

La maladie de Lyme

*Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace
Mars 2001 - Février 2003*



**Ministère des Solidarités,
de la Santé et de la Famille**

Drass de Lorraine
Drass d'Alsace
Cire Est



**INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE**



Sommaire

1. Introduction	5
2. Caractéristiques de la maladie de Lyme	7
2.1. Le mode de contamination	7
2.2. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie	7
2.2.1. Phase primaire	7
2.2.2. Phase secondaire.....	7
2.2.3. Phase tertiaire	9
2.2.4. Autres manifestations.....	9
2.3. Prévention	9
2.4. Aspects biologiques	9
2.4.1. Les méthodes de diagnostic sérologique	10
2.4.2. Apparition des anticorps au cours de la maladie et interprétation des résultats	10
2.4.3. Le Western-blot	10
2.5. Traitement	10
3. Les principales données épidémiologiques disponibles en France et en Alsace	11
3.1. Les enquêtes par recensement prospectif ou rétrospectif des cas	11
3.1.1. Les études du Réseau sentinelle	11
3.1.2. Les études locales en Alsace	11
3.2. Les enquêtes de séroprévalence	12
3.3. Les études sur le vecteur	12
3.3.1. Connaissance de la bio-écologie du vecteur.....	12
3.3.2. Prévalence de <i>Borrelia burgdorferi</i> chez les tiques en France	12
3.3.3. Prévalence de <i>Borrelia burgdorferi</i> chez les tiques en Alsace.....	12
4. Le choix d'une méthodologie : avantages et limites des différentes études possibles	13
4.1. Les enquêtes par recensement prospectif ou rétrospectif des cas	13
4.1.1. Recensement rétrospectif de cas auprès des médecins	13
4.1.2. Recensement rétrospectif de cas auprès des établissements de santé	13
4.1.3. Recensement prospectif de cas	13
4.2. Le recueil de données sérologiques	14
4.2.1. Les enquêtes de séroprévalence.....	14
4.2.2. Le recensement rétrospectif des sérologies anti- <i>Borrelia</i> réalisées par les laboratoires d'analyse de biologie médicale	14
4.3. Les études sur le vecteur	14

5. Etude descriptive	15
5.1. Méthode	15
5.1.1. Type d'étude	15
5.1.2. Modalités pratiques de déroulement de l'étude	16
5.1.3. Saisie, validation et analyse descriptive des données	17
5.1.4. Calcul de l'incidence.....	17
5.2. Résultats	19
5.2.1. Participation des médecins au réseau	19
5.2.2. Distribution des cas	20
5.3. Analyse descriptive des cas.....	21
5.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et spatio-temporelles	21
5.3.2. Caractéristiques cliniques de la maladie	25
5.3.3. Caractéristiques biologiques de la maladie	27
5.3.4. Modalités thérapeutiques de la maladie	28
5.3.5. Répartition des cas par spécialité médicale.....	29
6. Estimation de l'incidence	31
6.1. Résultats de l'estimation de l'incidence	31
6.1.1. Taux d'incidence régionale	31
6.1.2. Taux d'incidence par canton.....	31
7. Discussion	33
7.1. Sur la méthode	33
7.2. Sur l'analyse descriptive.....	34
7.3. Sur l'incidence estimée.....	35
8. Conclusion, recommandations	37
9. Références bibliographiques	39
10. Annexes	41



1. Introduction

La maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme, est une zoonose répartie dans tout l'hémisphère nord. C'est l'infection transmise par les tiques de loin la plus fréquente en Europe. L'incidence de la maladie est très variable selon les pays, et dans un même pays, selon les régions.

Il n'y a eu jusqu'à présent en France que des études épidémiologiques ponctuelles sur cette pathologie, qui ne permettent pas de connaître précisément l'incidence de la maladie.

Cependant, les informations disponibles montrent que l'Alsace est une région où la maladie de Lyme est répandue. Pour cette raison, la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du Haut-Rhin a sollicité en 1999 la Cellule interrégionale d'épidémiologie Est (Cire Est) afin d'étudier l'importance de la maladie en Alsace.

Par ailleurs, en juillet 2000, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a entrepris un travail de hiérarchisation dans le domaine des zoonoses non alimentaires dans l'objectif de déterminer les priorités et les moyens à mettre en œuvre afin d'améliorer la connaissance, la prévention et le contrôle de ces maladies. La maladie de Lyme figurait parmi les 37 maladies analysées, et, au vu des critères retenus pour la hiérarchisation des maladies, la borréliose de Lyme a été retenue dans la liste des maladies prioritaires pour la programmation des actions de l'InVS en raison du caractère émergent de cette affection et de sa gravité potentielle [16].

Ces différents éléments ont conduit la Cire Est à constituer un réseau de surveillance de la maladie de Lyme en Alsace avec pour objectifs de décrire la maladie de Lyme et d'estimer son incidence en Alsace, de déterminer les zones géographiques les plus à risque dans la région, afin d'informer les professionnels de santé et la population en se basant sur des données fiables.

2. Caractéristiques de la maladie de Lyme

2.1. Le mode de contamination

Les bactéries responsables de la maladie de Lyme appartiennent au genre des *Borrelia*, qui sont rattachées à l'ordre des *Spirochaetales*.

Le genre *Borrelia* comprend une vingtaine d'espèces. L'agent étiologique de la maladie de Lyme est *Borrelia burgdorferi*, dont l'analyse des souches issues de plusieurs zones géographiques en Europe a permis la différenciation en au moins 3 espèces pathogènes : *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*.

L'homme se contamine à l'occasion d'une morsure de tique (*Ixodes ricinus* en Europe) infestée par *Borrelia*. La biologie et l'écologie de la tique *Ixodes ricinus*, acarien hématophage, sont les facteurs déterminants de la transmission à l'homme de la borréliose de Lyme. Cette tique vit en milieu sauvage. Son développement nécessite la prise de repas sanguins qu'elle effectue sur différents animaux réservoirs (petits mammifères comme les rongeurs, grands herbivores comme les cervidés...). La morsure de tique peut avoir lieu chez l'homme lorsqu'il fréquente des zones à risque où les tiques abondent, essentiellement des sous-bois humides, mais aussi des prairies, des friches voire des parcs et jardins en zone urbanisée.

2.2. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie

La maladie de Lyme évolue en plusieurs phases successives faisant suite à une morsure de tique [22].

2.2.1. Phase primaire

Elle se manifeste cliniquement par un érythème migrant (EM), annulaire, centré sur la morsure de tique. Au début il s'agit d'une macule rouge rarement papuleuse, arrondie d'évolution centrifuge et dont le centre s'éclaircit au fur et à mesure de l'extension de la lésion. Il existe parfois une papule de quelques millimètres de diamètre au centre de la lésion à l'endroit précis de la morsure de tique. Les bords de l'anneau sont en général bien limités et plus érythémateux. L'EM est défini par un diamètre supérieur à 5 cm, mais au début de la maladie, le diagnostic est à évoquer pour des érythèmes ne dépassant pas plus de 2 cm de diamètre. En l'absence de traitement, l'EM peut atteindre plusieurs dizaines de centimètres de diamètre, n'étant alors visible que sous la forme d'un arc de cercle érythémateux. Les membres inférieurs sont la localisation la plus fréquente. D'autres localisations sont possibles, y compris au niveau du cuir chevelu, notamment chez le jeune enfant. La lésion d'EM n'est en général ni douloureuse, ni prurigineuse.

Le délai d'apparition de l'EM après la morsure de tique se situe entre 1 et 4 semaines (extrêmes : 1 à 40 jours). Il existe des EM atypiques, prenant un aspect érythémateux sur toute leur surface, voire un aspect violacé. Des lésions vésiculeuses ont été décrites. L'EM peut parfois être accompagné de signes généraux peu spécifiques et modérés : une fièvre, des arthralgies, des céphalées, une raideur méningée, des adénopathies loco-régionales. Les lésions disparaissent spontanément en 3 à 4 semaines.

La sérologie n'est pas toujours positive au stade de l'EM. Par ailleurs, un traitement antibiotique précoce peut annihiler la réponse des anticorps spécifiques. Une deuxième sérologie négative à distance du début de l'apparition de l'EM et après la mise en route rapide d'un traitement antibiotique ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic d'EM.

2.2.2. Phase secondaire

Si le traitement n'est pas instauré au stade initial, des manifestations disséminées précoces peuvent survenir. L'EM peut ne pas avoir disparu à ce stade de la maladie. Plusieurs types de manifestations sont décrits.

2.2.2.1. Les manifestations cutanées

Les signes cutanés à ce stade sont des EM multiples correspondant à une dissémination hématogène. Ces formes cliniques sont très rarement décrites en Europe, alors qu'elles sont plus fréquentes aux Etats-Unis.

2.2.2.2. Les manifestations rhumatologiques

La manifestation la plus classique est l'arthrite des grosses articulations. Elle concerne le plus souvent les genoux. Le tableau est celui d'une mono ou d'une oligo-arthrite asymétrique peu inflammatoire évoluant, en l'absence de traitement, par poussées de plusieurs semaines, et pouvant céder spontanément pour récidiver quelques semaines plus tard. Il n'y a pas de signes radiologiques. Les arthrites surviennent, en moyenne, vers le 6^{ème} mois après la morsure initiale de la tique.

Les arthralgies sont souvent plus précoces, succédant à l'EM au bout de quelques semaines. Il s'agit d'épisodes brefs (quelques heures à quelques jours) de douleurs articulaires ou périarticulaires. Ces épisodes sont suivis de périodes de rémission de plusieurs semaines à plusieurs mois. Des atteintes musculaires sont également décrites. Il s'agit de myalgies ou de myosites, s'accompagnant d'une faiblesse musculaire.

Il est, dans ces derniers cas, plus difficile d'établir une relation avec une maladie de Lyme en raison du caractère peu spécifique des manifestations. Quelques éléments sémiologiques sont trouvés plus fréquemment en cas de maladie de Lyme : le caractère volontiers nocturne des douleurs, l'absence de réponse aux traitements antalgiques classiques et aux traitements anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non).

2.2.2.3. Les manifestations neurologiques

Les neuroborrélioses sont les manifestations secondaires de la maladie de Lyme les plus fréquemment rencontrées en France et en Europe.

Le tableau clinique le plus classique est celui d'une méningoradiculite à prédominance sensitive. Les signes sont des algies irradiant selon un trajet grossièrement radiculaire. Les douleurs sont souvent plus intenses la nuit, et répondent mal aux antalgiques habituels. A l'examen il existe souvent des troubles subjectifs de la sensibilité, à type de paresthésies. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être abolis. Les déficits moteurs sont rares sauf pour les paires crâniennes, en particulier le nerf facial, de même des paralysies oculomotrices ont été décrites. En cas d'atteinte motrice, il peut exister une amyotrophie précoce. Le début des signes a lieu en général dans le territoire de morsure de la tique. En moyenne ils apparaissent environ un mois après la morsure de tique. Dans certains cas, ils peuvent être plus précoces (jusqu'à une à deux semaines après la morsure) ou au contraire de survenue tardive (jusqu'à six mois).

La réalisation d'une ponction lombaire vient classiquement confirmer l'atteinte neurologique en montrant une réaction cellulaire lymphocytaire. Cette réaction n'est cependant pas constante. L'analyse du LCR permet aussi de détecter la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia*. Le diagnostic est affirmé en cas de synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques.

Des manifestations neurologiques centrales peuvent exister. Ces manifestations sont plus rares. Il s'agit d'encéphalites peu sévères se manifestant par des atteintes à type de troubles de la concentration, de la mémoire, avec parfois des signes d'irritation pyramidale. D'autres signes cliniques ont été associés ponctuellement à la maladie de Lyme (myélite, encéphalomyélite, atteintes de type sclérose en plaques (SEP)).

Ce type de manifestations ne peut être attribué à une maladie de Lyme qu'avec des arguments diagnostiques importants (présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques...) complétés par des arguments biologiques et anamnestiques.

Des atteintes purement périphériques sont décrites avec une polyneuropathie. Dans ces cas, l'analyse du LCR peut être normale.

2.2.2.4. Les manifestations cardiologiques

L'atteinte cardiaque la plus fréquente est le bloc auriculo-ventriculaire, voire parfois des blocs sino-auriculaires ou intraventriculaires. Les péricardites et myocardites sont également possibles. Ces manifestations apparaissent en moyenne trois semaines après l'EM.

2.2.2.5. Les manifestations oculaires

Au même titre que les paralysies faciales, des conjonctivites peuvent accompagner l'EM. Des cas d'uvéites, de névrites optiques, de neuropathies ischémiques ont été rapportés.

2.2.2.6. Les manifestations hépatiques

Elles sont classiquement asymptomatiques et consistent en une élévation modérée et transitoire des transaminases.

2.2.2.7. Les signes généraux

Des signes cliniques plus généraux peuvent survenir : malaise, fébricule, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, pharyngite, conjonctivite, rash cutané. Il peut exister une élévation modérée de la vitesse de sédimentation.

2.2.3. Phase tertiaire

Elle succède aux manifestations précédemment citées, en l'absence de traitement.

Les manifestations rhumatologiques évoluent sur un mode chronique, avec des poussées d'arthrite récidivantes. Il peut exister des signes d'érosion du cartilage à la radiographie. Ces arthrites ont un caractère peu inflammatoire et épargnent généralement les petites articulations des mains.

Les atteintes chroniques musculaires existent aussi. Des tableaux de type fibromyalgie ont été rapportés suite à une maladie de Lyme.

De même, les manifestations neurologiques se pérennisent. Les radiculalgies, les atteintes centrales ou médullaires sont cliniquement polymorphes. De nombreuses manifestations ont été attribuées à la maladie de Lyme, incluant des atteintes simulant une SEP, une sclérose latérale amyotrophique (SLA), des tableaux d'altération des fonctions supérieures, des manifestations psychiatriques diverses. Des polyneuropathies ont été rattachées à la maladie de Lyme. Le diagnostic dans ces situations repose sur la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques.

Les manifestations cutanées tardives de la maladie de Lyme sont bien définies. La forme classique est l'acrodermatite chronique atrophique (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer survenant 1 à 8 ans après l'EM. Cette ACA siège en général à l'endroit de la morsure de tique, préférentiellement sur la face d'extension des membres. Au début, il s'agit d'un érythème mal limité s'étendant progressivement en prenant un aspect atrophique ou scléreux laissant voir à travers la peau le réseau veineux.

2.2.4. Autres manifestations

Le lymphocytome cutané bénin, dont le délai d'apparition par rapport à la morsure de tique est mal défini, est une lésion nodulaire unique ou multiple de couleur rouge-brun ou violacée, siégeant préférentiellement au niveau du lobule de l'oreille, au niveau de la région périlabiale ou du scrotum, d'évolution chronique. Des formes disséminées existent.

