

INSTITUT DE ZOOLOGIE

ENQUÊTE SERO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA
BORRELIOSÉ DE LYME CHEZ UNE POPULATION
SUISSE À RISQUE (COUREURS D'ORIENTATION)

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Par

Elyes ZHIOUA

Originaire de Tunisie

Maitrise en Sciences Naturelles Ecole Normale Supérieure de Bizerte (Tunisie)

Soutenue le 26 novembre 1992 devant le jury composé de :

Professeur André Aeschlimann, Université de Neuchâtel.	Directeur de Thèse
Dr. Lise Gern, Université de Neuchâtel.	Co-Directrice de Thèse
Dr. Ellen Frossard, Faculté de Médecine, Berne.	Examinatrice
Dr. Claudine Perrez-Eid, Institut Pasteur, Paris.	Examinatrice
Professeur Françoise Kennau, Institut Pasteur, Tunis.	Examinatrice
Professeur Kurt Pfister, Faculté de Médecine-Vétérinaire, Berne.	Examineur

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Enquête séro-épidémiologique de la Borréliose
de Lyme chez une population suisse à risque
(coureurs d'orientation)

de Monsieur Elyes Zhioua

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel
sur le rapport des membres du jury,

Mmes et MM. A. Aeschlimann, L. Gern,
K. Pfister, E. Frossard (Berne), Cl. Perez
(Paris) et F. Kennou (Tunis)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 18 janvier 1993

Le doyen :



A. Robert

A mon père et ma mère

A ma femme

A mes frères et soeurs

REMERCIEMENTS.

J'adresse mes sincères remerciements au Prof. A. Aeschlimann, qui a suscité mon enthousiasme pour la Parasitologie et qui m'a permis de réaliser ce travail. Grâce à sa confiance, à ses conseils et à son succès dans l'obtention des appuis financiers indispensables, j'ai pu mener à bien cette recherche.

Ma vive gratitude va au Dr. L. Gern qui m'a beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail. Je la remercie tout particulièrement pour ses conseils en matière de sérologie et d'épidémiologie.

Je tiens à remercier les Drs. H. Fahrler, M.J. Sauvain et S.M. van der Linden, sans qui le travail de terrain n'aurait pas été possible. Mes remerciements s'adressent également à tout le personnel hospitalier, à O. Rais, R. Monin, E. Chamot, D. Kessler, A. Kindler, G. Darioly, Ch. Hu, J.P. Jeanneret et C. Boschung qui ont contribué aux différentes prises de sang, et à tous les coureurs d'orientation qui ont accepté de participer à cette étude.

Je remercie les Drs E. Frossard (Berne), C. Perez-Eid (Paris), les Profs F. Kennou (Tunis) et K. Pfister (Berne) qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré leurs nombreuses tâches. Leur critique et leurs conseils m'ont été précieux.

Je remercie surtout la Commission Fédérale pour Etudiants Etrangers de son appui financier, ainsi que le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Requête n°3.892-0.86) .

Je remercie également :

Mme J. Moret, conseillère en statistique à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, pour son aide et ses conseils dans l'analyse des résultats de même que Mrs M. Bouzelboudgen, M. Müller en tant qu'amis et pour toute leur assistance lors de problèmes d'informatique.

Mes remerciements s'adressent également à toute l'équipe du laboratoire d'épidémiologie, et à tous mes amis de l'Institut de Zoologie de Neuchâtel.

Je remercie aussi toute l'Unité d'Ecologie des systèmes vectoriels de l'Institut Pasteur (Paris) et le Dr P. Rollin pour la lecture du manuscrit et leurs remarques judicieuses.

Enfin que soient remerciées encore les familles Ben Amor, Gasbi et Ghédamsi, soit mes familles tunisiennes en Suisse.

TABLE DES MATIERES.

I. Introduction.

1.1.- Historique de la Borréliose de Lyme.....	1
1.2.- Aspects cliniques de la Borréliose de Lyme.....	3
1.3.- Agent étiologique de la Borréliose de Lyme.....	5
1.3.1.- Systématique des spirochètes.....	5
1.3.2.- Immunologie anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>	6
1.3.2.1.- Mécanismes de défense non spécifiques.....	6
1.3.2.2.- Mécanismes de défense spécifiques.....	7
1.3.2.2.1.- Immunité à médiation cellulaire.....	7
1.3.2.2.2.- Immunité à médiation humorale.....	7
1.3.3.- Vecteurs de <i>Borrelia burgdorferi</i> selon les régions biogéographiques.....	8
1.3.4.- Tiques.....	11
1.3.4.1.- Systématique des tiques et leur importance médicale....	11
1.3.4.2.- Description du cycle évolutif d' <i>Ixodes ricinus</i>	12
1.3.4.3.- Répartition géographique d' <i>Ixodes ricinus</i>	13
1.3.5.- Infection d' <i>Ixodes ricinus</i> par <i>Borrelia burgdorferi</i> en Suisse.....	14
1.3.6.- Cycle de <i>Borrelia burgdorferi</i>	15
1.4.- Epidémiologie de la Borréliose de Lyme.....	16
1.4.1.- Répartition géographique de la Borréliose de Lyme selon les continents.....	16
1.4.2.- Borréliose de Lyme en Suisse.....	18
II.- But du travail.....	20

III.- Populations d'étude, Matériels et Méthodes.....	21
III.1.- Populations d'étude.....	21
III.1.1.- Choix des populations d'étude et de contrôle.....	21
III.2.- Matériels.....	22
III.2.1.- Récolte des sérums et des questionnaires.....	22
III.3.- Méthodes.....	24
III.3.1.- Préparation du milieu de culture des spirochètes.....	24
III.3.2.- Diagnostic par Immunofluorescence indirecte (IFI).....	25
III.3.2.1.- Solutions utilisées.....	25
III.3.2.2.- Production d'antigène	26
III.3.2.3.- Mise en évidence d'anticorps	
anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>	26
III.3.3.- Diagnostic par le test ELISA	27
III.3.3.1.- Solutions utilisées	27
III.3.3.2.- Production d'antigène	29
III.3.3.3.- Mise en évidence d'anticorps	
anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>	29
III.3.3.3.1.- Adsorption de l'antigène sur une	
phase solide.....	29
III.3.3.3.2.- Formation d'un complexe immun avec	
l'élément fixé et couplage d'une	
enzyme.....	30
III.3.3.3.3.- Interprétation des résultats	30
III.3.4.- Statistique	32
IV Résultats.	34
IV.1.- Première enquête séro-épidémiologique.....	36
IV.1.1.- Résultats sérologiques	36

IV.1.1.1.- Prévalence des titres d'IgM (IFI) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.....	36
IV.1.1.2.- Prévalence des titres d'IgG (IFI) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.....	36
IV.1.1.3.- Prévalence des titres d'IgG (ELISA) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.....	37
IV.1.1.4.- Concordance entre les titres d'anticorps (IgG) obtenus par IFI et par ELISA	38
IV.1.2.- Relation entre les différentes réponses au premier questionnaire et les taux de participants séropositifs respectifs.....	39
IV.1.2.1.- Séroprévalence et nombre d'années de course d'orientation effectuées par les coureurs.....	40
IV.1.2.2.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques	41
IV.1.2.3.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques.....	42
IV.1.2.4.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine en forêt	42
IV.1.2.5.- Séroprévalence selon le sexe	43
IV.1.2.6.- Séroprévalence selon les classes d'âge	44
IV.1.2.7.- Séroprévalence en fonction des cantons	45
IV.1.3.- Historique des cas cliniques et leur sérologie	45
IV.2.- Deuxième enquête séro-épidémiologique	48
IV.2.1.- Résultats sérologiques	48
IV.2.1.1.- Résultats sérologiques concernant les 307 nouveaux participants.....	48

