutanée après piqûre de tique.

Source : N. Boulanger



Accepted manuscript

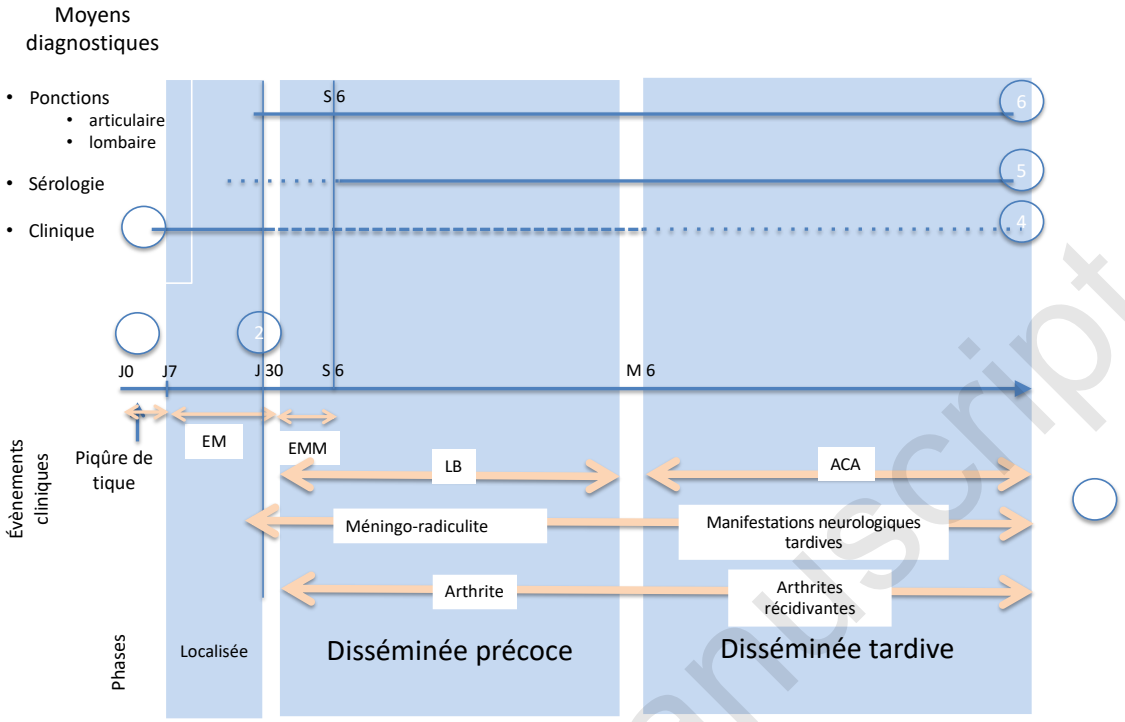
Figure 3. Estimation de l'incidence de la Borréliose de Lyme par région, 2013 – 2017, France métropolitaine



Source : Sante publique France, d'après les données du Réseau Sentinelles, 2019

Accepted manuscript

Figure 4. Histoire de la maladie et tests diagnostiques



Notes : EM, érythème migrant ; EMM, érythème migrant multiple ; LB, lymphocytome borrélien ; ACA, acrodermatite chronique atrophiante.

La piqûre de tique peut durer 4 à 7 jours selon le stade de la tique

L'érythème migrant peut encore être présent au début de la méningoradiculite

Le diagnostic repose uniquement sur la clinique à la phase précoce

Les signes cliniques sont moins spécifiques lors des phases disséminées et surtout tardives