2.3. Prévention

La prévention de la maladie repose sur des mesures de protection individuelle, le port de vêtements couvrants, éventuellement imprégnés de répulsifs, lors de la pénétration dans des zones à risque [1;2;17;18]. L'inspection du corps au retour d'un séjour dans une zone à risque doit être systématique pour permettre le retrait des tiques fixées à la peau. Un vaccin a été mis au point aux Etats-Unis, mais il est d'une efficacité relative et nécessite de revacciner chaque année [19]. En effet, il permettrait de protéger contre *B. burgdorferi* et *B. afzelii* mais pas contre *B. garinii*. Ce vaccin a été retiré du marché début 2002.

2.4. Aspects biologiques

Le diagnostic biologique direct de la maladie repose sur l'identification de l'agent bactérien par mise en culture de différents prélèvements biologiques. Le diagnostic direct n'est pas utilisé en routine car la mise en culture de *Borrelia* est une technique longue et délicate. Les méthodes d'amplification génique sont encore du domaine de la recherche. Le diagnostic biologique repose donc essentiellement sur des techniques indirectes d'identification des anticorps.

2.4.1. Les méthodes de diagnostic sérologique

L'immunofluorescence indirecte (IFI) et les tests Elisa sont les techniques les plus utilisées.

L'IFI réalisée à l'aide d'un antigène constitué d'une culture de *B. burgdorferi* pose des problèmes de reproductibilité et les critères de positivité varient entre les laboratoires de 1/64 à 1/256 selon les critères de lecture.

Les tests Elisa sont pour cette raison les méthodes de diagnostic sérologique les plus utilisées. Les techniques employées sont très diverses et la nature de l'antigène utilisé est, elle aussi, très variée. Les tests commercialisés détectent soit les Ig totales, soit les IgG et les IgM séparément, et certains permettent une quantification du taux des anticorps. Les seuils de positivité varient selon les coffrets de même que la spécificité et la sensibilité de ces kits aux stades primaire et secondaire de la maladie.

2.4.2. Apparition des anticorps au cours de la maladie et interprétation des résultats

Au stade d'érythème migrant localisé, les patients développent dans près de 50 % des cas des IgM dans un délai de 3 semaines après le début de leur maladie. Une sérologie négative au stade d'érythème migrant ne doit pas faire réfuter le diagnostic. La synthèse d'IgM est maximale vers 6 à 8 semaines puis diminue après 3 mois. La synthèse d'IgG est détectable au bout de 1 à 3 mois et peut persister des années, même après la guérison. La sérologie peut être négative et le rester si le traitement antibiotique a été précoce. Elle est habituellement positive à la phase secondaire de la maladie.

L'interprétation des résultats de cette sérologie doit être réalisée avec précaution et en tenant compte des données cliniques et épidémiologiques. En effet, la présence d'IgM ne signe pas obligatoirement une infection récente, le seul moyen sérologique pour cela étant de mettre en évidence une séroconversion, ce qui est rarement observé dans les atteintes disséminées. L'absence d'IgM ne signifie pas forcément que l'on est en présence d'une cicatrice sérologique. Dans les atteintes neurologiques ou articulaires, seuls les taux d'IgG sont habituellement élevés. Une deuxième sérologie sera, si besoin, réalisée 3 à 4 semaines plus tard et comparée au sérum précédent dans le même laboratoire utilisant la même technique. La mise en évidence d'immunoglobulines anti-*B. burgdorferi* intrathécale est un bon argument biologique pour le diagnostic de neuroborréliose mais la sensibilité de cette méthode reste à préciser.

Des réactions croisées positives sont observées avec d'autres spirochètes, en particulier la syphilis, avec les *Herpes viridae*, HIV, EBV, *Toxoplasma gondii* et chez les patients porteurs d'anticorps anti-nucléaires ou de facteur rhumatoïde.

L'hétérogénéité des souches de *B. burgdorferi sensu lato* impliquées dans les borrélioses de Lyme en Europe accroît la complexité de ce sérodiagnostic. Ce polymorphisme est sans grande influence sur les résultats obtenus avec des tests Elisa.

2.4.3. Le Western-blot

L'immunoréplique ou Western-blot permet d'étudier la réponse anticorps qualitative vis à vis des différents antigènes de *B. burgdorferi*. Cette méthode est utilisée comme méthode de confirmation. Elle doit être prescrite afin de vérifier la spécificité des sérologies standards (IFI ou Elisa) positives ou douteuses. Il n'y a pas actuellement de standardisation pour la préparation des antigènes ni pour la réalisation de la technique ce qui pose des problèmes de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité des tests. Pour ces raisons, il n'existe pas, à ce jour, de consensus pour la méthode de lecture ni pour les critères d'interprétation de cette méthode. A cela s'ajoutent les problèmes liés à la variabilité des souches européennes.

Le Western-blot ne permet pas actuellement, de même que les méthodes standards de sérologie, de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique.

2.5. Traitement

Le traitement curatif de la maladie fait appel aux antibiotiques. Les modalités thérapeutiques varient selon le stade évolutif de la maladie. Les antibiotiques les plus utilisés au stade de l'EM sont l'amoxicilline, les cyclines, une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone). Aux stades secondaire et tertiaire, la préférence va aux céphalosporines de troisième génération. L'antibioprophylaxie après morsure de tique n'est pas recommandée [20,21]. Les recherches sur la mise au point d'un vaccin dirigé contre les trois espèces européennes de *Borrelia* ne sont pas abouties.



3. Les principales données épidémiologiques disponibles en France et en Alsace

3.1. Les enquêtes par recensement prospectif ou rétrospectif des cas

3.1.1. Les études du Réseau sentinelle

Les principales données épidémiologiques françaises sur la maladie de Lyme sont issues de deux enquêtes réalisées en 1989 et en 1998 par le Réseau sentinelle [6,7]. Sur ces deux années, il a été procédé à un recensement prospectif des cas de maladie de Lyme diagnostiqués par les médecins généralistes volontaires du Réseau sentinelle.

En 1989, 75 cas ont été retenus, rapportés par 56 médecins parmi les 480 ayant participé à l'enquête. L'ensemble des cas présentait un érythème migrant accompagné pour 8 cas de manifestations rhumatologiques (arthralgie ou arthrite) et pour 11 cas de manifestations neurologiques. Une estimation globale de l'incidence a été réalisée en extrapolant le nombre de cas relevés par les médecins sentinelles à l'ensemble des médecins généralistes français. Le résultat était de 16,5 cas pour 100 000 habitants et par an (IC95 % : 12,6 – 20,4).

En 1998, 86 cas ont été retenus, rapportés par 69 médecins parmi les 875 ayant participé à l'enquête. 77 cas présentaient un érythème migrant (89 %) accompagné pour 1 cas par une arthrite et pour 4 par des manifestations neurologiques. Cinq neuroborrélioses (6 %) et 4 arthrites de Lyme (5 %) ont également été signalées. L'incidence a été estimée par région et globalement sur la France entière. Les résultats donnaient une incidence nationale de 9,4 cas pour 100 000 habitants et par an (IC95 % : 7,4 - 11,4). L'Alsace apparaissait comme la région ayant le plus fort taux d'incidence, 86 cas pour 100 000 (IC95 % : 51-134) suivie du Limousin (42 pour 100 000, IC95 % : 12-107) et de la Lorraine (34 pour 100 000, IC95 % : 17- 60).

3.1.2. Les études locales en Alsace

3.1.2.1. Le PMSI

Une exploitation de la base régionale PMSI portant sur l'année 1998 a été effectuée en Alsace. Compte-tenu du nombre relativement faible de résumés de sortie anonymisés (RSA) correspondant à un séjour pour maladie de Lyme en diagnostic principal, le repérage des multiséjours (à partir du sexe, de l'âge et du code postal de résidence) a été effectué pour passer de la notion de séjour hospitalier à celle de patient hospitalisé. On a pu ainsi estimer que 116 patients ont été hospitalisés en 1998 en Alsace, soit un taux d'hospitalisation pour maladie de Lyme de 6,7 pour 100 000 habitants. La même méthodologie appliquée aux données de Lorraine a estimé à 83 le nombre de patients hospitalisés en Lorraine, soit un taux d'hospitalisation de 3,6 pour 100 000.

3.1.2.2. Enquête de prévalence de l'Urcam

En 1999, l'Union régionale des caisses d'assurance maladie d'Alsace a adressé un questionnaire à l'ensemble des médecins généralistes et certains spécialistes concernés par la maladie de Lyme exerçant en milieu libéral en Alsace. Selon cette étude, chaque médecin suivait en moyenne 3,5 patients atteints de la maladie de Lyme par an, ce qui par extrapolation représentait un effectif d'environ 3 200 personnes infectées par an en Alsace [23].

3.1.2.3. Etude rétrospective réalisée à l'Institut de bactériologie de Strasbourg

Le recensement de toutes les sérologies positives en Western Blot réalisées à l'Institut de bactériologie de Strasbourg pour les années 1992 et 1993 a permis l'analyse de 277 dossiers cliniques [24]. L'étude présente les caractéristiques cliniques de la maladie et propose un taux d'incidence de 18 pour 100 000 personnes et par an en discutant les importants biais de recrutement liés à la source de données.

Une étude prospective menée de 1995 à 1997 a recensé les patients atteints de maladie de Lyme hospitalisés au CHU de Strasbourg pour en faire la description clinique et comparer la distribution des manifestations cliniques en Alsace avec les données disponibles en Europe et en Amérique du Nord. L'étude a reposé sur 132 cas validés selon les critères américains.

3.2. Les enquêtes de séroprévalence

En Alsace, une enquête de séroprévalence avec la quantification des IgM et des IgG a été réalisée en 1996 auprès de 442 agents techniques de l'Office national des forêts (ONF) [3]. La séroprévalence moyenne retrouvée est de 18,2 % pour *Borrelia*, avec des variations entre les différentes divisions géographiques de l'ONF, allant de 0 (zone de Ferrette) à 42,3 % (zone de Colmar).

Une enquête de séroprévalence a également été menée chez 211 travailleurs forestiers en Ile-de-France en 1997 donnant une séroprévalence moyenne de 15,2 %. La fréquence des signes cliniques était basse, signant la prédominance des formes asymptomatiques.

3.3. Les études sur le vecteur

3.3.1. Connaissance de la bio-écologie du vecteur

Une étude réalisée en Ile-de-France en 1995 a identifié la présence des trois espèces principales de borrélioses, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, et *B. afzelii* chez les tiques des massifs forestiers de la région parisienne [11]. Le taux d'infection parmi les nymphes était de 8 % en moyenne. Les tiques peuvent être multi-infectées par les trois espèces de borrélioses. Une étude réalisée en parallèle sur les populations animales sauvages potentiellement réservoirs a montré la présence des trois espèces principales de *Borrelia* chez 54 % des rongeurs et 35 % des cervidés. Les conclusions de l'étude identifiaient les périodes à risque pour l'homme aux périodes de plus grande abondance du vecteur, de mars à fin juin, et les zones à risque, correspondant aux zones de forte densité de cervidés.

3.3.2. Prévalence de *Borrelia burgdorferi* chez les tiques en France

En 1995, une analyse de plusieurs milliers de tiques, aux stades nymphal et adulte, prélevées sur tout le territoire français a permis de déterminer un taux d'infection chez la tique *Ixodes ricinus* à 7 %. Le taux d'infection variait dans des proportions significatives selon les trois zones bioclimatiques définies, Nord-Ouest, Est et Sud-Ouest, allant de 10 % dans la zone Est, 6 % dans le Nord-Ouest et 5 % dans le Sud-Ouest pour l'ensemble des stades. Si on ne tient compte que du stade nymphal, considéré comme le plus infectant pour l'homme, la prévalence de l'infection variait encore de façon significative selon les trois zones, avec une prévalence supérieure dans l'Est [9,10].

3.3.3. Prévalence de *Borrelia burgdorferi* chez les tiques en Alsace

Une étude a été effectuée en 1990 en Alsace pour rechercher la présence de *Borrelia burgdorferi* sur plus de 2 000 tiques récoltées dans différents massifs forestiers de la région [12]. Les fréquences d'infestation variaient d'un massif forestier à l'autre, de 5 à 17 %, sans que l'altitude ou le biotope puissent expliquer ces variations. Cette étude montrait par ailleurs un niveau d'infestation de 11 % chez les nymphes, de 7 % chez les adultes mâles (non infectants pour l'homme) et de 18 % chez les adultes femelles. Les fréquences observées parmi les nymphes (11 %) en Alsace étaient sensiblement plus élevées que dans l'Ouest de la France (7 %) mais voisines de celles observées dans des régions proches de pays frontaliers comme l'Allemagne et la Suisse.



4. Le choix d'une méthodologie : avantages et limites des différentes études possibles

4.1. Les enquêtes par recensement prospectif ou rétrospectif des cas

4.1.1. Recensement rétrospectif de cas auprès des médecins

L'envoi d'un questionnaire d'enquête auprès de médecins généralistes et spécialistes d'une zone géographique leur demandant de recenser tous les cas de maladie de Lyme qu'ils ont diagnostiqués au cours d'une période donnée permet en théorie d'estimer l'incidence de la maladie dans la population générale sur cette période. Cependant, la limite majeure de ce type d'enquête réside dans la difficulté pour les médecins de se rappeler des cas diagnostiqués et donc dans la fiabilité réduite des données collectées.

4.1.2. Recensement rétrospectif de cas auprès des établissements de santé

Le recueil rétrospectif de cas cliniques au sein d'établissements de santé permet à partir des dossiers médicaux une étude descriptive complète de la maladie. La base PMSI est aussi utilisable pour les cas hospitalisés.

L'estimation de l'incidence de la maladie est par contre très difficile puisque l'hospitalisation ne concerne qu'une proportion non connue des patients atteints par la maladie le plus souvent en phase secondaire ou tertiaire et que les diagnostics du PMSI ne sont pas clairement définis.

4.1.3. Recensement prospectif de cas

La maladie de Lyme a des caractéristiques cliniques et biologiques complexes qui rendent son diagnostic difficile. La définition de cas doit prendre en compte les différents tableaux cliniques de la maladie et les particularités biologiques. Les médecins participant au recensement de cas doivent recevoir une information complète sur la maladie afin que leur signalement corresponde au mieux à la définition adoptée.

Le signalement de nouveaux cas de maladie de Lyme, pendant une période donnée, selon une définition de cas établie au préalable, par des médecins libéraux et hospitaliers permet donc la description des caractéristiques cliniques et biologiques de l'exposition de la maladie et de l'estimation de l'incidence de la maladie en population générale.