IV.2.1.2.- Résultats sérologiques concernant les participants à la prise II.....	48
IV.2.2.- Relation entre les différentes réponses au deuxième questionnaire et les prévalences sérologiques	49
IV.2.2.1.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine dans la forêt au cours de la première période.....	49
IV.2.2.2.- Séroprévalence selon les vêtements portés lors des courses (pantalons et manches)	49
IV.2.2.3.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques au cours de la première période	50
IV.2.2.4.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques durant de la première période	51
IV.2.2.5.- Séroprévalence et vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques (FSME)	52
IV.2.3.- Evolution des titres d'IgG au cours de la première période	52
IV.2.4.- Cas cliniques signalés en automne 1986	53
IV.2.4.1.- Historique des cas cliniques parmi les 307 nouveaux participants	53
IV.2.4.2.- Cas cliniques diagnostiqués durant de la première période parmi les 307 nouveaux participants	54
IV.2.4.3.- Incidence clinique parmi les coureurs ayant participé aux prises I et II	54
IV.3.- Troisième enquête séro-épidémiologique	57
IV.3.1.- Résultats sérologiques	57
IV.3.2.- Relation entre la séroprévalence et les différentes réponses au troisième questionnaire	57
IV.3.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques pendant la deuxième période	57

V.1.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgM-IFI) des coureurs d'orientation et des deux populations de contrôle.....	71
V.1.2.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-IFI) des coureurs d'orientation et des deux populations de contrôle.....	72
V.1.3.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) des coureurs d'orientation et de la population de contrôle n°1.....	73
V.1.4.- Corrélation des résultats sérologiques (IgG) obtenus par IFI et par ELISA concernant les coureurs d'orientation.....	74
V.1.5.- Relation entre les séroprévalences et les différentes réponses au premier questionnaire	74
V.1.5.1.- Séroprévalence selon la durée d'exposition en forêt ...	75
V.1.5.2.- Séroprévalence selon la notion de piqûres de tiques...	75
V.1.5.3.- Séroprévalence selon le nombre de piqûres de tiques...	77
V.1.5.4.- Séroprévalence selon la fréquence d'exposition en forêt	77
V.1.5.5.- Séroprévalence selon le sexe	77
V.1.5.6.- Séroprévalence selon l'âge... ..	78
V.1.5.7.- Séroprévalence selon les cantons.....	78
V.1.6.- Prévalence clinique.....	79
V.2.- Deuxième partie.....	84
V.2.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) concernant les coureurs d'orientation lors de la prise II.....	84
V.2.2.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses au deuxième questionnaire	84
V.2.2.1.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine en forêt durant la première période.....	84

V.2.2.2.- Séroprévalence selon les habits portés lors des courses en forêt durant la première période.....	84
V.2.2.3.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques durant la première période.....	85
V.2.2.4.- Séroprévalence et vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques	86
V.2.3.- Incidence sérologique au cours de la première période d'étude.....	86
V.2.4.- Incidence clinique au cours de la première période d'étude.....	88
V.3.- Troisième partie.....	90
V.3.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA)	90
V.3.2.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses au troisième questionnaire	90
V.3.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques lors la deuxième période.....	90
V.3.3.- Incidence sérologique et clinique durant la deuxième période	91
V.4.- Quatrième partie	93
V.4.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) obtenus lors de la prise IV.....	93
V.4.2.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses au quatrième questionnaire	93
V.4.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques	93
V.4.2.2.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques rapporté lors de la troisième période.....	94
V.4.3.- Incidence sérologique et clinique lors la troisième période.....	94
V.4.4.- Comparaison des taux de coureurs piqués, des taux de séroconversion et d'incidences cliniques observés lors des trois périodes.....	95

V.5.- Cinquième partie.....	97
V.5.1.- Suivi des cas cliniques diagnostiqués avant la prise I et durant cette étude.....	97
V.6.- Sixième partie.....	99
V.6.1.- Evolution du taux de piqûres au cours du temps.....	99
V.6.2.- Evolution de la séroprévalence concernant les 416 participants aux 4 prises en fonction du temps.....	99
V.6.3.- Evolution de l'incidence clinique au cours du temps.....	100
VI.- Discussion générale.....	101
VII.- Conclusions.....	104
VIII.- Bibliographie.....	106

I. INTRODUCTION.

I.1.- Historique de la Borréliose de Lyme.

La première forme clinique de la maladie qui a été décrite est la forme cutanée avec les travaux du dermatologue suédois **Afzelius (1910)**, qui nomme "**Erythema migrans (EM)**" la lésion se développant autour du site de la piqûre de la tique. **Lipschütz (1913)** ayant remarqué la chronicité de cette lésion, l'appelle "**Erythema chronicum migrans (ECM)**" et suppose déjà que son agent causal pourrait être une toxine associée à une tique, ou bien un agent infectieux transmis durant le repas sanguin.

La forme neurologique de la maladie a ensuite été décrite dans plusieurs pays d'Europe. En France, **Garin et Bujadoux (1922)** observent une paralysie faciale, précédée par un ECM consécutif à une piqûre de tique; ils estiment, sur des arguments de réaction positive au test de Bordet et Wasserman (ancien test sérologique utilisé pour le diagnostic de la syphilis), et d'efficacité de thérapeutiques anti-syphilitiques, qu'un spirochète est sans doute responsable de cette "paralysie par les tiques". Des observations neurologiques similaires ont été faites en Suède (**Hellerström, 1930**) et en Allemagne (**Bannwarth, 1941**).

Différentes hypothèses concernant l'étiologie de ces symptômes se succèdent. C'est d'abord celle d'une toxine qui prévaut pendant plus de 25 années; elle ne sera abandonnée qu'avec **Hollström (1951)** qui remarque l'étroite association entre les ECM et les symptômes méningo-cérébrospinaux développés suite à la piqûre de tique. Cet auteur se base en outre sur deux autres constatations, d'une part l'efficacité de la pénicilline dans le traitement de l'ECM, d'autre part l'observation par **Lenhoff (1948)** d'un élément ayant l'aspect morphologique d'un spirochète, dans une coupe histologique de la peau d'un patient présentant une lésion érythémateuse; il en déduit que l'origine étiologique de cette maladie est bactérienne.

Binder et coll. (1955) confirment l'hypothèse de germes bactériens en obtenant une lésion typique d'ECM chez 3 volontaires recevant un greffon de peau pris dans la zone périphérique d'un ECM, et démontrent ainsi la transmissibilité à l'homme. Ils prouvent aussi la sensibilité de ces germes à la pénicilline en obtenant la disparition de la lésion chez les trois patients concernés.

Par la suite, avec la description de plus en plus fréquente de symptômes neurologiques associés à l'ECM, l'hypothèse virale, impliquant le virus de l'encéphalite à tique a été posée, mais ce dernier étant résistant à la

pénicilline, l'hypothèse est abandonnée. Lui succède alors celle des rickettsies: cependant, la sérologie ne confirmant pas cette hypothèse, l'étiologie de l'ECM reste inconnue (Burgdorfer, 1984; 1986 A).

Aux USA, ce n'est qu'en 1970 que Scrimenti a décrit, pour la première fois au Wisconsin, l'ECM associé à une piqûre de tique. Six ans après, à Lyme (Connecticut), une épidémie d'arthrites rhumatoïdes a conduit Steere, de l'Ecole de Médecine de l'Université de Yale, à entreprendre une enquête épidémiologique dans cette région. Sur une population de 12.000 habitants, 39 enfants et 12 adultes étaient atteints, soit une prévalence de 4.25 pour 1000 habitants. Ce taux est 100 fois supérieur à la prévalence normale de la polyarthrite rhumatoïde juvénile (Steere et coll., 1977). La moitié des résidents de la région de Lyme habitaient des régions boisées; 50% des patients signalaient que les premiers symptômes apparaissaient en été; 25% d'entre eux se souvenaient avoir développé une lésion annulaire de la peau (ECM) 4 semaines en moyenne avant les premières douleurs articulaires. Ces lésions apparaissaient sur la poitrine, les fesses, les jambes, le dos et quelquefois la nuque. Des symptômes associés aux troubles articulaires: fièvre (7 patients), torticolis(3), nausées et vomissement (2), maux de tête (5) et paralysie faciale (1) avaient été également décrits. Les études épidémiologiques n'ont pas tardé à impliquer un agent infectieux transmis par des tiques ou d'autres arthropodes hématophages. Steere en conclut qu'il s'agit d'une nouvelle maladie qu'il appelle **maladie de Lyme**, du nom de la ville où elle fut découverte pour la première fois.