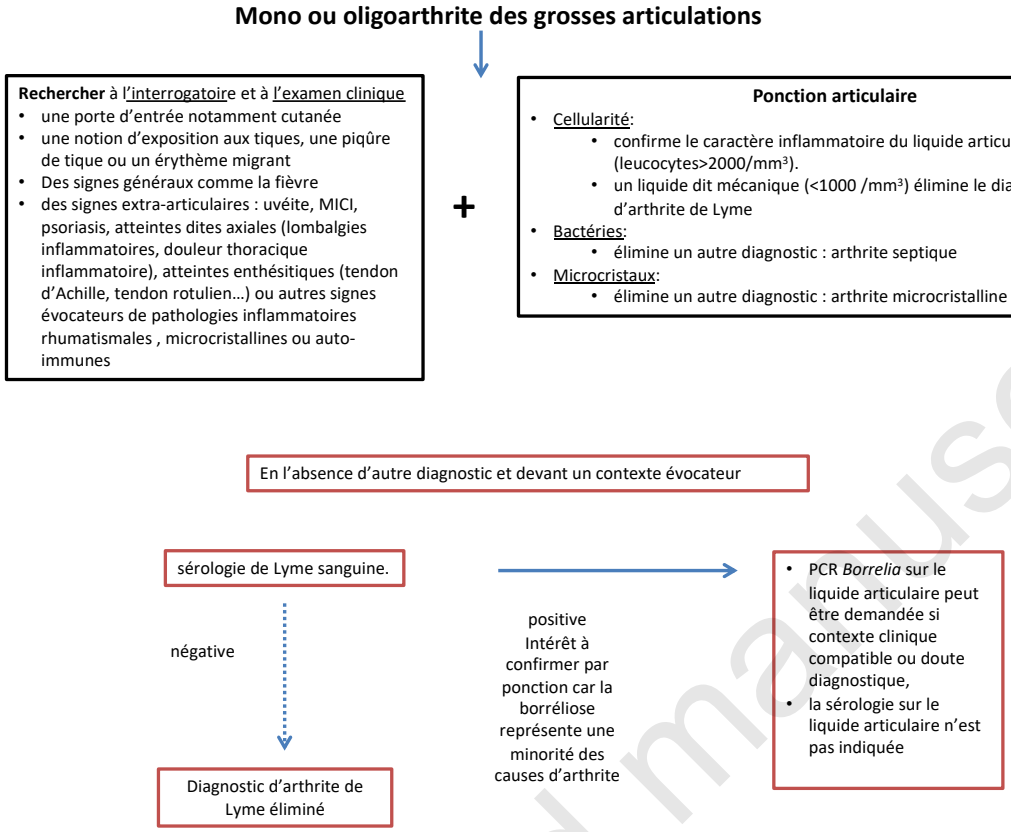
La sérologie peut être négative dans les phases précoces, mais sa sensibilité devient satisfaisante à partir de la 6ème semaine
Pour les phases tardives, la sérologie a une excellente valeur prédictive négative

L'identification de Borrelia dans le liquide articulaire voire le liquide cérébrospinal et la présence d'une réaction méningée associée à une synthèse intrathécale d'Ac spécifques affirment le diagnostic

Dans 50 à 75% des cas, les formes disséminées ne sont pas précédés d'un érythème migrant et la piqûre de tique peut être oubliée ou être passée inaperçue

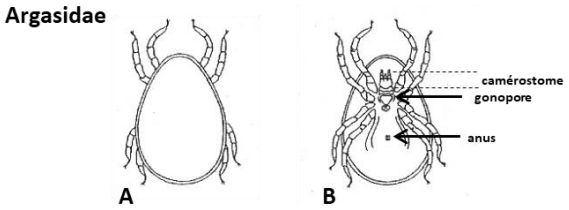
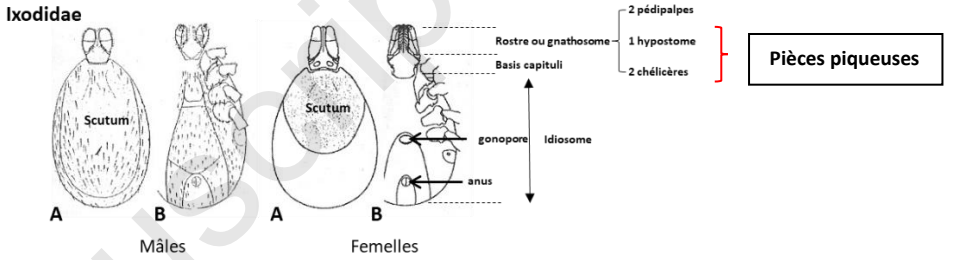
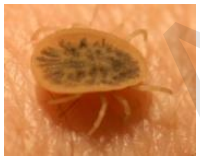
Accepted manuscript

Figure 5. Algorithme diagnostique pour les manifestations articulaires des borrélioses