Cette méthode permet d'avoir une bonne connaissance des caractéristiques de la maladie en population générale, et de calculer une incidence sur un temps et un lieu donnés.

Le système peut être appliqué de façon passive, c'est le principe de la déclaration obligatoire, ou de façon active ou semi-active, comme dans le cadre du Réseau sentinelle de médecins. Mais les inconvénients sont de deux ordres, liés d'une part aux caractéristiques de la maladie, et d'autre part aux caractéristiques des médecins déclarants.

La participation de médecins à un recueil prospectif de données sur une maladie repose sur le volontariat et pose le problème de la représentativité des médecins volontaires par rapport à l'ensemble de la population médicale, d'où l'impossibilité d'estimer l'incidence par inférence statistique. Par ailleurs, un système actif de surveillance reposant sur la participation volontaire de médecins ne peut être maintenu que sur une courte période de temps. A l'inverse, la déclaration obligatoire des maladies s'adresse à l'ensemble des médecins et à l'ensemble des laboratoires du territoire, mais l'expérience montre que le caractère obligatoire de la notification n'améliore pas le taux de participation des médecins. La déclaration obligatoire présente néanmoins l'avantage de pouvoir observer l'évolution de la pathologie sur de longues périodes.

A titre d'exemple, en Suède, une déclaration obligatoire de la maladie de Lyme a été instituée pendant un an pour l'ensemble des praticiens et des laboratoires de la région Sud du pays afin d'estimer l'incidence de la maladie et d'établir des comparaisons avec les autres pays européens et les Etats-Unis, qui disposent d'un système de surveillance épidémiologique de la maladie [8,14].

4.2. Le recueil de données sérologiques

4.2.1. Les enquêtes de séroprévalence

Plusieurs enquêtes de séroprévalence ont été menées aux Etats Unis et en Europe sur la maladie de Lyme. Leur principe repose sur la réalisation de sérologies chez des personnes à risque et éventuellement chez des témoins, associée à l'administration d'un questionnaire portant sur les caractéristiques de la personne et ses facteurs de risque. Le renouvellement des enquêtes dans le temps donne une idée de l'évolution de la séroprévalence et permet d'estimer la séroincidence de la maladie.

Une des limites de ce type d'études est liée au nombre important de kits diagnostics actuellement disponibles pour la réalisation des sérologies de la maladie de Lyme. Les performances de ces kits étant variables, des données interprétables ne peuvent ainsi être obtenues que par des enquêtes de séroprévalence pour lesquelles les tests sérologiques sont réalisés par un seul laboratoire et une seule technique. Ces études nécessitent une organisation logistique complexe, ce qui explique qu'en général elles ne sont pas utilisées en population générale mais plutôt réservées à des populations professionnelles exposées.

D'autre part, la séroprévalence d'une population donnée ne reflète pas l'état de la prévalence de la maladie, en raison du lien inconstant entre les manifestations cliniques et la sérologie (sérologie souvent négative dans le cas d'un érythème cutané migrant) et la présence de porteurs sains (sérologie positive mais absence de manifestations cliniques) qui peuvent être plus ou moins nombreux dans la population selon le contexte (chasseurs, professionnels exposés, zone d'étude caractérisée par un biotope favorable à la présence des tiques). De plus, les résultats issus d'une population professionnellement exposée ne sont pas transposables à la population générale, d'autant que les risques et les mesures de prévention sont mieux connus parmi les professionnels.

4.2.2. Le recensement rétrospectif des sérologies anti-*Borrelia* réalisées par les laboratoires d'analyse de biologie médicale

Sur une période donnée et une zone géographique donnée, il peut être effectué un recensement des sérologies anti-*Borrelia* réalisées par les laboratoires d'analyse de biologie médicale ainsi que des sérologies positives. Outre le problème de la qualité de données collectées rétrospectivement, les limites d'une telle approche sont liées, comme précédemment, à la variabilité des performances des kits diagnostics et au fait que le diagnostic de la maladie de Lyme ne repose pas entièrement sur le diagnostic sérologique.

4.3. Les études sur le vecteur

L'étude des conditions de circulation de la bactérie dans l'environnement prenant en compte à la fois l'agent pathogène, le vecteur et les réservoirs peut permettre de déterminer des zones géographiques à risque et des facteurs prédictifs d'infection (densité animale, altitude, végétation, saisonnalité, climat...). La recherche de l'abondance de la population des vecteurs, de la fréquence de l'infection des tiques, de la distribution des différentes espèces de *Borrelia* dans les tiques et l'étude des populations animales réservoirs ont été effectuées dans plusieurs pays d'Europe et dans certaines régions de France. Ces études nécessitent le prélèvement et l'analyse de très nombreuses tiques.

L'analyse des avantages et limites des différents types d'études possibles sur la maladie de Lyme a conduit à choisir, pour répondre aux objectifs fixés, la mise en place d'un réseau de surveillance en Alsace basé sur le principe d'un recueil prospectif des cas diagnostiqués par des médecins volontaires.



5. Etude descriptive

La constitution d'un comité de pilotage local associant la Ddass, la Cire Est, des médecins et des biologistes de la région a été facilitée par l'existence en Alsace de recherches cliniques et biologiques antérieures témoignant d'un intérêt local majeur pour cette affection. Ce comité avait pour rôle le suivi de la conception du protocole de l'étude et de son déroulement.

5.1. Méthode

5.1.1. Type d'étude

L'étude choisie a été un recensement prospectif des nouveaux cas de maladie de Lyme en Alsace pendant 24 mois.

5.1.1.1. Population cible

La population cible incluait toute personne consultant un médecin exerçant en Alsace pendant la période de l'étude.

5.1.1.2. Période de l'étude

Le recensement des cas a eu lieu pendant 24 mois, entre le 1^{er} mars 2001 et le 28 février 2003.

5.1.1.3. Définition des cas

Les cas certains correspondaient à la définition de la maladie de Lyme adoptée par EUCALB (European Union Concerted Action on risk Assessment in Lyme *Borreliosis*) en 1996 après consultation d'experts cliniciens et biologistes de 12 pays européens [15].

- Ont été définis comme cas certains :
 - erythème cutané migrant (EM) de diamètre supérieur ou égal à 5 cm vu et diagnostiqué par le médecin dans les trois mois après la morsure de tique ou après le début des signes cliniques ;
 - ou arthrite avec sérologie positive ;
 - ou atteinte cardiaque avec sérologie positive ;
 - ou atteinte cutanée secondaire avec sérologie positive ;
 - ou atteinte neurologique avec sérologie positive (sanguine ou dans le LCR) avec présence de lymphocytose dans le LCR et/ou synthèse intrathécale des anticorps.
- Ont été définis cas possibles :
 - EM signalé à l'anamnèse mais non vu par le médecin ;
 - ou EM diagnostiqué plus de trois mois après la morsure de tique ou après les premiers signes cliniques ;
 - ou arthralgie avec sérologie positive ;
 - ou atteinte neurologique avec sérologie positive (sanguine ou dans le LCR) mais avec absence de lymphocytose ou de synthèse intrathécale des anticorps ;
 - ou toute forme secondaire et/ou tertiaire avec sérologie négative en Elisa et positive en Western Blot.

Ont été exclus les cas qui ne répondaient pas à ces définitions, ou dont le diagnostic était antérieur au début de l'étude, ou ayant une sérologie positive sans signe clinique ou présentant des manifestations secondaires ou tertiaires avec sérologie et/ou Western Blot négatifs.

5.1.1.4. Signalement des cas

Le signalement des cas a été effectué par les médecins généralistes et spécialistes volontaires et regroupés dans un réseau de surveillance.

5.1.2. Modalités pratiques de déroulement de l'étude

5.1.2.1. Constitution du réseau de surveillance

Le réseau a été constitué de médecins volontaires exerçant en libéral ou à l'hôpital en Alsace et acceptant de participer à l'étude. Ces médecins étaient soit des généralistes soit des spécialistes concernés par la pathologie (pédiatres, rhumatologues, neurologues, dermatologues, cardiologues, spécialistes en médecine interne, spécialistes en maladies infectieuses).

Un courrier de sollicitation, accompagné du protocole et du questionnaire, a été envoyé à 3 328 médecins alsaciens : 2 689 médecins généralistes et 639 médecins spécialistes.

Les 145 laboratoires d'analyse de biologie médicale d'Alsace ont été destinataires d'un courrier d'information leur décrivant la mise en place du réseau et leur mission dans ce réseau.

Une brochure d'information précisant les modalités pratiques de la surveillance et rappelant les principaux aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et écologiques de la maladie de Lyme a été envoyée à chaque médecin volontaire et aux laboratoires d'analyse de biologie médicale. Des séances d'information ont été organisées à l'intention des médecins volontaires et des laboratoires avant la mise en route du réseau.

5.1.2.2. Modalités de signalement

Les médecins ont informé les patients répondant à la définition de cas de cette étude, de leur droit de refuser de participer, de leur possibilité de connaître ou modifier les données recueillies en s'adressant par l'intermédiaire de leur médecin au promoteur de l'étude, la Cire Est.

L'informatisation des données a reçu l'autorisation de la Cnil (n° 900 257 du 18 janvier 2001).

Pour chaque nouveau cas diagnostiqué, les médecins remplissaient un questionnaire qui indiquait quelques caractéristiques individuelles du patient, décrivait son exposition et ses signes cliniques, donnait les résultats des tests sérologiques réalisés (quand il y en avait eu) et précisait le traitement prescrit.

Les patients qui présentaient un érythème migrant de plus de 5 cm répondaient à la définition de cas sans qu'il soit nécessaire de faire une sérologie. Si une sérologie était néanmoins prescrite, les résultats étaient indiqués sur le questionnaire qu'ils soient positifs, négatifs ou douteux.

Pour les patients présentant au moins une manifestation secondaire ou tertiaire, le questionnaire n'était complété que si la sérologie était positive (le patient correspondant alors à la définition de cas).

A la fin de chaque mois, les médecins participants retournaient à la Cire par fax, courrier ou courrier électronique une fiche de signalement indiquant s'ils avaient ou non diagnostiqué un ou plusieurs nouveaux cas de maladie de Lyme dans le mois. Si des cas avaient été diagnostiqués, la fiche de signalement était accompagnée des questionnaires remplis pour les nouveaux cas.

5.1.2.3. Données de laboratoire

Dans le but d'obtenir des résultats biologiques homogènes durant toute la durée de la surveillance, les sérums analysés ont été re-testés dans un seul laboratoire et avec un seul type de test. Pour cela, une procédure particulière a été mise en place auprès des médecins prescripteurs et des laboratoires.

Lorsqu'un médecin participant au système de surveillance prescrivait une sérologie, le médecin joignait à sa prescription une fiche de liaison pour le laboratoire d'analyse et de biologie médicale lui signalant que le patient était susceptible d'être inclus dans l'étude et qu'il importait donc que le sérum du patient soit conservé. Le patient remettait cette fiche au laboratoire en même temps que sa prescription.

Après avoir réalisé l'analyse sérologique, les laboratoires d'analyse et de biologie médicale conservaient congelés les sérums des patients concernés par l'étude dans des tubes et des boîtes de stockage fournis à cet effet. Un échantillon de 500 µl de chaque sérum pour chaque patient, qu'il soit positif ou négatif, a ainsi été conservé dans le cadre de l'étude. A quatre reprises, le laboratoire adressait la boîte de stockage des sérums à l'Institut de bactériologie de Strasbourg pour analyse complémentaire. Les sérologies complémentaires ont été réalisées avec le kit Elisa IgG de Gull-Meridian® et le kit Elisa IgM de Behring®, kits recherchant les antigènes totaux. Le premier est un mélange de *Borrelia afzelii* (souche VS 461) et de *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (souche IRS). Le deuxième est fabriqué à partir de *Borrelia afzelii* (souche Pko).

La spécificité pour le test Gull-Meridian® est de 95 % en IgG et pour le test Behring® de 94 % en IgM.

La sensibilité pour le test Gull-Meridian® est de 95 % en IgG pour les neuroborrélioses (sensibilité de 100 % pour les acrodermatites atrophiantes et les arthrites) et, pour le test Behring® de 33 % en IgM pour les érythèmes migrants.

5.1.2.4. Modalités de relance et rétro-information

Le système de surveillance établi était un système actif, reposant sur le signalement volontaire mensuel des cas pendant 24 mois. Un courrier systématique a été adressé par fax ou par e-mail au début de chaque mois pour rappeler aux médecins la procédure. Une relance par téléphone a été effectuée par la Cire dès lors qu'aucune fiche mensuelle de signalement n'était parvenue au bout de deux mois.

Il était prévu d'adresser tous les 4 mois un bulletin de rétro-information aux participants du réseau. Cinq numéros de ce bulletin ont ainsi été diffusés, présentant des résultats sur l'analyse des données du réseau couplés à des informations plus générales sur la pathologie.

5.1.3. Saisie, validation et analyse descriptive des données

Les questionnaires envoyés chaque mois par les médecins participant au réseau de surveillance ont été validés dès leur réception. Ils ont ensuite été saisis et analysés sur le logiciel Epi-info, version 6. Une analyse de la participation des médecins a été faite à partir du retour mensuel de la fiche de signalement. Une analyse descriptive des cas selon les critères de temps, lieu et personne a été effectuée.

Les représentations cartographiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Arcview, version 8.1.

5.1.4. Calcul de l'incidence

L'estimation de l'incidence a été réalisée par extrapolation des cas signalés par les médecins participant au réseau de surveillance à l'ensemble des médecins alsaciens en considérant les taux de participation au réseau.

Dans la mesure où les médecins du réseau ne constituaient pas un échantillon représentatif de l'ensemble des médecins exerçant dans la région, puisque leur participation reposait sur le volontariat, le taux d'incidence régionale ne pouvait pas être obtenu par simple extrapolation. Cependant afin de disposer d'un ordre de grandeur, une estimation de l'incidence a donc été calculée à partir de deux scénarios prenant en compte les facteurs influençant vraisemblablement les conditions de diagnostic de la maladie de Lyme dans la région. L'incidence régionale a été estimée dans l'intervalle entre les valeurs calculées à partir des deux scénarios (cf 5.1.4.4).

Les calculs ont été appliqués aux seuls cas certains signalés par les médecins du réseau.

Les calculs ont été effectués séparément pour les médecins généralistes et pour les médecins spécialistes, compte tenu des spécificités propres de ces deux catégories, portant sur la participation, la répartition géographique, et l'activité diagnostique spécifique vis à vis de la maladie de Lyme. Les effectifs obtenus ont ensuite été additionnés.

Pour le calcul de l'incidence ont été pris en compte le mode d'exercice des médecins, leur répartition géographique et leur type d'activité.