Entre 1975 et 1979, 512 cas ont été décrits dans les régions situées au nord-est, au centre-ouest et à l'ouest des Etats-Unis. L'analyse des sérums de patients, en utilisant comme antigène différents agents pathogènes transmis par des tiques ou des arthropodes hématophages (virus, rickettsies, babésies etc...), fut négative. L'étiologie de cette maladie resta obscure. Cependant, les résultats des études épidémiologiques impliquaient un agent infectieux transmis par des tiques du genre *Ixodes* comme *I.damnini* au nord-est et *I.pacificus* à l'ouest (Steere et coll., 1977).

La découverte de l'agent étiologique de la maladie de Lyme s'est faite à l'occasion d'une enquête entomo-acarologique menée par Burgdorfer et coll. (1982) dans l'Etat de New York sur la transmission de *Rickettsia rickettsii*, agent étiologique de la fièvre boutonneuse des Montagnes Rocheuses (RMSF), par la tique *Dermacentor variabilis*. Les résultats ont mis en évidence que cette espèce est indemne de *R. rickettsii*, mais infectée par *R. montana* (non pathogène pour l'homme) à un taux de 6%. L'enquête s'est alors orientée vers d'autres tiques de la région et notamment vers l'espèce la plus abondante, *I.damnini*. Sur une centaine d'individus récoltés à Long Island et analysés pour la présence de *R. rickettsii*, aucun n'était infecté. En revanche, deux femelles contenaient dans leur hémolymphe des microfilaires (*Dipetalonema rugosicauda*),

filaire connue en Europe comme parasite du chevreuil et transmise par *I. ricinus* (Aeschlimann et coll., 1979). Des spirochètes étaient également observés dans les organes des tiques (Burgdorfer et coll., 1982). Sur un total de 124 *I. dammini* analysés, 75 contenaient des spirochètes localisés surtout au niveau de l'intestin moyen, soit un pourcentage de 60%. Les spirochètes ont pu être isolés et cultivés par Barbour et coll. (1983).

La présence d'anticorps contre ce spirochète chez les patients ainsi que l'isolement de cette borrelie à partir de sang (Benach et coll., 1983), de peau, de liquide céphalo-rachidien (Steere et coll., 1983) et de liquide synovial (Snydman et coll., 1986) ont confirmé l'implication d'un spirochète dans la maladie de Lyme. Dès lors, on appela ce syndrome la Borréliose de Lyme.

L'agent étiologique de la Borréliose de Lyme est donc un spirochète dont Johnson et coll. (1984) ont étudié l'ADN, concluant à une nouvelle espèce du genre *Borrelia*, soit *B. burgdorferi*, nommée ainsi en l'honneur de W. Burgdorfer, qui l'a découverte.

En Europe, c'est à partir d'un matériel récolté en Suisse, au Seewald (forêt située dans le canton de Berne), que pour la première fois un spirochète a été isolé de tiques de l'espèce *I. ricinus*. Cette souche s'est avérée morphologiquement et antigéniquement identique à *B. burgdorferi*, l'agent étiologique de la Borréliose de Lyme aux USA (Barbour et coll., 1983).

I.2.- Aspects cliniques de la Borréliose de Lyme.

Cliniquement, aux USA, on distingue trois stades dans l'évolution de la maladie.

Le premier stade est caractérisé par l'apparition d'un ECM, débutant par une papule rouge qui s'étend de manière centrifuge formant ainsi un anneau. Au centre de ce dernier, généralement, une petite lésion noire s'observe; elle correspond à la piqûre de la tique. Le délai entre la piqûre de la tique et le développement de l'ECM est en général de 3 à 32 jours. L'ECM survient de mai à novembre avec une fréquence maximale en juin-juillet (Steere et coll., 1984). Cette lésion est accompagnée fréquemment de fatigue, d'autres symptômes pouvant survenir (céphalées, courbatures, parfois même atteinte méningée, encéphalite légère, lymphadénopathie ou splénomégalie). La guérison spontanée est fréquente, l'ECM disparaissant en général après 3 à 4 semaines (1 jour à 14 mois). En revanche, chez certains patients et surtout en l'absence de traitement, la maladie évolue vers d'autres complications (Steere et coll., 1986 B).

Le deuxième stade, qui survient de quelques semaines à quelques mois après la piqûre, révèle parfois d'autres symptômes de la maladie. Ces symptômes peuvent être d'ordre:

- dermatologiques: chez quelques patients, les spirochètes semblent se propager par voie sanguine, développant ainsi des lésions cutanées secondaires (ECM multiple), moins importantes que la lésion initiale, dépourvues de tache centrale puisqu'elles ne correspondent pas à d'autres piqûres de tiques. Des Lymphocytomes (*Lymphadenosis benigna cutis* - LBC) situés au niveau de quelques sites particuliers comme le lobe de l'oreil sont également observés (Weber et coll., 1992).

- neurologiques: environ 15% des patients qui développent des symptômes comme la méningite et la paralysie faciale (syndrome de **Garin-Bujadoux**) (Steere et coll., 1984; 1989). En Europe, la manifestation neurologique la plus commune est le syndrome de Bannwarth (Weber et coll., 1992).

- cardiaques: 4 à 8% seulement des malades présentent des complications cardiaques (blocage atrioventriculaire de divers degrés) (Steere et coll., 1984; 1989).

- articulaires: en moyenne, 6 mois après l'infection, 60% des patients développent des arthrites de courtes durées qui touchent les petites ainsi que les grosses articulations (Steere et coll., 1984; 1977; 1989).

Le troisième stade peut survenir de quelques mois à quelques années après l'apparition de l'ECM. Il est caractérisé par des manifestations d'ordre:

- dermatologiques: l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) (Weber et coll., 1992).

- neurologiques: encéphalite ou encéphalomyélite chronique et neuropathie périphérique. Ce dernier symptôme est généralement associé avec l'ACA (Weber et coll., 1992).

- articulaires: les grandes articulations spécialement le genou sont particulièrement affectées. Chez 10% des patients, l'arthrite peut devenir chronique avec érosion du cartilage (Steere et coll., 1980).

L'évolution de la Borréliose de Lyme ne consiste pas en une suite continue des symptômes cités précédemment: beaucoup de patients ne présentent qu'un ECM isolé, d'autres développent des complications neurologiques, cardiaques, articulaires ou dermatologiques comme l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA). Parfois la Borréliose de Lyme évolue sans le développement d'un ECM préalable.

Le spectre clinique de la maladie en Europe est légèrement différent de celui de l'Amérique du Nord. En Europe, en plus des ECM, des

lymphocytomes sont observés; les méningoradiculites lymphocytaires sont plus fréquentes et à des stades ultérieurs, des ACA sont également observées. En Amérique du Nord, le stade primaire de la maladie est plus grave; les LBC sont absents, les ACA sont moins fréquentes alors que les arthrites sont très souvent observées (Weber et coll., 1989).

1.3.- Agent étiologique de la Borréliose de Lyme.

1.3.1.- Systématique des spirochètes.

Le terme "spirochète" désigne le groupe de bactéries gram négatives, à structure hélicoïdale et qui peuvent être soit des anaérobies strictes, soit des anaérobies facultatives ou des aérobies. Ces organismes peuvent être libres, parasites ou commensaux. L'ordre des spirochètales se divise en deux grandes familles et cinq genres (Tabl.1.1) (Canale-Parola, 1984). Seuls les genres *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira* comprennent des espèces pathogènes pour l'homme et pour les animaux.