Accepted manuscript

Tableau 1. Caractéristiques des tiques

	Tiques molles : **(Argasidae)**	**Tiques dures** : **(Ixodidae)**
Structure	Pièces piqueuses ventrales (camérostome) ; Pas de scutum ou écusson. 	Pièces piqueuses terminales : hypostome et deux chélicères ; Scutum. 
Piqûre et repas sanguin	Plutôt nocturne ; plusieurs repas sanguins courts.	Diurne ; repas long (plusieurs jours) et unique.
Habitat	Endophile (grottes, terrier, nids…)	Endophile – habitation *(Rhipicephalus sanguineus)* Végétation (*Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*)
Répartition géographique	*Argas* : associé aux pigeons (toute la France). *Ornithodoros* : rare en France.	*Ixodes ricinus* : zones humides et forestières, rare sur le pourtour méditerranéen (trop sec). *Dermacentor* : piqûre des femelles adultes uniquement, toute la France. *Rhipicephalus sanguineus* : tique du chien ; chenil, murs des maisons, grande partie de la France. Plus active pour piquer l'homme dans le sud de la France.
Risques infectieux **Et** **Non infectieux**	Aucun risque infectieux pour l'homme à ce jour. Risque de choc anaphylactique par sensibilisation à la salive.	*Ixodes ricinus*: *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Borrelia miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, TBE (virus), *Babesia spp.*, *Rickettsia helvetica*, *Francisella tularensis*, Candidatus *Neohrlichia mikurensis.* *Dermacentor*: *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia raoulti* (TIBOLA), *Rickettsia sibirica* ssp. *mongolitimonae*, *Francisella tularensis* *Rhipicephalus* : *Rickettsia conorii* (Fièvre boutonneuse méditerranéenne) Autres risques associés spécifiquement à la salive d'I*xodes* : paralysie ascendante à tique, allergie croisée à la viande rouge.
Principaux genres	 ***Argas***  ***Ornithodoros***	*Ixodes, Dermacentor, Rhipicephalus, Hyalomma, Haemaphysalis, Amblyomma (importée)*  ***Rhipicephalus***  ***Haemaphysalis***  ***Dermacentor***  ***Ixodes***  ***Hyalomma***

Accepted manuscript

Tableau 2. Principaux diagnostics différentiels des formes cutanées de la borréliose de Lyme

Erythème migrant	
Diagnostic différentiel	**Eléments distinctifs**
Réaction à la piqûre d'arthropode	Lésion présente immédiatement après la piqûre, prurit, absence d'extension progressive
Urticaire	Migration en moins de 12-24 h, prurit, œdème
Granulome annulaire	Lésions infiltrées par endroits, extension non régulière et lente, aspect histologique spécifique
Erythème pigmenté fixe	Contexte de prise médicamenteuse, absence d'extension des lésions
Morphée	Atrophie cutanée (formes superficielles), induration (formes classiques), absence d'extension régulière, aspect histologique spécifique
Dermatophytose	Bordure vésiculeuse, squameuse ou croûteuse, prurit important, prélèvement mycologique de squame positif
Lymphocytome borrélien	
Diagnostic différentiel	**Eléments distinctifs**
Pseudo-lymphome non borrélien	Contexte particulier (médicament, tatouage…), sérologie *Borrelia* négative, absence de régression sous traitement
Sarcoïdose	Caractère lupoïde à la vitropression, aspect histologique spécifique
Lymphome B cutané primitif	Aspect histologique spécifique (attention : un lymphocytome borrélien peut parfois mimer histologiquement un lymphome)
Acrodermatite chronique atrophiante	
Diagnostic différentiel	**Eléments distinctifs**
Insuffisance veineuse chronique (dermite de stase)	Anomalies du bilan angiologique, poussées inflammatoires récurrentes avec prurit et eczéma, dermite ocre, absence d'atrophie
Acrosyndromes (acrocyanose, érythermalgie)	Caractère bilatéral, souvent paroxystique rythmé par la température ambiante, absence d'atrophie
Syndrome douloureux régional complexe	Contexte de traumatisme ou intervention chirurgicale troubles vasomoteurs, hyperhidrose, absence d'atrophie

Accepted manuscript

Tableau 3 : Examens complémentaires utiles pour le diagnostic différentiel des neuroborrélioses

Situation clinique	**Examens complémentaires**	**Signes dans les neuroborrélioses**	**Diagnostic différentiel**
Méningo-radiculite	IRM médullaire Ponction lombaire	Prise de contraste radiculaire, ou leptoméningée	Compression de racine(s) nerveuse(s), méningo-radiculite due à d'autres germes
Polyneuropathie	EMG	Jamais une polyneuropathie symétrique distale longueur-dépendante	Autres causes plus fréquentes de polyneuropathie
Encéphalites aiguës ou subaiguës	IRM cérébrale Ponction lombaire	Index anticorps LCS/sérum	Encéphalite herpétique, encéphalite à tiques
Atteintes cérébro-vasculaires	TDM ou IRM cérébrale	infarctus cérébraux lacunaires	Accident vasculaire cérébral athéromateux ou cardio-embolique.
Encéphalopathie chronique	Evaluation cognitive IRM cérébrale Ponction lombaire		Démence dégénérative et troubles apparentés