5.1.4.1. Mode d'exercice des médecins généralistes

La majorité des médecins généralistes a un mode d'exercice libéral. Cependant, 15 % d'entre eux exercent leur activité principale en milieu hospitalier, soit 362 en Alsace. Parmi ceux-ci, 17 ont accepté de participer au réseau de surveillance et ont déclaré des cas de maladie de Lyme (16 sur les deux ans).

Deux hypothèses ont été élaborées sur le mode d'exercice des médecins généralistes.

- La première a estimé que l'activité des médecins généralistes hospitaliers participant au réseau leur était spécifique, en ce qui concernait le diagnostic de la maladie de Lyme, et différente de celle des médecins généralistes libéraux. En effet, seuls 5 % (17 sur 362 médecins généralistes hospitaliers) d'entre eux participaient au réseau de surveillance alors que la participation pour les médecins généralistes libéraux était de 14 % (286 sur 2 022 médecins généralistes hospitaliers). Ceci pouvait laisser penser qu'une faible part de généralistes hospitaliers, par rapport aux médecins libéraux, avait une activité qui les amenait à diagnostiquer des maladies de Lyme. On pouvait faire l'hypothèse que les médecins généralistes hospitaliers qui participaient au réseau étaient des médecins ayant un intérêt particulier pour la maladie de Lyme parce qu'ils étaient affectés dans des services à orientation spécifique, alors que la majorité d'entre eux exerçait dans les services d'urgence. Par ailleurs, les résultats du signalement après deux années de surveillance montraient que les généralistes hospitaliers avaient diagnostiqué moins de maladie de Lyme que leurs confrères libéraux (1 contre 2) et que dans ce cas, la manifestation de la maladie était plutôt secondaire ou tertiaire alors que pour les médecins généralistes libéraux, la manifestation de la maladie était le plus souvent un érythème migrant.

Dans cette hypothèse, les seuls cas signalés (N_H) par les généralistes hospitaliers du réseau ont été pris en compte, sans extrapolation à l'ensemble des médecins généralistes hospitaliers. Ils ont été rajoutés à l'extrapolation du nombre de cas diagnostiqués par les médecins généralistes libéraux (N_L), obtenue en divisant le nombre de cas signalés par les médecins généralistes libéraux par le taux de participation des généralistes libéraux (N_L/P_L). Le résultat a contribué à l'estimation basse de l'incidence.

- La deuxième hypothèse considérait que les médecins généralistes hospitaliers avaient une activité diagnostique pour la maladie de Lyme comparable à celle de l'ensemble des médecins généralistes. Le nombre de cas estimés pour la totalité des généralistes alsaciens résultait alors d'une extrapolation des cas des généralistes hospitaliers et des généralistes libéraux du réseau, obtenue en divisant le nombre de cas de tous les généralistes par le taux de participation globale ($(N_L + N_H)/P_G$). Ce calcul a contribué à l'estimation haute de l'incidence.

5.1.4.2. Prise en compte de la répartition géographique des médecins du réseau

Les médecins généralistes

Les médecins généralistes volontaires du réseau couvraient la presque totalité des cantons de la région. Seuls 3 cantons sur 35 dans le Bas-Rhin et 2 sur 29 dans le Haut-Rhin ne comptaient aucun médecin participant à l'étude. Ces cantons figuraient parmi les plus petits de la région avec moins de 15 médecins généralistes installés. Deux modalités de calcul ont été appliquées.

La première a estimé le nombre total de cas diagnostiqués par les médecins généralistes à partir du nombre de cas signalés canton par canton et rapporté au taux de participation des médecins par canton ($\Sigma_C N/P_C$), la deuxième, à partir du nombre total de cas signalés par les généralistes du réseau rapporté au taux de participation globale ($\Sigma_R N/P_G$).

Le calcul canton par canton a été réalisé en supposant que l'incidence de la maladie de Lyme pouvait être différente d'un canton à l'autre du fait de l'existence de zones géographiques à risque plus favorables aux morsures de tiques. L'estimation canton par canton du nombre total de cas signalés par les médecins généralistes a contribué à l'élaboration de la valeur basse de la fourchette d'incidence puisque cette hypothèse n'attribuait aucun cas de maladie dans les cantons où aucun médecin ne participait au réseau et dans les cantons où des médecins participaient mais n'avaient signalé aucun cas, soit 9 cantons au total.

Les médecins spécialistes

L'échelon cantonal n'était pas un niveau pertinent pour étudier la représentativité géographique des médecins spécialistes. En effet, 28 cantons en Alsace étaient dépourvus de spécialistes exerçant dans les spécialités retenues pour la surveillance de la maladie de Lyme. Et 16 cantons, pour lesquels le nombre de spécialistes installés était faible, ne comptaient aucun médecin spécialiste participant au réseau. Considérant que la zone d'attractivité des médecins spécialistes pour le diagnostic de la maladie de Lyme pouvait dépasser le canton, et dans l'hypothèse d'une incidence contrastée entre les deux départements, un premier calcul du nombre total de cas diagnostiqués par les médecins spécialistes a été effectué en additionnant les nombres de cas estimés dans chaque département à partir des cas signalés par les spécialistes du département ($\Sigma_{67} N_S/P_{S67} + \Sigma_{68} N_S/P_{S68}$). Cette modalité de calcul est entrée dans l'estimation basse de l'incidence. L'estimation à partir des cas signalés globalement sur la région a contribué au calcul de la valeur haute de l'incidence ($\Sigma_R N_S/P_S$).

5.1.4.3. Caractéristiques des médecins spécialistes

Chez les médecins spécialistes, le type d'activité devait être pris en compte, dans la mesure où l'activité diagnostique vis à vis de la maladie de Lyme entre un cardiologue, un dermatologue ou un pédiatre était complètement différente. L'estimation du nombre de cas de maladie de Lyme diagnostiqués par les médecins spécialistes a donc été calculée spécialité par spécialité.

Il n'a pas été tenu compte du mode d'exercice principal des spécialistes, considérant qu'un spécialiste exerçant en libéral et un spécialiste exerçant en milieu hospitalier avaient les mêmes profils d'activité par rapport au diagnostic de la maladie de Lyme.

5.1.4.4. Calcul du taux d'incidence régionale

Au total, le calcul du taux d'incidence a été fait selon deux scénarios :

- la valeur la plus faible ($\Sigma_C N_L / P_L + N_H + \Sigma_{67} N_S / P_{S67} + \Sigma_{68} N_S / P_{S68}$) correspondait au scénario suivant :
 - estimation du nombre total de nouveaux cas diagnostiqués à partir des cas signalés par canton pour les généralistes et par département pour les spécialistes ;
 - activité des généralistes hospitaliers différente de celle des généralistes dans leur ensemble (pas d'extrapolation des cas signalés par les généralistes hospitaliers du réseau) ;
- la valeur la plus forte ($(\Sigma_R N_L + N_H) / P_G + \Sigma_R N_S / P_S$) était obtenue par :
 - extrapolation du nombre total de nouveaux cas diagnostiqués à partir des cas signalés par les médecins généralistes et les médecins spécialistes du réseau globalement sur l'Alsace ;
 - l'hypothèse d'une activité équivalente pour le diagnostic de la maladie de Lyme parmi l'ensemble des médecins généralistes, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux.

5.1.4.5. Calcul du taux d'incidence par canton

La distribution géographique de l'incidence par canton a été estimée à partir des cas certains signalés par les médecins généralistes. Elle repose sur l'hypothèse que l'échelle cantonale représente globalement la zone d'attractivité d'un cabinet de médecin généraliste et que le canton de diagnostic de la maladie correspond au canton d'exposition du cas. D'après la couverture géographique du réseau de surveillance lors de sa mise en place, seuls 5 cantons sur les 64 cantons de l'Alsace ne comprenaient aucun médecin généraliste volontaire. Le résultat de la surveillance au bout de 24 mois faisait état de 9 cantons pour lesquels aucun cas de maladie de Lyme n'avait été recensé, soit par absence de médecin participant soit par absence de cas signalé.

5.2. Résultats

5.2.1. Participation des médecins au réseau

Le réseau a été constitué de médecins volontaires, généralistes et spécialistes, exerçant en libéral ou à l'hôpital, ayant répondu favorablement au courrier de sollicitation pour participer pendant deux ans à la surveillance de la maladie. Sur les 3 328 médecins sollicités, 419 ont accepté, dont 303 généralistes et 116 spécialistes, soit 12,6 % de l'ensemble.

La représentativité des médecins au réseau a été étudiée par rapport à leur spécialité d'exercice et leur lieu géographique d'exercice.

La participation par spécialité était de 19 % pour l'ensemble des spécialités, et variait de 5 % pour la cardiologie à environ 30 % pour la dermatologie, la neurologie et la rhumatologie. Les pédiatres et les spécialistes de médecine interne ont participé pour 17 et 21 % d'entre eux.

La participation des médecins généralistes était de 11 %.

La répartition géographique des médecins selon leur lieu d'exercice montrait une répartition relativement homogène sur la région. En ce qui concernait les généralistes, 3 cantons sur 35 dans le Bas-Rhin et 2 cantons sur 29 dans le Haut-Rhin n'étaient pas représentés dans le réseau. Pour les spécialités, la représentativité à l'échelle cantonale était moins pertinente car aucun médecin spécialiste n'exerçait dans près de la moitié des cantons. Dans les cantons où le nombre de spécialistes était relativement important, la participation était généralement satisfaisante, de 16 à 24 %.

A l'échelle départementale, la participation des médecins spécialistes était meilleure dans le Haut-Rhin (22 %) que dans le Bas-Rhin (16 %).

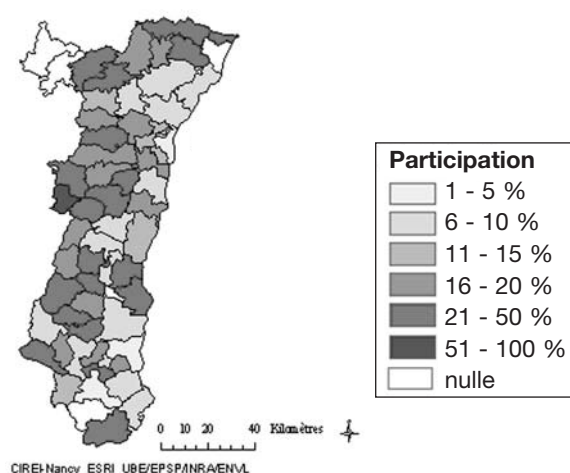
La fiche de signalement mensuelle a permis d'observer au cours du temps une baisse progressive et régulière de la participation (tableau 1). Le taux de participation pour les généralistes est ainsi passé de 11,6 % la première année à 10,6 % la deuxième année, et pour les spécialistes de 17 % à 15 %.

Tableau 1. Nombre de médecins participants. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Mars 2001	Mars 2002	Février 2003
Généralistes	292	266	234
Spécialistes	107	99	90

La figure 1 représente la distribution par canton du pourcentage maximal de participation observé entre le mois de mars 2001 et février 2003 pour les médecins généralistes [15].

Figure 1. Pourcentage maximal de participation des médecins généralistes par canton. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



5.2.2. Distribution des cas

Au cours de ces deux années, les médecins participant au réseau de surveillance ont signalé 1496 nouveaux cas de maladie de Lyme.

Cent trente et un signalements qui ne correspondaient pas aux critères de définition de cas ont été exclus de l'analyse. Les exclusions se répartissent de la façon suivante :

- signes cliniques n'entrant pas dans la définition de cas : 49 (38 %) ;
- date de diagnostic incompatible, soit cas de maladie de Lyme dont le diagnostic était antérieur à la date de la mise en place du réseau de surveillance, ou cas ancien de maladie de Lyme revu pour sérologie sans nouvelle mise sous traitement : 26 (20 %) ;
- sérologie positive isolée sans symptomatologie : 22 (17 %) ;
- piqûre de tique isolée sans symptomatologie : 16 (12 %) ;
- formes secondaires ou tertiaires avec sérologie négative : 11 (8 %) ;
- formes secondaires ou tertiaires sans prescription de sérologie : 7 (5 %).

L'analyse a donc porté sur 1 365 nouveaux cas de maladie de Lyme, 745 signalés au cours de la première année et 620 au cours de la deuxième année de surveillance.

Sur l'ensemble des cas signalés, 992 étaient classés en cas certains (73 %) et 373 en cas possibles (27 %). Les érythèmes migrants étaient dans leur grande majorité considérés comme certains (96 %) alors que les formes secondaires ou tertiaires de la maladie étaient considérées comme cas certains pour 29 % d'entre elles (tableau 2).

Tableau 2. Distribution des manifestations de la maladie de Lyme selon le type de cas. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Cas certain	Cas possible	Total
EM	856	35	891
Manif II ou III sans EM	136	338	474
Total	992	373	1 365

La plupart des cas présentait un seul type de manifestation typique de la maladie (86 %) au moment du diagnostic, le plus souvent un EM (68 % des cas avec un seul type de manifestation). Cent soixante douze cas ont présenté deux types de manifestations et 15 cas ont présenté trois types de manifestations (tableau 3).

Tableau 3. Distribution des cas de maladie de Lyme selon le nombre et le type de manifestations cliniques. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	1 type de manifestation	2 types de manifestations	3 types de manifestations
Présence d'EM	809	13 EM + neuro 57 EM + artic. 1 EM + cut.	9 EM + art. + neuro. 1 EM + art. + cut. 1 EM + art. + cut. + neuro.
Présence d'une manifestation II ou III sans EM	189 artic.* 164 neuro.** 14 cut.*** 2 card.****	87 artic. + neuros. 11 artic. + cut. 2 cut. + neuro. 1 card. + neuro.	2 cut. + neuro. + artic. 2 card + artic. + neuro.
Total	1 178	172	15

*artic. : manifestations articulaires (arthralgie et/ou arthrite)

**neuro. : manifestations neurologiques (centrale et/ou périphérique et/ou méningée)

***cut. : manifestations cutanées secondaires (lymphocytome cutané bénin et/ou acrodermatite chronique atrophiante)

****card. : manifestations cardiaques

5.3. Analyse descriptive des cas

5.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et spatio-temporelles

5.3.1.1. Sexe

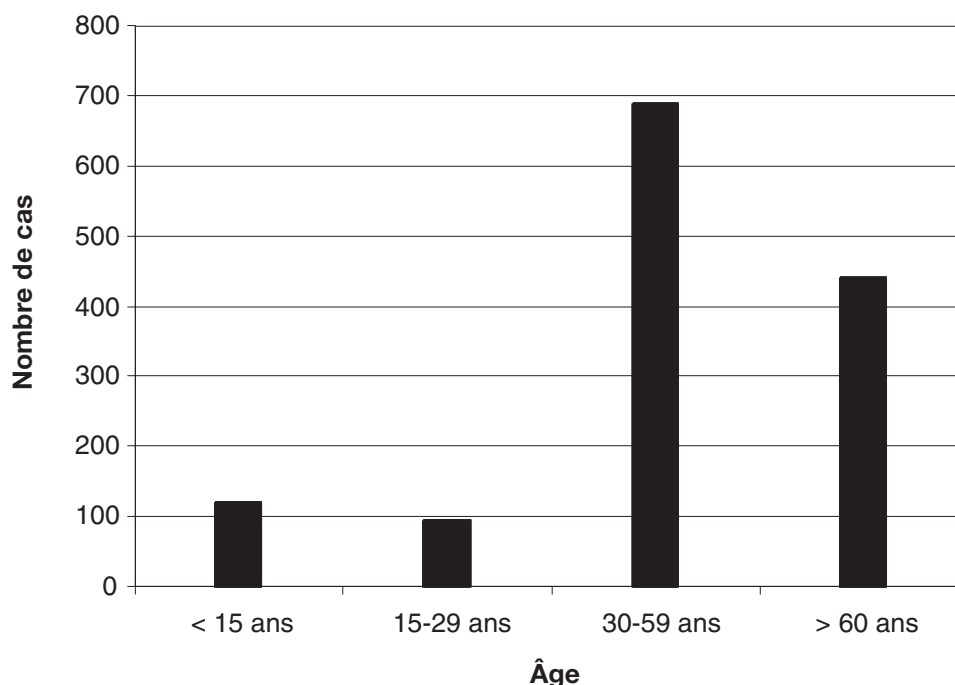
Sept cent quatre (52 %) cas étaient des hommes.