Selon les caractères phénotypiques des spirochètes, l'agent étiologique de la Borréliose de Lyme est plus proche de *Borrelia* que des deux autres genres. L'identification définitive des microorganismes se fait en déterminant le taux de similarité des nucléotides d'ADN avec d'autres espèces de spirochètes. Le pourcentage des moles de Guanine-Cytosine chez les spirochètes isolés d'*I. dammini*, d'*I. ricinus* et du LCR humain est respectivement égal à 30.5%, 28.3% et 27.3% (Johnson et coll., 1984). Ce pourcentage est comparable à celui d'autres espèces de borrelies alors qu'il est nettement différent de celui des tréponèmes ou des leptospires. Cette différence est confirmée par l'étude d'ADN homologue. Le RBR (Relative Binding Ratio) chez les borrelies isolées d'*I. dammini*, d'*I. ricinus* et du LCR humain est respectivement égal à 100, 100 et 76 alors qu'il est de 59 chez *Borrelia hermsii*, de 1 chez *Treponema denticola* et de 1 chez *Leptospira interrogans* (Johnson et coll., 1984). Ces résultats montrent que les spirochètes isolés des deux espèces de tiques et du LCR appartiennent au genre *Borrelia*, et qu'ils forment une nouvelle espèce.

Cependant, il existe parfois des différences entre les souches américaines et européennes:

- le nombre de flagelles de la souche américaine varie de 7 à 11 alors que celui des souches européennes est de 11 (Hovind-Hougen, 1984; 1986);
- deux protéines majeures caractérisent la souche américaine, *OspA* de poids moléculaire égal à 31 kD et *OspB* de poids moléculaire égal à 34

kD; pour les souches européennes, en plus de ces deux protéines, une troisième existe; elle est caractéristique, appelée pC, de poids moléculaire égal à 22 kD (Wilske et coll., 1985 A). Cette dernière est plus fréquente dans les souches européennes que dans les souches américaines. Ces différences morphologiques et antigéniques pourraient expliquer les différences, au niveau du spectre clinique, entre Amérique du Nord et Europe (Stanek et coll., 1985)

1.3.2.- Immunologie anti-*B. burgdorferi* .

La Borréliose de Lyme est une maladie vectorielle qui nécessite l'introduction de l'agent pathogène (*B. burgdorferi*) dans l'épiderme de l'hôte de manière active par l'intermédiaire du vecteur (*I. ricinus*) provoquant une infection localisée, qui sera par la suite diffusée dans différents organes de l'hôte. L'efficacité de la réponse antibactérienne dépend de la capacité de l'hôte de détruire les composants de la paroi cellulaire. Le système immunitaire fait intervenir alors des mécanismes de défense non spécifiques et spécifiques à médiation humorale et cellulaire.

1.3.2.1.- Mécanismes de défense non spécifiques.

Ce mécanisme est basé en partie sur la capacité de nombreuses cellules de dégrader des agents reconnus comme étrangers sans l'induction de la réaction immunitaire. Szczepanski et coll. (1988) ont montré la capacité des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) de phagocyter et tuer le spirochète, opsonisé ou non opsonisé, par simple contact entre la membrane externe de *B. burgdorferi* et la membrane plasmique des leucocytes PMN. Ce phénomène est dû à un mécanisme bactéricide basé sur la formation d'un métabolite toxique: le peroxyde d'hydrogène H₂O₂. Les monocytes sont aussi capables de phagocyter le spirochète. Cette phagocytose par les monocytes est facilitée par les anticorps, mais ces derniers ne sont pas indispensables (Peterson et coll., 1984). La réponse moyenne des cellules mononucléaires au niveau du sang périphérique augmente au fur et à mesure que la maladie se développe. Au stade primaire de la maladie, cette réponse est de 723 cpm (coups par minute), alors qu'aux stades ultérieurs de la maladie (arthrite), elle est de 2923 cpm. Une augmentation concomitante s'observe également au niveau de la réponse moyenne des cellules mononucléaires dans le liquide synovial (15238 cpm) (Sigal et coll., 1986).

I.3.2.2.- Mécanismes de défense spécifiques.

Trois caractères principaux différencient ce mécanisme par rapport à l'ensemble des moyens de défense de l'organisme: la spécificité, la mémoire et la reconnaissance du «non-soi». Cette immunité spécifique peut être de deux types.

I.3.2.2.1.- Immunité à médiation cellulaire.

La voie d'introduction de l'antigène est intradermique, ce qui favorise le développement d'une réponse cellulaire, en faisant intervenir les lymphoblastes qui se subdivisent en cellules effectrices capables d'éliminer l'agent pathogène, et en lymphocytes T dits "à mémoire" permettant des réactions secondaires en cas de réinfestation.

L'activation des lymphocytes T varie proportionnellement selon le stade de la maladie (Dattwyler et coll., 1986). Parmi les patients ayant un ECM isolé, 50% présentaient un indice de stimulation (IS) des lymphocytes supérieur à 4; parmi ceux qui ont développé des stades secondaires ou tertiaires de la maladie, 83.3% ont un IS supérieur à 4. En comparaison, dans la population de contrôle, aucun cas d'IS supérieur à 4 n'a été observé. Par ailleurs, ces auteurs ont montré une augmentation de la réponse des lymphocytes à différents mitogènes tels que la concavaline A ou la phytoagglutinine A. Cette réponse évolue de manière concomitante avec le stade de la maladie. Au niveau du stade primaire de la maladie de Lyme, une inhibition de l'activité des cellules NK (Natural Killer) a été observée (Dattwyler et coll., 1986) et vraisemblablement, dans le cas d'arthrite chronique, une présence accrue d'auto-anticorps pourrait être dirigée contre les cellules T helper qui régulent l'activité des cellules suppressives.

En conclusion, l'altération significative de l'immunité à médiation cellulaire avec une inhibition de l'activité des cellules suppressives conduisent ainsi à une réponse humorale vigoureuse.

I.3.2.2.2.- Immunité à médiation humorale.

A la suite de la pénétration de la substance immunogène, l'organisme produit plusieurs sortes d'anticorps, notamment les immunoglobulines M (IgM) et les immunoglobulines G (IgG).

Les titres d'immunoglobulines M (IgM) spécifiques diminuent rapidement après avoir atteint un pic entre la troisième et la sixième semaine après l'infection par *B. burgdorferi*. Contrairement aux IgM, le taux d'IgG anti-*B. burgdorferi* augmente lentement au début de la maladie jusqu'à ce

qu'il atteigne un maximum en l'espace de quelques mois . Ce taux se stabilise en un plateau qui peut persister 4 ans (Steere et coll., 1983; Craft et coll., 1984). Les IgG1 et IgG3 sont prédominantes à tous les stades de la maladie alors que les IgG2 n'apparaissent qu'au dernier stade (Olsson et coll., 1987). Selon Kochi et coll. (1988), les IgG jouent un rôle important dans l'élimination du spirochète par la voie classique du complément. Les titres d'IgA deviennent importants lors de la rémission de la maladie et varient de manière inversement proportionnelle aux titres d'IgG (Steere et coll., 1983). Benach et coll. (1986 B) ont montré qu'une majorité de patients produisent des IgE spécifiques qui pourraient être dirigées contre un polypeptide de poids moléculaire égal à 41 KD qui correspond à la flagelline. A l'inverse des IgM et des IgG, les titres des IgE ne dépendent pas du stade de la maladie. Les IgE ont été détectées également au niveau du liquide synovial.

1.3.3.-Vecteurs de B. burgdorferi selon les régions biogéographiques.

Région néarctique:

Actuellement, *I. dammini* et *I. pacificus* sont reconnus comme étant les vecteurs primaires au nord-est et au sud-ouest des USA (Burgdorfer et coll., 1984). *I. dentatus* est un vecteur compétent dans le cycle sauvage de *B. burgdorferi* (Telford et coll., 1989).