IRM, imagerie par résonance magnétique ; EMG, électromyogramme ; TDM, tomodensitométrie

Critères européens du diagnostic de neuroborréliose de Lyme:

1. Symptômes compatibles avec une neuroborréliose non expliqués par ailleurs
2. Pléiocytose du liquide cérébro-spinal
3. Index anticorps témoignant d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrrelia*

Accepted manuscript

Tableau 4. Bilan cardiaque d'une borréliose de Lyme : quand, comment ?

Un bilan cardiaque est envisagé soit en raison de symptômes (palpitations, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée), soit pour déceler une atteinte infraclinique.

Recommandation	**Classe**	**Niveau de preuve**
Des symptômes cardiaques (douleur thoracique, dyspnée, palpitation, syncope) sont recherchés à l'interrogatoire d'un patient atteint de borréliose de Lyme	I	B
En présence de symptômes cardiaques, un bilan cardiaque orienté par le type de symptômes est réalisé	I	B
La présence de modifications ECG ou d'élévation de la troponine nécessite un avis et un suivi cardiologique	I	C
Un Holter ECG est enregistré chez les malades présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier ou second degré, ou des troubles rythmiques supra-ventriculaires ou ventriculaires	I	C
Les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{e} ou 3^{e} degré, un intervalle PR $\geq$ 300 ms, ou une dysfonction ventriculaire gauche sont hospitalisés avec monitorage ECG	I	C
L'indication de la stimulation cardiaque temporaire ou définitive est portée en fonction de la sévérité du bloc auriculo-ventriculaire et de son évolution sous traitement antibiotique	I	C

Accepted manuscript

Tableau 5. Stratégie de prise en charge en cas de symptômes débutant dans les 4 semaines suivant une piqure de tique en France

- Toutes les infections transmises par les tiques peuvent se manifester par une fièvre isolée
- Des symptômes moins spécifiques sont souvent associés à la fièvre: myalgies, courbatures, troubles digestifs. Ils peuvent être présents chez la plupart des patients fébriles et ne constituent pas dans ce contexte des signes orientant vers une cause plus précise
- La fatigue/asthénie est souvent retrouvée dans les présentations cliniques décrites, néanmoins, **sans aucun autre signe objectif associé**, elle n'est pas évocatrice d'une maladie transmise par les tiques

Présentation clinique	**Pathologies à évoquer**	**Exposition/éléments clinique**	**Eléments biologiques**	**Stratégie diagnostique**	**Traitement à envisager**
Fièvre + signes méningés OU encéphalitiques	TBE	Est de la France, Savoie, (voyageur zone d'endémie)	Méningite lymphocytaire	Sérologie IgM et IgG sérum et LCS	symptomatique
Fièvre + Adénopathie + Escarre d'inoculation	Tularémie			PCR/culture pus ganglionnaire; écouvillon escarre ; Sérologie	Ciprofloxacine ou Doxycycline
	Senlat/Tibola	Localisation cuir chevelu		PCR écouvillon d'escarre, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline
	LAR	Trainée de lymphangite +/- éruption maculo-papuleuse			Doxycycline
Fièvre + splénomégalie	Babésiose			Frottis sanguin, PCR	Association ATB + ATP [1]
Fièvre + éruption maculo papuleuse	Rickettsioses	Bassin méditerranéen, localisation palmo-plantaire	Cytopénies	PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline
	Anaplasmose		Cytopénies + Lymphocytes activés + Cytolyse hépatique	PCR sanguine, sérologie	Doxycycline
Ulcération cutanée avec ou sans fièvre	FBM	Bassin méditerranéen	Cytopénies	PCR écouvillon d'escarre, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline
	Tularémie			PCR/culture pus ganglionnaire; écouvillon escarre ; Sérologie	Ciprofloxacine OU Doxycycline
	TIBOLA, SENLAT	Cuir chevelu		PCR écouvillon d'escarre, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline

[1] : Traitement après avis spécialisé d'infectiologie ; TBE = Encéphalite à tique ; FBM = Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne ; ATB = antibiotique ; ATP = antiparasitaire, SENLAT = *Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy after Tick bite* ; TIBOLA = *Tick-Borne LymphAdenitis* ; LAR = *Lymphangitis associated Rickettsia*

Accepted manuscript