5.3.1.2. Âge

L'âge moyen était de 49 ans, allant de moins de 2 ans à 101 ans.

La classe d'âge la plus représentée était celle des 30-59 ans qui comptait la moitié des cas (figure 2).

Figure 2. Distribution des cas par classe d'âge. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



5.3.1.3. Catégorie professionnelle

Les activités professionnelles des patients ont été regroupées en grands secteurs : administration, agriculture et forêt, commerce, industrie et artisanat, enseignement, secteur sanitaire et social (tableau 4).

La part des retraités était la plus importante avec 30 % de l'ensemble des cas.

Les cas exerçant une profession en rapport avec l'agriculture ou la forêt ne représentaient que 5 % de l'ensemble des cas et 12 % des cas appartenant à la population active. La catégorie socioprofessionnelle la plus représentée regroupait les professions de l'industrie et artisanat, avec 182 cas, soit 13 % de l'ensemble des cas et 30 % des cas ayant une activité professionnelle.

Tableau 4. Répartition des cas par secteur d'activité. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Nombre de cas	%
Retraités	392	30
Industrie et artisanat	182	13
Scolaires et étudiants	146	11
Commerce	112	8
Sans profession	109	8
Administration	100	7
Inconnu	87	6
Sanitaire et social	79	6
Agriculture et forêt	71	5
Enseignement	55	4
Autres	32	2
Total	1 365	

5.3.1.4. Département de domicile

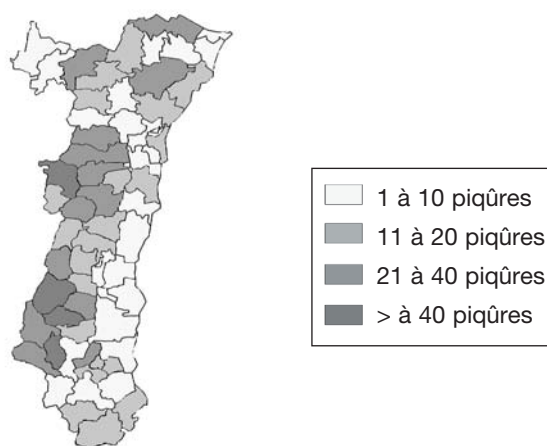
Les patients domiciliés dans le Bas-Rhin (49 %) étaient plus nombreux que dans le Haut-Rhin (47 %). Parmi les 58 patients ne résidant pas en Alsace, 19 habitaient en Moselle, département limitrophe du Bas-Rhin.

5.3.1.5. Répartition géographique des cas selon le lieu de la morsure de tique

Soixante et onze pour cent de l'ensemble des cas se souvenaient avoir été piqués par une tique. Quand la maladie se manifestait sous forme d'érythème migrant, le souvenir d'une piqûre de tique existait chez 678 cas (76 %). Dans le cas des manifestations plus tardives de la maladie, le souvenir d'une piqûre concernait 294 cas (62 %).

Le lieu géographique de l'éventuelle piqûre de tique était connu pour près de 1 100 cas. La distribution des lieux de piqûre par canton montre que les cantons de Guebwiller, Munster, Thann, dans le Haut-Rhin étaient les cantons les plus fréquemment cités par les patients (soit 76, 61 et 48 cas). Dans le Bas-Rhin, les cantons de Schirmeck, Lapoutroie et Wissembourg ont concerné respectivement 44, 40 et 31 patients (figure 3). Au total, 17 % des patients ayant le souvenir d'avoir été piqué par une tique en Alsace l'ont été dans les trois cantons de Guebwiller, Munster et Thann.

Figure 3. Répartition cantonale des cas de maladie de Lyme selon le lieu de piqûre de tique. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

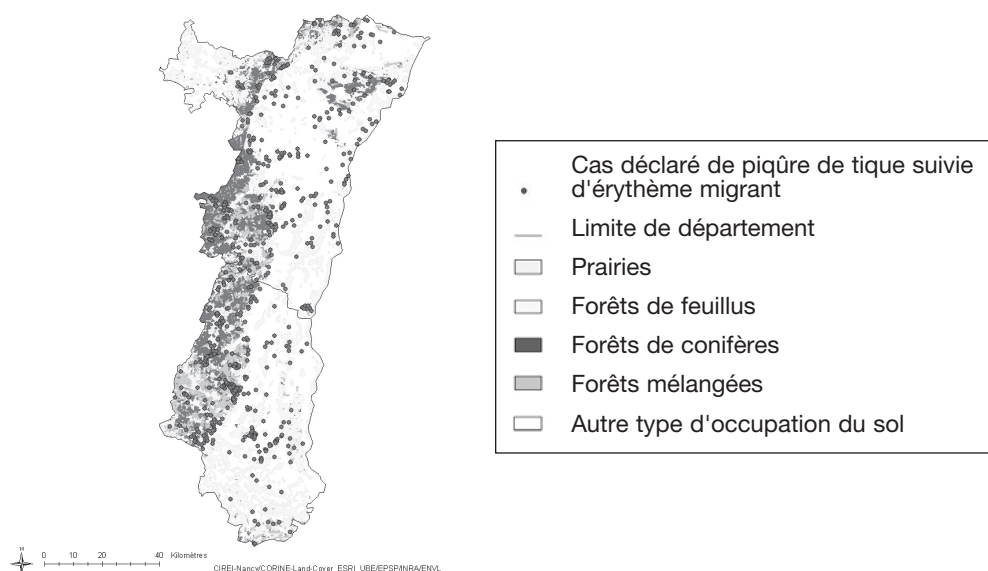


Globalement, une diminution du nombre de cas déclarés a été constatée entre 2001 (746 cas déclarés) et 2002 (619 cas déclarés). La plupart du temps, les cas de piqûre étaient rapportés dans des zones proches d'une année à l'autre, sauf pour quelques sites où des cas n'ont été déclarés que sur l'une ou l'autre année de l'étude.

Les données sur le lieu de piqûre étaient variables selon les patients et probablement selon le médecin déclarant. Elles correspondaient selon le cas à des noms de villes, de villages ou de forêts, et parfois à une vallée, un col ou un sommet.

Une représentation ponctuelle des lieux de piqûre des cas d'EM déclarés (de mars 2001 à décembre 2002) a été réalisée en parallèle avec la végétation [15]. L'ensemble est réparti sur tout le territoire alsacien avec une concentration plus marquée dans la partie ouest, le long de la forêt vosgienne et à proximité des agglomérations de Mulhouse, Colmar et Strasbourg (figure 4).

Figure 4. Distribution ponctuelle des érythèmes migrants déclarés par les généralistes et distribution de la couverture végétale (forêts et prairies) d'après CORINE Land Cover. Lyme, Alsace, mars 2001 à décembre 2002

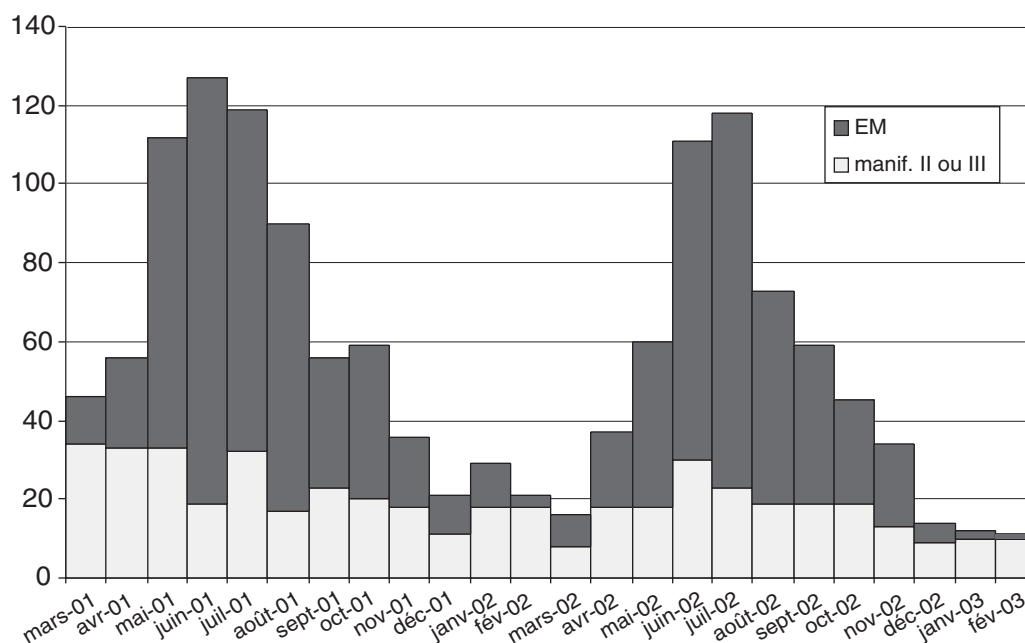


5.3.1.6. Distribution mensuelle des cas

L'évolution saisonnière des cas rapportés selon la date du diagnostic apparaît sur la figure 5.

Les mois de mai, juin, juillet et août étaient les mois où ont été le plus souvent diagnostiquées des maladies de Lyme, et principalement sous la forme d'érythème migrant (EM). Au cours des mois d'automne et d'hiver, le nombre de maladie de Lyme diminuait fortement du fait de la diminution des EM. Cette répartition au cours de l'année a reflété la saisonnalité des morsures de tiques et l'incubation courte de cette forme clinique. Les autres formes, secondaires ou tertiaires, de la maladie ont été signalées tout au long de l'année. Ces formes étaient plus nombreuses que les EM au cours des mois d'automne et d'hiver. L'absence de saisonnalité pour le diagnostic de ces formes reflète une incubation prolongée et variable. Cela est renforcé par la difficulté que rencontre le médecin à identifier la date de début des signes.

Figure 5. Distribution mensuelle des cas. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



5.3.2. Caractéristiques cliniques de la maladie

5.3.2.1. Les formes cliniques

Les érythèmes migrants

Huit cent quatre vingt onze personnes ont présenté un érythème migrant (EM), soit 65,5 % de l'ensemble des maladies de Lyme signalées. La presque totalité des EM a été considérée comme des cas certains de maladie de Lyme (96 %). L'EM a été la seule manifestation clinique de la maladie pour 90 % des cas. Quatre vingt deux EM ont été accompagnés de manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie de Lyme (tableau 1), dont 49 cas avec des arthralgies, 8 cas avec une arthrite, 3 cas avec un lymphocytome cutané bénin, 7 cas avec une atteinte nerveuse périphérique, 5 cas avec une atteinte méningée et 2 cas avec une atteinte nerveuse centrale.

Chez les enfants de moins de 15 ans (121 cas), la part des EM représentait 81 % des cas. Cinq enfants avec un EM présentaient aussi une manifestation de type secondaire ou tertiaire de la maladie, articulaire (3 cas) et neurologique (2 cas).

Les manifestations secondaires ou tertiaires

Quatre cent soixante quatorze cas sous forme de manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie (sans EM) ont été déclarés au cours des deux années de surveillance, ce qui représente 34,7 % de la totalité des cas signalés. Trois cent trente huit cas (71 %) étaient considérés comme des cas possibles et seuls 136 (29 %) étaient des cas certains.

La notion d'antécédent d'érythème migrant était retrouvée pour 82 cas (15 %).

Par ordre de fréquence, les manifestations secondaires ou tertiaires étaient de type articulaire (291), neurologique (258), cutané (29) et cardiaque (5) (tableau 5).

Les manifestations articulaires représentaient 61 % des manifestations secondaires ou tertiaires. On comptait 25 arthrites, 220 arthralgies et 46 arthrites avec arthralgies.

Les manifestations neurologiques représentaient 54 % des manifestations secondaires ou tertiaires. Les localisations neurologiques étaient méningées (24 cas), nerveuses périphériques (216 cas), nerveuses centrales (45 cas).

Les manifestations cutanées tardives étaient peu nombreuses, 29 cas dont 13 lymphocytomes cutanés bénins (LCB) et 16 acrodermatites chroniques atrophiantes (ACA). Ces formes cutanées tardives de la maladie représentaient 6 % des manifestations secondaires ou tertiaires.

Les atteintes cardiaques étaient très rares, avec 5 cas recensés au cours des deux années de surveillance.

Tableau 5. Distribution des types de manifestations secondaires ou tertiaires sans EM. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Nombre de manifestations II ou III (%)	Dont le nombre de cas certains (%)
Articulaire	291 (21)	86 (9)
Neurologique	258 (19)	65 (6,5)
Cutané	29 (2)	25 (2,5)
Cardiaque	5 (0,4)	5 (0,5)
Nb total de cas signalés (avec ou sans manifestation II ou III)	1 365	992

Chez les enfants de moins de 15 ans, 28 (sur 121) ont présenté une maladie de Lyme sous forme secondaire ou tertiaire, articulaire dans 9 cas (2 arthrites, 6 arthralgies isolées, 1 arthrite et arthralgie), neurologique dans 15 cas (7 atteintes nerveuses périphériques, 1 méningée, 2 méningées et nerveuses centrales, 3 nerveuses centrales et périphériques, 2 méningées et nerveuses périphériques). Un lymphocytome cutané bénin a été rapporté chez un enfant.