Des spirochètes identiques à l'agent étiologique de la Borréliose de Lyme ont été détectés chez quelques autres espèces de tiques, ainsi que chez des puces, des moustiques et des tabanides:

- *Amblyomma americanum* (Schulze et coll., 1986) ;
- *Dermacentor variabilis*, *Haemaphysalis leporispalustris* (Anderson et coll., 1984);
- *D. albipictus* (Anderson et coll., 1985) ;
- *D. parumapertus* (Rawlings, 1986) ;
- *Rhipicephalus sanguineus* (Rawlings, 1986) ;
- *Ixodes neotomae* (Lane et coll., 1988);
- *I. scapularis* (Burgdorfer et coll., 1986 B) ;
- *Cuterebra fontinella* , *Orchopeas leucopus* (Anderson et coll., 1984);
- *Aedes vexans* , *A. stimulans* , *Chrysops vittatus* et *C. callidus* (Magnarelli et coll., 1986).

A. americanum pourrait servir de vecteur secondaire de *B. burgdorferi* au nord-est si l'on se base uniquement sur le fait que le spirochète a été observé chez tous les stades évolutifs de la tique selon Schulze et coll. (1986). Le taux d'infection est de 5.4% pour les adultes, 3.4% pour les nymphes et 15.6% pour les larves, ce qui laisse supposer un taux de transmission transovarienne important. Cependant, ces résultats sont insuffisants pour permettre d'affirmer qu' *A. americanum* soit un vecteur secondaire.

Au sud-ouest des USA, *I. scapularis* est susceptible de jouer le rôle de vecteur potentiel de *B. burgdorferi*, selon Burgdorfer et coll. (1986 B).

Ainsi, cette énumération d'arthropodes trouvés infectés par *B. burgdorferi* laisse supposer l'existence d'une multitude de vecteurs potentiels. En réalité, ceux-ci se sont infectés lors de leurs repas sanguins sur des hôtes porteurs de spirochètes. Ceci ne veut pas dire qu'ils soient des vecteurs, car ni la multiplication ni la transmission de la bactérie n'ont été prouvées.

Aux USA, les seuls vecteurs "prouvés" de ce spirochète sont *I. dammini*, *I. pacificus* et *I. dentatus*.

Région paléarctique:

Le vecteur principal de *B. burgdorferi* en Europe est *I. ricinus* (Barbour et coll., 1983; Aeschlimann et coll., 1986). Le taux d'infection de cette tique (stades nymphal et adulte) par la borrélie fluctue selon les pays:

- 5% à 50% en Suisse (Aeschlimann et coll., 1986; Péter, 1989) ;
- 11.4% à 33.8% en RFA (Wilske et coll., 1987) ;
- 2.2 % à 40% en Autriche (Burger, 1987) ;
- 3% à 20% en Tchécoslovaquie (Kmetz et coll., 1986) .

La présence de *B. burgdorferi* a été démontrée chez d'autres espèces de tiques récoltées dans la nature, notamment *I. trianguliceps* et *I. acuminatus*. Le taux d'infection de ces deux espèces est respectivement égal à 9% et 3% (Doby et coll., 1990). Mais ces résultats ne nous autorisent pas d'affirmer qu'il s'agit de vecteurs secondaires de *B. burgdorferi* en Europe.

Par contre, Liebisch et coll. (1989) ont montré que le taux d'infection d'*I. hexagonus* par *B. burgdorferi* dans la nature est de 11.7%. La transmission trans-stadiale et trans-ovarienne de ce spirochète par *I.*

hexagonus a été démontrée expérimentalement à Neuchâtel, ainsi que la transmission à un hôte de laboratoire (souris blanche) par des tiques infectées trans-stadialement (Gern et coll., 1991 B). Ceci démontre qu'*I. hexagonus* est un vecteur efficace au laboratoire et qu'il peut être un vecteur secondaire dans la nature.

B. burgdorferi a été recherchée, mais sans succès, chez d'autres espèces de tiques de Suisse: *Dermacentor reticulatus* (Jeanneret, 1985), *D. marginatus*, *H. punctata* (Maridor, 1985; Miserez et coll., 1990), *R. sanguineus* (Miserez et coll., 1990).

D'autres arthropodes hématophages (Siphonaptères) ont été trouvés infectés par *B. burgdorferi*, notamment *Megabothris turbidus* et *Ctenophthalmus baeticus arvernus* (Doby et coll., 1990). Ces résultats restent encore insuffisants pour affirmer que les puces peuvent transmettre le spirochète.

L'existence de *I. ricinus* au nord ouest de la Tunisie (Kroumirie) a été confirmée par nos soins. Il nous a été possible d'isoler une souche de spirochètes à partir des tiques de cette région par culture dans du BSKII. Cependant, nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agit de *B. burgdorferi* (Zhioua et coll., 1989; 1990).

La tique la plus infectée en Chine par *B. burgdorferi* est *I. persulcatus*. Son taux d'infection est de 43%. Des spirochètes, identiques à l'agent étiologique de la Borréliose de Lyme, ont été isolés à partir d'*I. persulcatus* et d'*H. concinna*, mais aussi de patient présentant des symptômes neurologiques, (Chengxu et coll., 1989). Au Japon et au CEI, *I. persulcatus* représente un vecteur possible de *B. burgdorferi* (Kawabata et coll., 1987; Miyamoto et coll., 1991; Korenberg et coll., 1991).

I. persulcatus doit donc être considéré comme vecteur principal de *B. burgdorferi* en Europe orientale et en Asie. Cette espèce remplace *I. ricinus* dans l'est de la région paléarctique et son taux d'infection par le spirochète est important. *Haemaphysalis concinna* représente peut-être un vecteur secondaire.

Région australienne:

L'existence de *B. burgdorferi*, ainsi que son vecteur, ne sont pas encore confirmés en Australie. Toutefois, *I. holocyclus* a été incriminé comme vecteur potentiel car c'est la tique qui "parasite l'homme" la plus répandue dans ce continent (Stewart et coll., 1982). La compétence vectorielle de cette espèce est assez faible mais *I. holocyclus* est un candidat logique pour être un vecteur de *B. burgdorferi* en Australie (Piesman et coll., 1991 A). (Russell et coll., 1992) ont recherché des spirochètes à partir de 5 espèces d'*Ixodes* et 7 autres espèces de tiques

et qui ne sont pas encore identifiés comme étant *B. burgdorferi* ont été isolés.

I.3.4.- Tiques.

Les vecteurs primaires de la Borréliose de Lyme sont donc des tiques. Aussi convient-il de les présenter en un aperçu général, comportant leur systématique, leur importance médicale ainsi que l'écologie du principal vecteur de *B. burgdorferi* dans la région de l'ouest paléarctique: *I. ricinus*.

I.3.4.1.- Systématique des tiques et leur importance médicale.

Les tiques sont des *Arthropoda*, de la classe des *Chelicerata*, de l'ordre des *Acarina*. Ce dernier présente plusieurs sous-ordres dont celui des *Metastigmata* (tiques), qui comporte 850 espèces (Morel, 1969; Aeschlimann, 1976; Hoogstraal et Aeschlimann, 1982; Keirans, 1992). On reconnaît trois grandes familles (Tabl. 1.2):

- *Ixodidae*, "tiques dures" (avec scutum)
- *Argasidae*, "tiques molles" (sans scutum)
- *Nuttalliellidae*

Les tiques jouent un rôle important en médecine vétérinaire et humaine. Comme ectoparasites hématophages, elles sont responsables:

- d'anémies lors de charges parasitaires élevées;
- de lésions dermiques, portes ouvertes à des infections secondaires;
- de "toxicoses" dues à des toxines neurotropes, leucocytotropes et dermatotropes qu'elles sécrètent.
- de la transmission de nombreux agents pathogènes lors du repas sanguin (virus, rickettsies, borrélioses, theilérioses, babésioses, filaires).