Les signes cliniques d'accompagnement

Cent quatre vingt dix huit patients ont présenté des signes cliniques d'accompagnement (14,5 %), plus souvent parmi ceux ayant eu des manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie (27 %) que parmi les cas ayant présenté un érythème migrant (8 %). Des signes généraux, tels que fatigue, céphalées, myalgies, lombalgies, fièvre, étaient le plus souvent décrits. L'asthénie, parfois intense a été notée chez 110 patients.

5.3.2.2. Délais d'apparition des symptômes

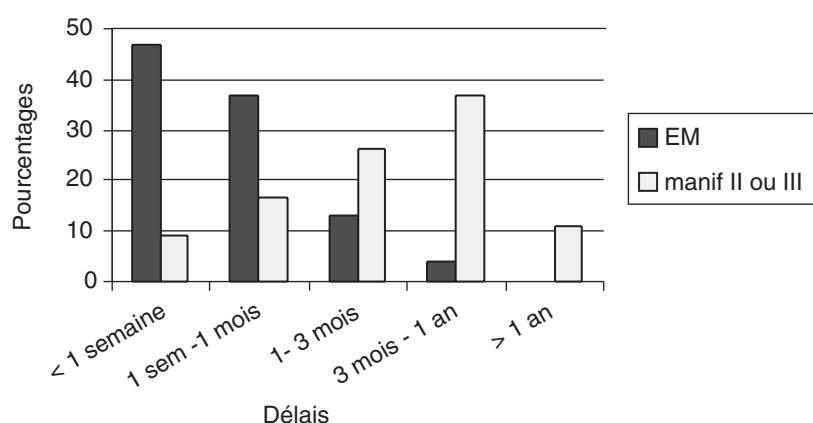
Une information plus ou moins précise sur la date de morsure supposée responsable des symptômes était disponible pour 730 des 1 365 cas (70 % dans le cas des EM et 23 % dans le cas des manifestations secondaires ou tertiaires).

Pour les EM, le délai entre la date de morsure et l'apparition des premiers symptômes était de moins d'une semaine dans 47 % des cas et d'une semaine à un mois dans 37 % des cas. Deux pour cent des EM (15) étaient apparus au-delà de trois mois après la morsure de tique.

Pour les manifestations secondaires ou tertiaires, ce délai était généralement plus long : 9% des cas étaient cependant apparus dans la semaine qui suivait la morsure de tique, 16 % dans le mois, 27 % 1 à 3 mois après, et 37 % soit la majeure partie entre 3 mois et 1 an après (figure 6).

Le délai médian entre la piqûre et l'apparition d'un érythème migrant était de 9 jours, et de 150 jours pour les manifestations secondaires ou tertiaires.

Figure 6. Délais d'apparition des symptômes. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

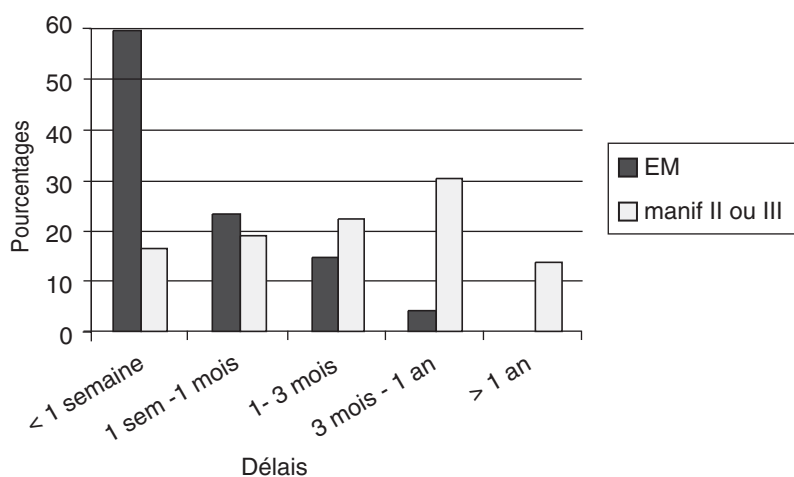


5.3.2.3. Délais entre l'apparition des signes et le diagnostic

La figure 7 représente les intervalles de temps entre le début des signes et le diagnostic de la maladie selon le stade de la manifestation.

Le délai médian était de 8 jours pour le diagnostic d'EM, et de 61 jours pour les manifestations secondaires ou tertiaires.

Figure 7. Délais entre les premiers symptômes et le diagnostic. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



5.3.3. Caractéristiques biologiques de la maladie

5.3.3.1. Sérologies sanguines

Une analyse sérologique a été effectuée dans 914 cas quelque soit la symptomatologie en cause. Les résultats étaient positifs dans 75 % des cas, négatifs pour 17 % et douteux pour 5 %.

Le type de test utilisé par les laboratoires d'analyse de biologie médicale était connu pour 477 cas (52 %). Dans plus de la moitié des cas (51 %), le test Dade Behring® a été utilisé, suivi du test Biomérieux Vidas® (23 %). Les autres kits disponibles sur le marché étaient très peu mentionnés (moins de 5 % pour chaque type).

Erythèmes migrants

Un test Elisa a été effectué dans la moitié des cas d'EM recensés (452), avec un résultat positif pour 242 cas (53 %), négatif pour 155 cas (34 %), et douteux pour 37 cas (8 %) (tableau 6).

Dans les cas où un Western Blot (WB) a été réalisé conjointement avec un Elisa (n=157), les résultats étaient concordants dans 73 % des cas.

Manifestations secondaires ou tertiaires

Toutes les formes secondaires ou tertiaires de la maladie ont fait l'objet d'une analyse sérologique en Elisa et/ou en WB. Le résultat en Elisa était positif pour 96 % des cas, douteux pour 2 %, négatif pour 0,6 % et inconnu pour 1,5 % (tableau 6).

Les résultats entre Elisa et WB étaient concordants dans 90 % des cas. Les résultats discordants se répartissaient en 5 Elisa positifs et WB négatifs, 19 Elisa positifs et WB douteux, 3 Elisa négatifs et WB positifs, 5 Elisa douteux et WB positifs.

Tableau 6. Résultats Elisa selon le stade de la maladie. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

Résultat Elisa	EM n (%)	Manif II ou III n (%)	Total n (%)
Positif	242 (53)	443 (96)	685 (75)
Négatif	155 (34)	3 (0,6)	158 (17)
Douteux	37 (8)	9 (2)	46 (5)
Inconnu	18 (4)	7 (1,5)	25 (3)
Total	452	462	914

5.3.3.2. Analyses complémentaires réalisées par l'Institut de bactériologie de Strasbourg

Deux cent seize sérums de patients inclus dans l'étude ont été analysés en seconde intention par l'Institut de bactériologie de Strasbourg (IBS). Le nombre de sérums analysés par l'IBS était de 136 la première année, et de 80 la deuxième année.

L'IBS a analysé 35 sérums dont le premier résultat effectué par le laboratoire initial n'était pas connu. Pour les autres, le pourcentage de résultats concordants entre les premiers et deuxièmes résultats Elisa était de 80 % (144/181).

Les résultats discordants concernaient 37 sérums (tableau 7).

Tableau 7. Correspondances entre deux tests Elisa. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

1 ^{er} Elisa	Elisa IBS			Total
	Positif	Négatif	Douteux	
Positif	115	14	5	134
Négatif	7	25	5	37
Douteux	3	3	4	10
Total	125	42	14	181

Il n'a pas été possible de vérifier si les discordances variaient selon le type de test Elisa utilisé par les laboratoires, en raison de l'insuffisance de renseignements sur cette variable.

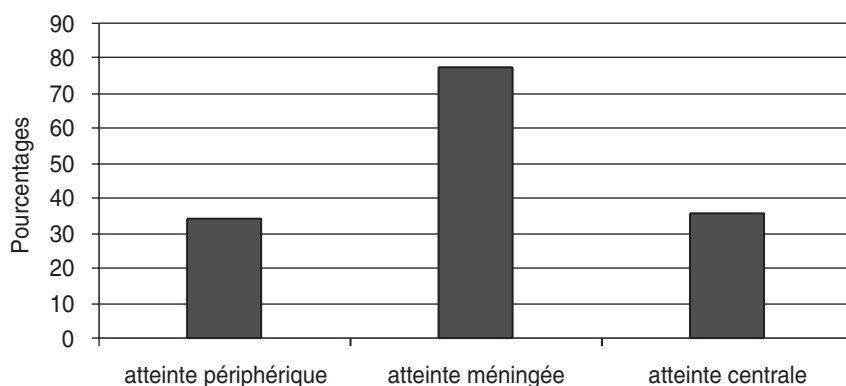
Le plus souvent, les cas présentaient un EM, et dans ce cas, la clinique ne nécessite pas de confirmation biologique. Les discordances entre les deux tests Elisa n'ont pas eu de conséquence sur l'inclusion des cas.

5.3.3.3. Analyse du LCR dans les neuroborrélioses

Une analyse du LCR a été réalisée pour 106 cas de formes neurologiques de la maladie (38 %) en présence ou non d'EM.

Les résultats de la cytologie étaient connus pour 99 cas. Une lymphocytose était retrouvée dans 40 % des cas (40/99). La présence d'une lymphocytose dans le LCR était plus fréquente dans les atteintes méningées (14/16 atteintes méningées) que dans les atteintes radiculaires (24/69 atteintes radiculaires) ou les atteintes nerveuses centrales (9/25 atteintes nerveuses centrales) (figure 8).

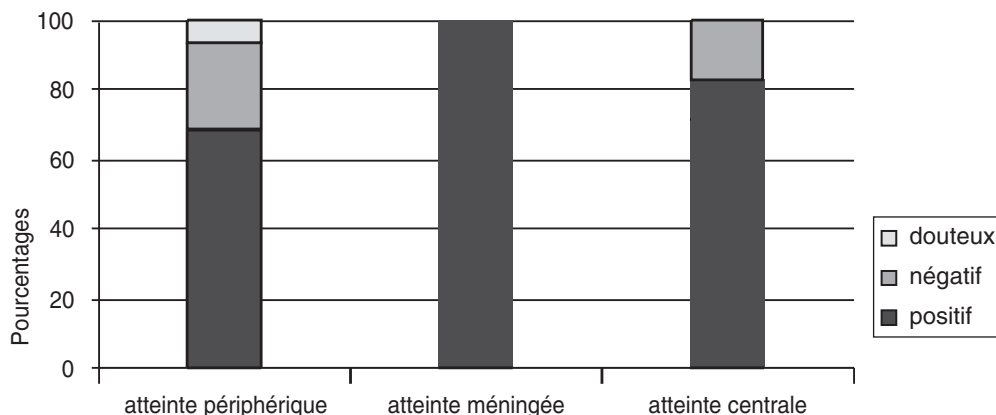
Figure 8. Présence de lymphocytose dans le LCR selon la localisation de la neuroborréliose. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



Le dosage des anticorps dans le LCR était positif dans 91 % des cas (62/68).

La recherche des anticorps dans le LCR était variable selon la localisation neurologique de la maladie : positif dans tous les cas pour les formes méningées, dans 87 % des atteintes périphériques (42 sur 48 résultats connus) et dans 84 % des cas pour les atteintes nerveuses centrales (16 sur 19 résultats connus) (figure 9).

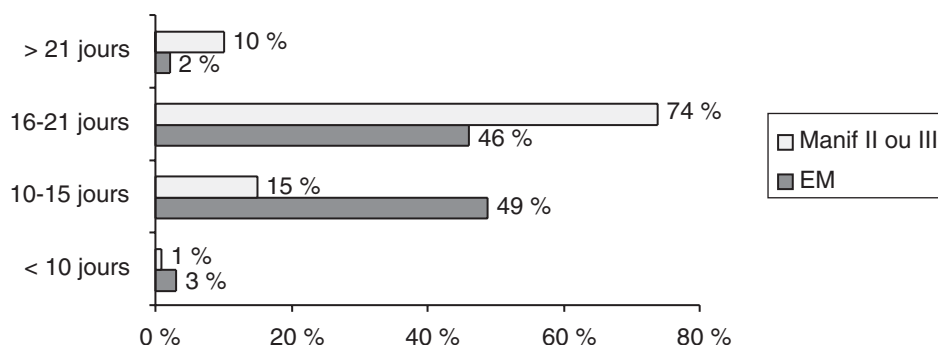
Figure 9. Résultats Elisa dans le LCR selon la localisation de la neuroborréliose. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003



5.3.4. Modalités thérapeutiques de la maladie

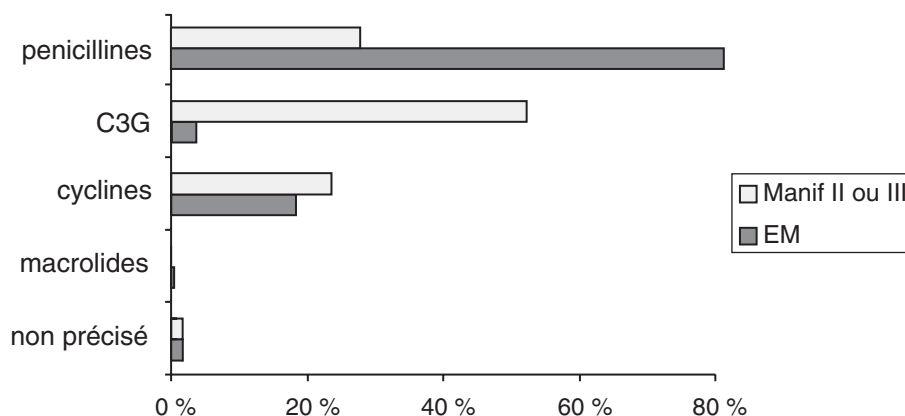
Quatre vingt dix huit pour cent des patients (1 335 cas) ont bénéficié d'un traitement antibiotique. Trente patients n'ont pas reçu de traitement. Parmi les cas certains, les 22 cas n'ayant pas eu de traitement antibiotique avaient présenté un érythème migrant.

La durée moyenne du traitement était de 17 jours pour l'ensemble des cas, de 16 jours pour les érythèmes migrants et de 19 jours pour les manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie (figure 10).

Figure 10. Durée du traitement selon le stade de la maladie. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

Les érythèmes migrants étaient traités essentiellement par des pénicillines (658 cas soit 76 %). Les cyclines étaient employées pour 150 EM (17 %).

Dans les manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie, on retrouvait l'emploi prépondérant des céphalosporines de troisième génération (C3G) pour 229 cas (49 %). Les pénicillines étaient la classe thérapeutique la plus utilisée après les C3G (figure 11).

Figure 11. Répartition des cas de maladie de Lyme selon la classe d'antibiotiques prescrite. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

Chez les enfants de moins de 15 ans, le recours aux antibiotiques de la classe des pénicillines était prédominant (83 % des cas), l'utilisation des céphalosporines de troisième génération a concerné 14 enfants (12 %).

5.3.5. Répartition des cas par spécialité médicale

La répartition des 1 365 cas signalés par les médecins du réseau selon la spécialité médicale était la suivante : 938 par les médecins généralistes (69 %) et 427 cas signalés par les spécialistes (31 %).

Les médecins généralistes libéraux ont diagnostiqué en moyenne 1,83 cas par an, les médecins généralistes à exercice hospitalier principal moins de 1 cas par an (0,61). Soixante seize pour cent des cas signalés par les généralistes libéraux étaient des érythèmes migrants. Les généralistes à exercice hospitalier signalaient plus de maladies de Lyme sous leurs formes secondaires ou tertiaires (10 cas sur 16 soit 62,5 %).

Le nombre de cas diagnostiqués par an selon le type de spécialité médicale était de 5,6 pour les médecins internistes ou spécialistes de maladies infectieuses, 2,7 pour les neurologues, 2,2 pour les rhumatologues et dermatologues et 0,7 pour les pédiatres et enfin 0,08 pour les cardiologues. Les pédiatres et les dermatologues ont diagnostiqué principalement des érythèmes migrants, et les autres spécialistes majoritairement des manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie (tableau 8).

Tableau 8. Nombre moyen annuel de nouveaux cas diagnostiqués par spécialité et par exercice médical.
Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Généralistes		Spécialistes					
	libéraux	hospitaliers	cardio	pédiatre	dermato	rhumato	neuro	med. interne
Nb. cas par an	1,83	0,61	0,08	0,7	2,2	2,2	2,7	5,6
Type de manifestations principalement diagnostiquées	EM	Manif II/III	Manif II/III	EM	EM	Manif II/III	Manif II/III	Manif II/III
%	76	62,5	100	60	83	85	95	75

6. Estimation de l'incidence

6.1. Résultats de l'estimation de l'incidence

6.1.1. Taux d'incidence régionale

L'incidence régionale a été estimée pour chacune des deux années de surveillance à 2 cas pour 1 000 habitants par an (tableau 9).

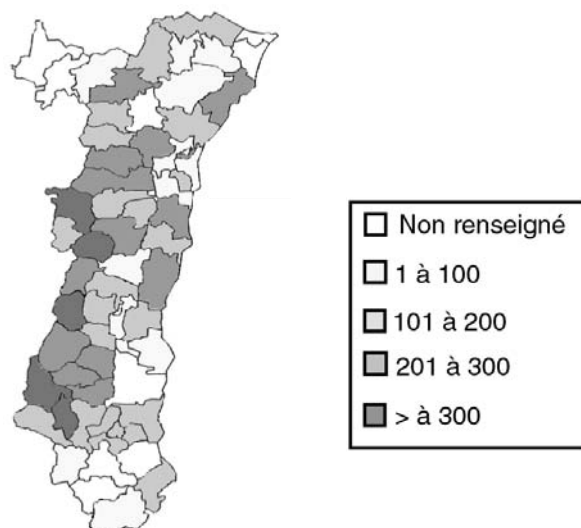
Tableau 9. Estimation de l'incidence régionale, cas certains. Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003

	Mars 01 - Fév. 02	Mars 02 - Fév. 03	Mars 01 - Fév. 03
Nb. nouveaux cas par an	3 093 à 4 189	3 152 à 3 843	
Incidence p. 100 000 et par an	178 à 242	182 à 222	180 à 232

6.1.2. Taux d'incidence par canton

Les données d'incidence cantonale varient de 30 à 511 pour 100 000 habitants par an. Les cantons dont l'incidence était supérieure à 300 pour 100 000 en moyenne sur les deux années de surveillance étaient Thann, Lapoutroie et Saint-Amarin dans le Haut-Rhin, et Schirmeck et Villé dans le Bas-Rhin (figure 12).

Figure 12. Incidence de la maladie de Lyme par canton pour 100 000 personnes et par an (estimée à partir des cas certains signalés par les médecins généralistes, basée sur l'hypothèse d'une activité des généralistes hospitaliers du réseau spécifique). Lyme, Alsace, mars 2001 à février 2003





7. Discussion

7.1. Sur la méthode

La constitution d'un réseau de surveillance de la maladie de Lyme en Alsace a été décidée après l'étude des différents protocoles envisageables au plan local pour remplir les deux objectifs de description de la maladie dans la région et d'estimation de son incidence. Le fonctionnement d'un réseau de plus de 300 médecins volontaires a nécessité un travail d'animation conséquent. Les contacts et les échanges réguliers entre les acteurs d'un tel réseau ont permis de maintenir leur intérêt et leur participation. La diffusion de documents d'information écrits, la tenue de réunions d'information locales ont été des supports indispensables à la pérennité d'un système de surveillance actif, ce qui nécessitait des ressources humaines non négligeables. La durée de ce système de surveillance a été fixée à deux ans pour ménager deux exigences : la surveillance devait être suffisamment longue dans le temps pour pouvoir disposer de données fiables et permettre d'observer des tendances saisonnières de la maladie, mais elle ne pouvait cependant durer trop longtemps au risque de ne plus obtenir assez de participation de la part des acteurs du réseau. Sur l'ensemble des deux années, la participation est restée stable aux alentours de 11 % pour les généralistes et de 16 % pour les spécialistes, avec cependant une lente érosion au cours du temps.

Avant d'envisager l'extension de la surveillance à d'autres régions, dites à risque, ou à tout le territoire national, il sera utile de prendre en compte ces contraintes dans la réflexion. Le Centre national de référence des *Borrelia*, créé en 2002, dont le cahier des charges prévoit la contribution, en liaison avec l'Institut de veille sanitaire, à la surveillance épidémiologique devra être associé aux futurs projets de surveillance de la maladie.

La mise en place du système de surveillance de la maladie de Lyme en Alsace s'est appuyée sur un comité de pilotage local, qui a permis et favorisé le contact et les échanges entre les structures de santé publique et d'épidémiologie, que sont la Ddass et la Cire et les professionnels de santé, médecins ou biologistes. Les médecins cliniciens et biologistes siégeant au comité de pilotage local ont été considérés comme des médecins référents pouvant être sollicités directement par les médecins et laboratoires participant au réseau sur des questions se rapportant au diagnostic et au suivi de la maladie de Lyme. Le développement de ce type d'échanges au sein d'un réseau de surveillance a été probablement un facteur important du maintien de la qualité de la surveillance.

Le lancement du réseau de surveillance a reposé sur un appel au volontariat des médecins pour le signalement des nouveaux cas. La procédure n'a pas été la même pour les biologistes : l'ensemble des laboratoires d'analyse de biologie médicale de la région a été informé de la mise en place du réseau de surveillance et il n'avait pas été jugé utile de solliciter leur accord préalable à leur participation au réseau dans la mesure où leur contribution ne consistait qu'à transmettre des échantillons de sérums à 4 reprises au laboratoire centralisateur. Plusieurs laboratoires de la région ont mis en avant cette absence de concertation préalable et le surcroît de travail en résultant pour ne pas participer au réseau. Malgré la participation de médecins biologistes au comité de pilotage local pour le montage du protocole, les instances représentatives de la profession n'ont pas souhaité adhérer à la démarche, ce qui explique le manque de retour de plusieurs laboratoires. Bien que l'ensemble des laboratoires ait continué à être destinataire des informations tout au long de la période d'étude, la participation a encore été moins bonne au cours de la deuxième année de surveillance.

7.2. Sur l'analyse descriptive

Les résultats de l'analyse descriptive ont montré que la maladie de Lyme en Alsace se présente le plus souvent sous la forme d'un érythème cutané migrant apparaissant dans les jours suivant la morsure de tique. La plupart des cas sont apparus au cours des mois de printemps et d'été, et ont concerné avant tout les personnes adultes. Les atteintes observées aux stades secondaire et tertiaire de la maladie étaient autant neurologiques que rhumatologiques. Les atteintes secondaires ou tertiaires cardiaques ou cutanées étaient rares. La distribution des manifestations de la maladie habituellement décrite en Europe relève une large prédominance des érythèmes migrants, et en ce qui concerne les manifestations secondaires et tertiaires, une fréquence plus grande des neuroborrélioses par rapport aux atteintes articulaires, celles-ci étant au contraire plus nombreuses en Amérique du Nord. Les manifestations isolées de la maladie de Lyme ont représenté la majeure partie des cas en Alsace (86 %), ce qui se retrouve dans d'autres études, celle de la Suède notamment où les manifestations isolées représentent 93 % des cas. La restriction des cas de maladie de Lyme signalés par les médecins du réseau en Alsace aux seuls cas certains dont la définition correspond à celle adoptée par EUCALB en 1996 a permis d'établir des comparaisons avec d'autres études européennes reposant sur les mêmes critères [13]. Cette restriction aux cas certains diminue beaucoup la part des formes secondaires ou tertiaires parmi les manifestations de la maladie de Lyme et privilégie la part des érythèmes migrants qui représentait 85 % de la totalité des cas dits certains dans notre étude. Cette proportion peut être rapprochée de celle rapportée dans l'étude du Réseau sentinelle basée sur le signalement de cas par des médecins généralistes uniquement (89 %) et celle rapportée par l'étude suédoise (73 %) [7,8]. Dans cette dernière étude, la part des neuroborrélioses était de 16 %, celle des arthrites de 7 %, celle des acrodermatites et lymphocytomes de 6 %. Dans les résultats du réseau alsacien, la part des neuroborrélioses parmi les cas certains a été de 6,5 % et celle des arthrites de 9 %. Cette répartition se rapproche plus de celle observée par le Réseau sentinelle (6 % de neuroborrélioses, 5 % d'arthrites).

Les caractéristiques biologiques de la maladie de Lyme relevées dans notre étude ont confirmé l'intérêt limité de la sérologie dans le cas des érythèmes migrants. En effet, parmi ceux qui ont bénéficié d'un test sérologique, seulement 53 % des érythèmes migrants avaient une sérologie positive avant tout traitement. La séropositivité tardive des érythèmes migrants constatée dans d'autres études n'a pas pu être vérifiée ici, dans la mesure où l'objectif n'était pas de constituer un suivi de cohorte. L'analyse complémentaire sur les sérums, qui a porté sur 15 % de l'ensemble des cas montre une discordance une fois sur cinq entre le premier résultat Elisa et l'analyse Elisa complémentaire effectuée par le laboratoire centralisateur (IBS) ayant utilisé la même méthode diagnostique pour tous les sérums. Cette proportion peut sembler excessive et mérite de poursuivre le travail d'évaluation des tests utilisés et d'information des laboratoires pour qu'ils privilégient les tests diagnostiques les plus sensibles et les plus spécifiques. L'analyse pratiquée par l'IBS sur des sérums décongelés a pu aussi modifier certains résultats. Cependant ces résultats ont eu peu de conséquences en terme d'interprétation clinique et épidémiologique. En effet, les patients ayant des résultats discordants étaient pour la plupart porteurs d'un érythème migrant. Et, lors de la phase primaire de la maladie, en raison du délai d'apparition des anticorps et de la faible sensibilité des tests diagnostiques, on ne tient compte que du diagnostic clinique pour affirmer le cas et le traiter. Finalement, seuls 11 cas dans cette étude ont pu être considérés par excès comme des cas possibles.

Le nombre de cas rapporté par le réseau de surveillance a été important et il est probable qu'un certain nombre de cas inclus dans l'étude n'étaient pas de réels nouveaux cas de maladie de Lyme. Le pourcentage d'exclusions a été de 10 % (131 sur 1 365). L'étude suédoise citée plus haut a exclu de son analyse 30 % des cas signalés au départ par les médecins. Plus de la moitié de ces exclusions étaient en rapport avec la taille insuffisante de l'érythème migrant, qui, pour respecter les critères de la définition de la maladie de Lyme doit atteindre 5 cm. Dans le questionnaire utilisé pour la surveillance de la maladie en Alsace, il n'a pas été demandé de mesurer l'érythème migrant, ce qui, a posteriori, ne permet pas d'exclure ceux de diamètre inférieur à 5 cm et pourtant signalés par les médecins du réseau. Bien qu'un certain nombre de médecins aient mentionné la taille de l'érythème en cm lors du signalement, il est probable que des cas retenus comme cas certains auraient dû être classés en cas possibles, du fait d'un diamètre inférieur à 5 cm, d'où une probable surestimation du nombre de cas. Un autre biais possible est venu de la difficulté de distinguer les nouveaux cas des cas plus anciens, à rechute, qui revenaient voir leur médecin pour une nouvelle symptomatologie, ou pour une recrudescence de la maladie avec ré-ascension des anticorps. Les caractéristiques des médecins participant au réseau ont pu être un autre facteur explicatif du nombre important de cas de maladie de Lyme rapportés en Alsace, dans la mesure où leur adhésion au réseau pouvait témoigner d'un intérêt plus grand pour la maladie et donc d'une faculté diagnostique plus importante. Par ailleurs, on ne connaît pas leur représentativité en terme d'activité médicale et de type de clientèle par rapport à l'ensemble des médecins alsaciens.

7.3. Sur l'incidence estimée

Le taux d'incidence de la maladie de Lyme estimé dans cette étude est très élevé. Il a été calculé à partir des cas considérés comme certains qui représentaient 73 % de la totalité des cas signalés par les médecins. Cette estimation régionale, comprise entre 180 et 232 pour 100 000 habitants et par an est très supérieure aux seules données d'incidence disponibles en France qui sont issues de l'étude menée par le Réseau sentinelle en 1999, dans laquelle l'incidence nationale était estimée à 9,4 pour 100 000 habitants et par an et l'incidence pour la région Alsace à 86 pour 100 000 habitants et par an, plaçant ainsi cette région en tête des régions françaises pour cette affection, suivie par le Limousin puis la Lorraine. L'estimation réalisée dans cette étude est de meilleure qualité, en effet, l'estimation du Réseau sentinelle reposait sur un faible nombre de signalements pour toute la France, 86 cas validés en tout, ce qui limite fortement sa précision. Les calculs d'incidence effectués par le Réseau sentinelle pour les pathologies observées en continu reposent sur le principe que les médecins sentinelles constituent un échantillon représentatif des médecins généralistes français. La représentativité est vérifiée par rapport à l'activité médicale et la clientèle des médecins sentinelles, leur distribution géographique, le sexe et l'âge. La représentativité des médecins ayant participé à l'enquête sur la maladie de Lyme pour le Réseau sentinelle (875 répartis sur toute la France) n'est pas connue, ce qui limite encore plus la signification réelle des extrapolations faites. D'autres données d'incidence issues d'études ou de systèmes de surveillance réalisés dans des pays européens et en Amérique du Nord montrent des variations régionales avec des régions à forte incidence (de l'ordre de grandeur de celle estimée en Alsace). Ainsi en Suède, le taux d'incidence en 1995 à l'issue d'une année de déclaration obligatoire de la maladie par l'ensemble des cliniciens et biologistes de la région Sud de la Suède était de 69 pour 100 000 habitants avec des variations selon les comtés allant de 26 à 160 pour 100 000. Ces résultats plaçaient la Suède parmi les pays ayant les plus fortes incidences. De fortes variations infra régionales ont été également relevées par le système de surveillance de la maladie de Lyme aux Etats Unis : en 1999, 9 états avaient une incidence annuelle supérieure au taux national de 6 pour 100 000 habitants, dont les valeurs allaient de 9 (Wisconsin) à 98 pour 100 000 (Connecticut). A l'intérieur des états, les taux d'incidence accusaient une variation encore plus grande. Des incidences supérieures à 100 pour 100 000 étaient retrouvées dans 24 comtés des états du Nord Est et le taux le plus élevé se situait dans le Comté de Nantucket, Massachussetts (951 pour 100 000) [14]. Des biais de sous ou de sur déclaration selon que l'on se trouvait dans une région où la maladie est endémique ou non ont été rapportés. Les limites en sensibilité et en spécificité de la définition de cas de la maladie en raison des difficultés diagnostiques et des tests biologiques insuffisants peuvent également produire des distorsions entre les cas rapportés et la morbidité réelle de l'affection.