La tique la plus répandue en Europe centrale est *Ixodes ricinus* L., l'une des 212 espèces du genre *Ixodes* (*Ixodidae*). En Suisse, cette tique est vectrice de divers agents pathogènes pour l'homme et les animaux notamment:

- le virus de l'encéphalite à tiques (Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis, FSME) (Matile, 1982),
- *Coxiella burnettii*, une rickettsie causant la principale rickettsiose humaine en Suisse (fièvre Q) (Péter et coll., 1981),

- *Rickettsia "helvetica"* , une autre rickettsie dont le statut taxonomique est actuellement à l'étude (Aeschlimann et coll., 1979; Péter et coll., 1981; Beati, communication personnelle),
- *Ehrlichia phagocytophila* , agent étiologique de la fièvre à tiques (ehrlichiose) (Liz et coll., 1990),
- *Babesia divergens* , agent de la babésiose du bétail (Aeschlimann et coll., 1975; Gern, 1984),
- *Dipetalanema rugosicauda* , une filaire de chevreuil (Aeschlimann et coll., 1979),
- *Trypanosoma theileri* , bien que la transmission par *I. ricinus* , à côté des tabanides, n'est pas encore clairement démontrée (Aeschlimann et coll., 1979),
- *Borrelia burgdorferi* , un spirochète reconnu comme étant l'agent étiologique de la maladie de Lyme (Burgdorfer et coll., 1983).

1.3.4.2.- Description du cycle évolutif d'*Ixodes ricinus* (Fig.1.1).

I. ricinus est une tique triphasique. Les trois stades évolutifs, larve, nymphe et adulte doivent se nourrir chacun du sang d'un hôte différent. Le cycle de vie correspond à une succession de phases libres (digestion, mue, quête d'hôtes et ponte au sol), et de phases parasitaires, dites phases trophiques, de courte durée et au nombre de trois.

C'est une tique télotrope qui manifeste une ubiquité parasitaire: les larves préfèrent des hôtes de petite taille (micromammifères, oiseaux, reptiles: lézards), les nymphes se gorgent sur une gamme d'hôtes variés (micromammifères, oiseaux et grands mammifères); les adultes, eux, montrent une certaine sélectivité en se nourrissant uniquement sur les grands mammifères, (ils ne sont jamais trouvés sur les micromammifères ni sur les oiseaux) (Aeschlimann, 1972; Mermod, 1973, 1974; Kessler, 1986; Perez-Eid, 1989; Hùmair et coll., 1991) .

I. ricinus est une tique exophile qui attend à l'affût sur la végétation l'arrivée de l'hôte de passage. Larves et nymphes se trouvent dans les couches basses de la végétation, alors que les adultes se placent sur des strates plus élevées. En été comme en hiver, *I. ricinus* se réfugie dans les strates basses de la végétation et pratique ainsi l'endophilie pendant les périodes défavorables de l'année (Gigon, 1985). Par conséquent, les déplacements verticaux sont plus importants que les déplacements horizontaux (Mac Leod, 1936).

Le cycle de vie dure deux ans (Aeschlimann, 1972). On admet que si les conditions sont favorables, le cycle puisse être plus court.

1.3.4.3.- Répartition géographique d'*I. ricinus* .

La distribution géographique de cette espèce dans la région paléarctique s'étend à l'Europe, l'Afrique du Nord, l'Egypte, la Turquie et atteint, en Asie, l'Iran (Fig.1.2) (Sergent et coll., 1937; Morel, 1969; Perez et Rodhain, 1977). Cette répartition n'est pas uniforme car sous la dépendance de facteurs d'ordre géographique (pluviosité, hydrologie, relief, sol et associations phytogéographiques). Les deux grands facteurs limitants cette distribution sont, d'une part la température de l'air et des couches superficielles du sol qui doit être comprise entre -10°C et 35°C (Mac Leod, 1936), et, d'autre part, l'humidité relative de l'air qui doit se situer aux environs de 80% (Mac Leod, 1938), celle, à la surface du sol devant avoisiner la saturation (95% à 100%) (Lees, 1946).

Tique ubiquiste, *I. ricinus* trouve en Suisse de nombreuses possibilités d'accomplir son cycle (Aeschlimann, 1972), et est de ce fait largement répandue dans le pays. Cependant, sa distribution est discontinue, l'altitude étant un facteur limitant supplémentaire.

Dans chacune des trois zones écogéographiques suisses, le Jura au nord, les Alpes au sud et le Plateau entre ces deux chaînes montagneuses, la situation varie:

- Jura :

I. ricinus se maintient dans les vallées (400m) de cette chaîne de montagnes d'une altitude moyenne de 1000m. La tique est surtout présente sur les pentes exposées au sud, rare sur les pentes orientées au nord. Elle est absente sur les sommets nus et dans les forêts composées uniquement de conifères pauvres en sous-bois.

- Plateau :

I. ricinus est présente sur le Plateau suisse dont l'altitude moyenne est de 500m. Cependant, sa distribution géographique est discontinue et dépend exclusivement de son biotope de prédilection, soit la répartition des forêts à riche sous-bois. Tous les stades évolutifs d'*I. ricinus* ont été rencontrés sur l'ensemble du Plateau suisse, y compris dans le Valais et au Tessin (Aeschlimann, 1972; Maridor, 1985; Péter, 1989; Miserez et coll., 1990) .

Le stade nymphal est plus régulièrement distribué que les autres stades avec un coefficient d'abondance relativement élevé (4) (Maridor, 1985). *I. ricinus* a été rencontré dans différents milieux tels que:

chênaies, hêtraies, forêts mixtes, bordures des chemins forestiers, plus rarement les milieux ouverts. Les biotopes où *I. ricinus* est abondant (coefficient d'abondance se situant entre 3 et 5) sont caractérisés par une densité importante de sous-bois ainsi qu'une litière humide.

- Alpes :

I. ricinus est présente dans le fond des vallées situées entre les chaînes de montagnes alpines. A partir de 1200 m d'altitude, la population d'*I. ricinus* diminue. Au-dessus de 1500 m, elle est absente (Aeschlimann, 1972).

I.3.5.- Infection d'*I. ricinus* par *B. burgdorferi* en Suisse (Fig.I.3).

Depuis la découverte du spirochète en 1983, dans l'intestin d'*I. ricinus* récolté dans la forêt du Seewald (canton de Berne), plusieurs données ont été acquises concernant son cycle naturel, ses vecteurs potentiels et sa distribution géographique .

L'analyse locale réalisée au Staatswald (BE) par Jeanneret (1985) a montré que le taux d'infection d'*I. ricinus* par *B. burgdorferi* est de 28% pour les nymphes et de 25% pour les adultes. Il n'existe pas de différence statistique significative entre le taux d'infection des mâles et celui des femelles. Le taux d'infection des nymphes au sein de la station varie entre 5% et 45% selon les secteurs. La comparaison de ces différents taux d'infection des nymphes n'a pas montré de différence statistique significative.

L'analyse régionale, entreprise dans 23 stations réparties autour du lac de Neuchâtel, a montré que le taux d'infection des nymphes ne varie pas d'une manière statistiquement significative d'une station à l'autre. Cependant, ce taux d'infection fluctue d'une façon inversement proportionnelle avec l'altitude (Jeanneret, 1985) .

L'étude menée par Maridor (1985) dans 22 stations réparties sur l'ensemble du Plateau suisse a montré que le taux d'infection des nymphes varie entre 3 et 34% (moyenne= 18%). Miserez et coll. (1990) ont montré que le taux d'infection des adultes, des nymphes et des larves au Tessin est respectivement égal à 25%, 36.2% et 3.2%. L'enquête épidémiologique entreprise au Valais par Péter (1989) nous a renseignés sur le taux d'infection d'*I. ricinus* dans cette région; il varie entre 4% et 52%. Aucune population d'*I. ricinus* dépourvue de *B. burgdorferi* n'a été observée en Suisse.

Ces études se sont souvent limitées au niveau des stades nymphaux et adultes, alors qu'on ne dispose que de peu de données épidémiologiques

concernant les larves. Cependant, **Zhioua et coll. (1988)**, travaillant dans un biotope du Plateau suisse (Staatswald), ont signalé que le taux d'infection des larves est d'une importance épidémiologique mineure. Il est de l'ordre de 3%, ce qui démontre une faible transmission transovarienne.

1.3.6.- Cycle de *B. burgdorferi* (Fig.1.4).

L'étude entreprise par **Kessler (1986)** dans le canton de Neuchâtel a montré que le pourcentage des mulots *Apodemus flavicollis* et *A. sylvaticus* présentant de hauts titres d'anticorps est de 14.2%. L'enquête entreprise par **Humair et coll. (1991)** a montré que les Muridés *A. flavicollis*, *A. sylvaticus* et *Clethrionomys glareolus* présentent de hauts titres d'anticorps anti-*B. burgdorferi* à des pourcentages respectivement égaux à 40.3%, 45.4% et 45.3%.

Des spirochètes ont été visualisés dans le sang de 4 *C. glareolus*. Le taux de micromammifères portant des tiques infectées par le spirochète est de 30%. Le taux d'infection de ces tiques variait entre 1% et 50%. Des tiques d'élevage fixées sur des mulots capturés au Staatswald ont été trouvées infectées par *B. burgdorferi* (**Kessler, 1986**). Une xénodiagnose positive a été observée chez *A. flavicollis*, *A. sylvaticus* et *C. glareolus* à raison de 32.1%, 16.9% et 14%. Deux souches de borrelie ont été isolées à partir du sang d'*A. flavicollis* et d'*A. sylvaticus* (**Humair et coll., 1991**).

Les oiseaux pourraient être aussi des hôtes spirochètémiques. Plusieurs facteurs corroborent cette hypothèse:

-les Turdidés: *Erithacus rubecula*, *Turdus merula* et *T. philomelos* présentent des titres d'anticorps dirigés contre *B. burgdorferi* à des taux respectifs de 63.6%, 64.3% et 100%.

-Le pourcentage d'infection des larves récoltées sur *E. rubecula*, *T. merula* et *T. philomelos* est de 17.8%, 20.0% et 38.9%. Le taux des nymphes infectées récoltées sur les mêmes hôtes est comparable à celui des larves. Une souche de *B. burgdorferi* a été isolée par culture du sang d'*E. rubecula*

Une séroprévalence de 9.2% a été observée chez les chevreuils. 3.9% des tiques récoltées sur ces cervidés dans le canton de Neuchâtel étaient infectées par le spirochète. Une souche de spirochète "immobile" a été également isolée du sang d'un chevreuil (**Kessler, 1986**).

En conclusion, les Muridés et les Turdidés sont des réservoirs potentiels pour *B. burgdorferi*. Les Cervidés pourraient être également des hôtes spirochètémiques.

Résumons ci-dessous le cycle possible de *B. burgdorferi* (Fig.1.4) dans la nature selon les données bibliographiques.

a) Les larves à jeun dans la nature sont faiblement infectées par *B. burgdorferi*. En se gorgeant, surtout sur les micromammifères et les oiseaux, notamment les Muridés et les Turdidés (Kesseler, 1986; Humair et coll., 1991), les larves acquièrent le spirochète.

b) Les nymphes s'infectent de *B. burgdorferi* soit:

- par transmission trans-stadiale qui, lors de la mue larvaire est assurée dans 25% des cas (Monin et coll., 1989),

- en se gorgeant sur des rongeurs et oiseaux spirochétémiques.

Les tiques adultes se trouvent aussi infectées par voie trans-stadiale du spirochète, du stade nymphal au stade adulte, qui est assurée dans 37.5% des cas (Monin et coll., 1989). L'autre voie d'infection possible des adultes est le "gorgement" sur des hôtes hébergeant le spirochète, par exemple les Cervidés. La progéniture des adultes peut aussi acquérir le spirochète par la voie trans-ovarienne mais dans un faible pourcentage, soit 3 % (Zhioua et coll., 1988).

En conclusion, la circulation de *B. burgdorferi* entre micromammifères, oiseaux et grands mammifères est assurée grâce aux différents stades évolutifs d'*I. ricinus*. En fréquentant les biotopes naturels de cette espèce, l'homme peut contracter la Borréliose de Lyme.

I.4.- Epidémiologie de la Borréliose de Lyme.

I.4.1.- Répartition géographique de la Borréliose de Lyme selon les continents.

Aujourd'hui, la Borréliose de Lyme prend de plus en plus une allure cosmopolite. Elle a été décrite sur tous les continents:

- En Amérique:

La maladie de Lyme a été décrite surtout aux USA. Durant l'année 1986, 1394 cas de Borréliose de Lyme ont été observés qui se répartissent sur une grande partie des USA (Ciesielski et coll., 1988): Nouvelle Angleterre, Côte atlantique, Centre et Côte pacifique.

- En Europe:

La Borréliose de Lyme a été décrite dans de nombreux pays notamment: en Suisse (Aeschlimann et coll., 1986), en Hongrie (Lakos, 1989), dans l'ancienne URSS (Korenberg et coll., 1986), en Tchécoslovaquie (Kmety et coll., 1986), en Yougoslavie (Strle et coll., 1989), en Autriche (Stanek et coll., 1986 B), en France (Dournon et coll., 1986), en Grande Bretagne (Muhlemann et coll., 1987), en Italie (Trevisan et coll., 1986), en Belgique (Bigaignon et coll., 1989), en RFA (Ackermann et coll., 1984) et en Suède (Stiernstedt et coll., 1984).

- En Afrique:

A notre connaissance, la littérature ne fait état que de rares résultats sérologiques et symptomatologiques en Afrique noire. On ne dispose pas pour l'instant de travaux arachno-entomologiques sérieux sur le sujet.

Cependant, Schafrank et coll. (1990) ont rapporté un cas d'ECM ayant présenté un taux élevé d'IgM anti-*B. burgdorferi* chez un touriste américain de retour de Tanzanie, où il se souvient avoir été piqué par des tiques et des moustiques. Botha et coll. (1989) ont rapporté le cas de 5 personnes travaillant au Natal (Afrique du Sud) et ayant présenté une fièvre consécutive à la piqûre de tiques: les titres d'anticorps anti-*B. burgdorferi* étaient élevés; une seule personne avait développé un ECM. Stanek et coll. (1986 A) ont signalé une séroprévalence de 31% chez des personnes de retour du sud-est africain, qui avaient été piquées par des tiques et des moustiques, et qui ont présenté des symptômes comparables à ceux de la Borréliose de Lyme.

En ce qui concerne l'Afrique du Nord, un cas d'encéphalite aiguë à *B. burgdorferi* a été décrit chez un enfant algérien (Rousselle et coll., 1989). Zhioua et coll. (1990) ont signalé une séroprévalence d'anticorps anti-*B. burgdorferi* de 10% chez des patients de l'hôpital d'Ain Drahim (village situé au nord-ouest de la Tunisie), présentant une symptomatologie comparable à celle de la Borréliose de Lyme. Un cas de paralysie faciale à tique a été également décrit dans cette région (Chabrier, 1990). Lors d'une enquête sérologique en Egypte, Haberberger et coll. (1989) ont signalé une séroprévalence d'anticorps anti-*B. burgdorferi* de 13.1% chez une population de Fayoum, une oasis située à 80 km au sud-ouest du Caire.

- En Asie:

En Chine, 302 cas de Borréliose de Lyme ont été diagnostiqués entre 1986 et 1988. L'ECM a été signalé dans 8.4% des cas. Des spirochètes identiques à celui de la Borréliose de Lyme ont été isolés à partir de patients présentant des symptômes neurologiques (Chengxu et coll., 1989).

Cette maladie a été décrite également au Japon (**Kawabata et coll., 1987**). Un cas d'ECM a été diagnostiqué chez un patient présentant un taux élevé d'anticorps spécifiques anti-*B. burgdorferi*.

- En Australie:

Stewart et coll. (1982) ont signalé 6 cas d'ECM dans la Hunter Valley. Ces patients ont développé ensuite des manifestations articulaires. L'enquête séro-épidémiologique entreprise par **Russell et coll. (1992)** sur 1400 patients ayant des signes cliniques putatifs de Borréliose de Lyme a montré une séroprévalence de 3.6%.

1.4.2.- Borréliose de Lyme en Suisse.