8. Conclusion, recommandations

Les données acquises par le Réseau de surveillance de la maladie de Lyme en Alsace ont montré que les caractéristiques des cas étaient conformes aux études précédentes réalisées en France et dans d'autres pays de l'hémisphère nord. Les taux d'incidence calculés sont élevés et marqués par des disparités locales fortes selon les cantons. La poursuite de la surveillance durant deux années, avec le maintien d'une participation à peu près stable a permis de conforter les premières estimations d'incidence qui reposent sur des hypothèses plausibles et qui sont comparables aux incidences des régions à forte incidence d'autres pays européens ou aux Etats-Unis.

La maladie de Lyme est une affection qui fait l'objet de campagnes d'information régulières en région Alsace depuis plusieurs années. Sur la base de notre étude, les recommandations suivantes sont proposées :

- renforcer les messages de prévention destinés à la population générale et aux professionnels exposés dans les zones de fort risque d'exposition mises en évidence, par la mise en place de panneaux d'information, et par l'utilisation des médias locaux pour conseiller le port de vêtements protecteurs et l'usage des répulsifs ;
- améliorer les connaissances des médecins et des biologistes sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et sur ses facteurs de risque locaux ;
- respecter dans toutes les études cliniques et épidémiologiques à venir les critères européens de la définition d'un cas de maladie de Lyme, afin d'éviter de porter des diagnostics en excès pouvant conduire à des traitements antibiotiques longs et inutiles, et particulièrement dans une région où l'incidence de la maladie est élevée ;
- réaliser des études dans d'autres régions françaises avec la même méthodologie pour dresser un état des lieux de la maladie sur le territoire national et comparer les régions entre elles ;
- compléter l'état des connaissances sur la maladie de Lyme et ses facteurs de risque par des études portant sur le vecteur et son écosystème. La collecte des tiques dans l'environnement en Alsace entamée par le Centre national de référence devrait permettre de mieux connaître la distribution spatiale du vecteur et les corrélations possibles avec le climat et la géographie. L'analyse et l'identification des borrelies sur les tiques prélevées permettront de préciser la répartition des différentes espèces génomiques de *Borrelia burgdorferi*.

9. Références bibliographiques

- [1] Lyme arthritis : an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Steere AC, Malawista SE, Snyderman Dr, et al. Arthritis Rheum 1977; 20:7-17.
- [2] Lyme Disease. Steere AC. N Engl J Med, 2001, vol 345, n°2, 115-125.
- [3] Séroprévalence de deux maladies transmises par les tiques en Alsace. MSA Bas-Rhin 1997.
- [4] Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Anne Perrocheau, Centre national de référence, Institut de veille sanitaire, mai 2001.
- [5] How many foodborne outbreaks of *Salmonella* infection occurred in France in 1995? Gallay A, Vaillant V, Bouvet P, Grimont PAD, Desenclos JC. Am J epidemiol 2000, 152 (2) 171-177.
- [6] La maladie de Lyme en France : enquête réalisée auprès d'un Réseau sentinelle de médecins généralistes. Dournon E, Villeminot S, Hubert B. BEH n°45/1989.
- [7] Maladie de Lyme en France : 5 500 nouveaux cas par an diagnostiqués en médecine générale. Ragon B., Le Quotidien du médecin 2000, n°6792.
- [8] An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. Berglund, J. Eitrem R. The New England Journal of Medicine, 1995, vol 333, n°20, 1319-1324.
- [9] Prevalence of *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) in *Ixodes ricinus* populations in France, according to a phytoecological zoning of the territory. Gilot B, Degeilh B, Pichot J, Doche B, Guiguen C. Eur J Epidemiology, 1996, 12, 395-401.
- [10] Phytoecological mapping of *Ixodes ricinus* as an approach to the distribution of Lyme borreliosis in France. Gilot B, Guiguen C, Degeilh B, Doche B, Pichot J, Beaucournu JC. Axford JS Rees DHE (eds), Lyme borreliosis. New York: Plenum press, 1994, 105-112.
- [11] *Borrelia burgdorferi*, agent des spirochétoses à tiques chez *Ixodes ricinus* en Alsace. Recherche chez 2 223 tiques. Doby JM, Lemble C, Bigaignon G, Rolland C, Lambert MC. Bull Soc F parasitologie, 1990, 8, n°2, 339-350.
- [12] La borréliose de lyme, maladie émergente liée à l'environnement. Perez-Eid C, Pichon B, Zhioua E, Tremel N, Villeret R, Deruaz D et al, Bull. Acad. Natle Méd, 1998, 182, n°2, 267-283.

- [13] European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme *Borreliosis*: Clinical case definition of Lyme *Borreliosis*. Stanek G. *et al*, Wien Klein Wochenschr, 1996, 108, n°23, 741-747.
- [14] Lyme Disease. United States, 1999. MMWR, 2001; 50:181-185.
- [15] Etude de la borreliose de Lyme en Alsace. Jourdain E. Université Joseph Fourier Grenoble 1. DEA « Méthodes de recherche sur l'environnement et la santé » année universitaire 2002-2003.
- [16] Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2001. Valenciano M. InVS, Janvier 2002.
- [17] The prevention of Lyme disease with vaccine. Poland GA, Jacobson RM, Vaccine 2001, 2001 mars 21, 19, 2303-2308.
- [18] Prevention of Lyme disease:a review of the evidence. Poland GA, Mayo Clinic Proceedings 2001, 2001 jul 76, 713-724.
- [19] Lyme vaccine : issues and controversies. Rahn DW, Infectious Disease Clinics of North America 2001, mar 15, 171-187.
- [20] Prophylaxis with single dose Doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. Nadelman RB, Nowalowski J, Fish, D, Falco RC, Freeman K, Mc Kenna D *et al*,
- [21] New England Journal of Medicine 2001, jul 12, 79-84. Doxycycline for tick bites, not for everyone. Shapiro ED, New England Journal of Medicine 2001, jul 12, 133-134.
- [22] Lyme disease. Steere AC, New England Journal of Medicine 2001, jul 12, 115-125.
- [23] La maladie de Lyme en Alsace. Position du problème. Urcam Alsace. 1999.
- [24] Approche épidémiologique et aspects cliniques de la Borréliose de Lyme en Alsace. Annette Erhart. Thèse de médecine 1996 ; Université de Strasbourg.

10. Annexe

Annexe 1



MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Réseau de Surveillance de la Maladie de Lyme en Alsace Mars 2001 – Février 2003

Note d'information aux patients

Afin de mieux connaître l'importance et la répartition géographique de la maladie de Lyme en Alsace, un réseau de surveillance de la maladie est mis en place à compter du 1er mars 2001 pour une durée de 24 mois. Ce réseau est alimenté par les déclarations de chaque nouveau cas de la maladie par des médecins généralistes et des médecins spécialistes de la région Alsace.

Dans le cadre de cette surveillance à laquelle votre médecin participe volontairement, nous vous proposons de répondre aux quelques questions que celui-ci vous posera sur votre profession, la date et le lieu supposés où vous avez pu être piqué par une tique, et sur les symptômes que vous présentez qui sont attribuables à la maladie de Lyme.

Si une analyse de sang s'avère nécessaire pour confirmer le diagnostic de maladie de Lyme, votre médecin joindra à sa prescription d'analyse une fiche de liaison à remettre à votre laboratoire d'analyses médicales pour lui demander de conserver l'échantillon de sang. Celui-ci sera envoyé à l'Institut de Bactériologie de Strasbourg qui participe au réseau de surveillance, afin que des analyses complémentaires, nécessaires à la confirmation du diagnostic de maladie de Lyme dans le cadre de cette surveillance, soient réalisées.

L'ensemble des informations recueillies est communiqué, avec votre consentement (*), au médecin de la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie d'Intervention de l'Est, dans le strict respect du secret médical afin de réaliser une analyse statistique régionale anonyme.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Votre éventuel refus d'y prendre part n'entraînera aucune conséquence sur la qualité du suivi par votre médecin.

Conformément aux dispositions de la loi Informatiques et Libertés (*), vous pouvez avoir accès aux informations vous concernant en vous adressant à votre médecin ou au médecin de votre choix, qui sera alors votre intermédiaire auprès de la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie d'Intervention de l'Est. Vous pouvez aussi vous adresser directement au médecin chargé de l'étude :

Dr Françoise Deshayes
Cellule InterRégionale d'Epidémiologie d'Intervention Est
D.R.A.S.S. de Lorraine
4, rue Piroux
54036 Nancy Cedex
Tél : 03 83 39 29 43
Fax : 03 83 39 28 95
e-mail : dr54-cire@sante.gouv.fr

(*) Articles 26, 27, 34 et 40 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

Annexe 2

Questionnaire à retourner à la CIREI :

CIREI - DRASS de Lorraine

4, rue Piroux – C.O. 071

54036 NANCY Cedex

CAS DE MALADIE DE LYME

Critère de signalement : Diagnostic d'un nouveau cas de maladie de Lyme.

Définition de cas : Erythème migrant de diamètre supérieur ou égal à 5 cm **OU** au moins une manifestation secondaire ou tertiaire typique ou compatible de type articulaire, neurologique, cardiaque ou cutanée accompagnée d'une sérologie ELISA positive.

CARACTERISTIQUES DU PATIENT 2 premières lettres du nom : /_/_/ Prénom :
Date de naissance : /_/_/_/ Sexe : M ☐ F ☐
Code Postal du domicile : Profession :

EXPOSITION Notion de piqûre de tiques oui ☐ non ☐
Date de la piqûre de tique supposée responsable :
Dans quelle commune, forêt ou vallée le patient a-t-il été piqué ou aurait pu être piqué ? (donner le lieu avec le plus de précision possible) :

CLINIQUE Date des 1^{er} signes cliniques : /_/_/_/ Date du diagnostic clinique : /_/_/_/
Manifestation locale : Erythème migrant (EM) oui ☐ non ☐
Manifestations secondaires ou tertiaires :
• **Atteintes articulaires (des grosses articulations) :** Arthralgies oui ☐ non ☐
Arthrite oui ☐ non ☐
• **Atteintes neurologiques :** Manifestations centrales oui ☐ non ☐
Manifestations périphériques (paralysie, méningo-radculite sensitive) oui ☐ non ☐
Manifestations méningées oui ☐ non ☐
Analyse du LCR oui ☐ non ☐ Si oui, titre : seuil :
lymphocytose : oui ☐ non ☐
• **Atteintes cardiaques (blocs auriculo-ventriculaires, péricardites) :** oui ☐ non ☐
• **Atteintes cutanées :** Lymphocytome cutané bénin oui ☐ non ☐
Acrodermatite chronique oui ☐ non ☐
• **Autres manifestations :** oui ☐ non ☐ Si oui, lesquelles :
Y a-t-il eu un antécédent d'érythème migrant (EM) ? oui ☐ non ☐

SEROLOGIE • **Confirmation sérologique ELISA :** oui ☐ non ☐ Si oui, à quelle date : /_/_/_/
Résultat : positif ☐ négatif ☐ douteux ☐ titre du sérum :
Nom du kit ELISA : seuil :
Laboratoire préleveur :
• **Confirmation par Western Blot :** oui ☐ non ☐ Si oui, à quelle date : /_/_/_/
Résultat : positif ☐ négatif ☐
Nom du kit Western Blot :
Laboratoire préleveur :

TRAITEMENT Traitement antibiotique : oui ☐ non ☐ Si oui, lequel :
Dose quotidienne : Nombre de prises/jour : Durée :

MEDECIN SIGNALANT Nom : Date du signalement : /_/_/_/
Signature et tampon :

Annexe 3

A retourner à la CIREI :
CIREI - DRASS de Lorraine
4, rue Piroux – C.O. 071
54036 NANCY Cedex

Réseau de Surveillance
de la **Maladie de Lyme**
en **Alsace**
Mars 2001 – Février 2003

Fiche mensuelle de signalement

Mois de : _____

Avez-vous diagnostiqué des nouveaux cas de maladie de Lyme durant le mois ? oui ☐ non ☐

Si oui, nombre de cas inclus dans l'étude : _____
 nombre de refus : _____

N'oubliez pas de remplir un questionnaire pour chaque cas de maladie de Lyme observé ce mois-ci.
Même si vous n'avez aucun cas à déclarer, merci de retourner ce feuillet.

Date : ____/____/____/

Signature et tampon :

Annexe 4

Réseau de Surveillance de la Maladie de Lyme en Alsace Mars 2001 – Février 2003

Fiche de liaison avec les laboratoires d'analyses de biologie médicale

Une étude est en cours visant à estimer l'incidence de la maladie de Lyme en Alsace. Un réseau de médecins volontaires notifie les nouveaux cas de maladie de Lyme diagnostiqués.

Après analyses, les sérums des patients inclus dans l'étude doivent être mis de côté et conservés par le laboratoire préleveur avant envoi à l'Institut de Bactériologie de Strasbourg pour réalisation de sérologies complémentaires, dont les résultats seront communiqués au laboratoire préleveur.

Le patient a été informé et il a donné son accord pour faire partie de l'étude.

Tampon du médecin :

Pour tout renseignement, veuillez contacter :

Dr Françoise DESHAYES

CIREI Est - DRASS de Lorraine - 4, rue Piroux - 54036 Nancy Cedex

Tel : 03 83 39 29 43 – Fax : 03 83 39 28 95

e-mail : dr54-cire@sante.gouv.fr