La Borréliose de Lyme est parmi les plus importantes maladies à transmission vectorielle en Suisse. Plusieurs études le laissent supposer notamment:

L'enquête séro-épidémiologique entreprise par **Chamot (1989)**, touchant l'ensemble du territoire Suisse a porté sur 1377 patients âgés de 3 à 90 ans, soit une moyenne de 47 ans. Sur un total de 1377 sérums testés par immunofluorescence indirecte (IFI), 375 étaient positifs. L'ECM a été observé dans 131 cas. Des manifestations neurologiques et articulaires ont été diagnostiquées respectivement dans 114 et 72 cas. Quarante trois personnes ont souffert de douleurs localisées. Dix neuf patients ont développé des manifestations cardiaques. Sept personnes ont présenté des LBC.

Les ECM isolés représentaient 57% de la totalité des patients et ont été observés à une fréquence comparable dans toutes les catégories d'âge. Parmi les patients ayant présenté un ECM, 43% ont développé par la suite des complications secondaires ou tertiaires, touchant davantage les personnes âgées. La piqûre de tiques a été incriminée chez 34% des patients, survenant généralement entre le mois d'avril et le mois d'octobre, avec un pic en juin-juillet. Sur un total de 217 patients, 143 (66%) répondaient à l'un au moins des critères suivants: soit une fréquente activité dans la forêt, soit le contact avec un chien portant des tiques, soit une anamnèse de piqûre de tiques. La grande majorité des cas cliniques sont issus du Plateau suisse.

L'incidence de la Borréliose de Lyme en Suisse durant les années 1984 et 1985 a été estimée à 1.1 et 1.8 pour 1000 habitants (**Chamot, 1989**).

En 1986, 42 cas d'ECM ont été examinés à la clinique dermatologique de l'Université de Bâle. Des taux élevés d'anticorps spécifiques ont été observés dans 57% des cas. Vingt deux patients se souvenaient de la piqûre de tiques (**Communication personnelle, Büchner et Rufli**).

Selon une enquête "sentinelle" faite par l'**Office Fédéral de la Santé Publique** (N°38, 24.9.1987), 63 cas d'ECM ont été déclarés pour la courte période du 29 mai au 28 août 1987 (34 femmes et 29 hommes, moyenne d'âge 35 ans). La piqûre de tiques ainsi que sa localisation ont été notées chez 40 patients. D'autres signes, notamment des arthrites et des symptômes neurologiques ont été observés chez 7 patients. La sérologie a été pratiquée sur 14 patients: 5 présentaient de hauts titres d'anticorps anti-*B. burgdorferi*, soit un pourcentage de 35.7%.

En conclusion, la Borréliose de Lyme est fréquente en Suisse. Chaque année, vraisemblablement, plus de 500 nouveaux cas sont décrits (Chamot, 1989).

II.- BUT DU TRAVAIL.

Les recherches effectuées en Europe et aux U.S.A ont montré que la Borréliose de Lyme est liée au milieu forestier. **Chamot (1989)** a montré que 66% des patients avaient une fréquente activité dans la forêt. Par conséquent, la fréquentation du milieu forestier, qui est l'habitat naturel d'*I. ricinus*, principal vecteur de *B. burgdorferi* en Europe, représente un facteur de risque non négligeable dans l'épidémiologie de cette maladie. Cependant, nous ne disposons pas de données épidémiologiques concernant des populations à risque.

Le but de la présente étude est d'évaluer les risques encourus par une population caractérisée par une large fréquentation du milieu forestier (v.p.22). Pour cela, nous nous proposons d'entreprendre une enquête dans laquelle figurent:

- une étude sérologique;
- un suivi clinique;
- une analyse relationnelle entre les titres d'anticorps anti-*B. burgdorferi* et les différentes réponses aux questionnaires soumis à cette population.

III.- POPULATIONS D'ETUDE, MATERIELS ET METHODES.

III.1.- Populations d'étude.

III.1.1- Choix des populations d'étude et de contrôle.

Le choix de la population à étudier s'est porté sur les coureurs d'orientation. Les courses d'orientation en forêt consistent à retrouver, à l'aide d'une carte et d'une boussole, des points désignés. Elles sont organisées, sur le plan national et international, du printemps à l'automne; les coureurs continuent à fréquenter le milieu forestier en hiver, mais à un moindre degré. La principale période des courses correspond donc à la période d'activité d'*I. ricinus*.

La population d'étude est une population à effectif important, originaire de la presque totalité des cantons suisses (Fig. III.1), dans laquelle les deux sexes ainsi que toutes les catégories d'âge (10 à 70 ans), sont représentés. En fréquentant le milieu forestier, cette population s'expose aux tiques et court par conséquent un risque non négligeable de contracter la Borréliose de Lyme.

Deux populations de contrôle ont été choisies.

- L'une est formée de personnes qui ne sont pas des coureurs d'orientation et habitent le Plateau suisse (contrôle 1); elle est composée de 18 hommes et 32 femmes (n=50) dont la moyenne d'âge est de 38.1 ± 15.8 ans. Parmi ces 50 personnes, une seule travaille dans une ferme, les autres ont des activités diverses (hospitalières, administratives ou ménagères); aucune n'a présenté de symptômes typiques de la Borréliose de Lyme ni fait état de notion de piqûres par les tiques.

- L'autre est constituée par 121 personnes (contrôle 2) habitant à des altitudes supérieures à 1000 m, où la densité des tiques est réduite (Aeschlimann, 1972). Malheureusement, aucune donnée concernant l'âge, le sexe etc... ne nous a été communiquée. Il s'agit de donneurs de sang; tous les tests sérologiques de routine, effectués par la Croix-Rouge sur ces personnes, étaient négatifs (Chamot, 1989).

Par conséquent, dans les deux cas le risque de contracter la Borréliose de Lyme est très faible.

III.2.- Matériels.

III.2.1.- Récolte des sérums et des questionnaires.

Environ 10 ml de sang sont prélevés à chaque coureur, lors de chaque prise, et centrifugés pendant 10 mn à 1500 tours/min. Le sérum prélevé est stocké dans des tubes spéciaux (Simport, T500N-C51000) pour une conservation à - 20°C.

Lors des prises de sang, une affiche illustrant les différents symptômes de la Borréliose de Lyme (ECM, paralysie faciale, arthrite, LBC et ACA), le spirochète lui-même (*B. burgdorferi*) et son vecteur (*I. ricinus*) attaché à la peau d'un homme, a été présentée aux coureurs. Les commentaires ont été présentés dans les deux langues qui sont majoritairement parlées en Suisse, le français et l'allemand.

L'étude a porté sur deux ans, du printemps 1986 au printemps 1988. Durant cette période, le sang a été prélevé aux coureurs chaque printemps et chaque automne, donc à 5 reprises. Il s'agit des prises I (printemps 86), II (automne 86), III (printemps 87), IV (automne 87) et V (printemps 88). Signalons que la prise V répond à des conditions particulières car elle ne concerne que les coureurs ayant présenté des signes cliniques, avant ou durant l'étude, et des titres élevés d'IgG.

Cette étude est donc caractérisée par trois périodes principales: la première s'étend entre les prises I et II, la deuxième entre les prises II et III, la troisième entre les prises III et IV. La première, du printemps à l'automne 86 et la troisième, du printemps à l'automne 87, correspondent à des périodes d'activité des tiques. La deuxième période, de l'automne 86 au printemps 87, correspond à une faible activité des tiques.

Chaque prise est accompagnée d'un questionnaire bilingue, soit 5 questionnaires au total (n°1, 2, 3, 4 et 5) (voir annexe, le questionnaire n°5 n'est pas à notre disposition) qui correspondent respectivement aux prises I, II, III, IV et V. Excepté le nom, prénom, âge, sexe et adresse complète, les questionnaires variaient légèrement d'une prise à l'autre. Dans le premier, l'accent était mis sur des données épidémiologiques relatives au passé: nombre d'années de courses d'orientation, nombre d'heures passées par semaine en forêt, notion de piqûre de tiques (souvenir de piqûre) et nombre de piqûres, date de piqûre (s), symptômes classiques de la Borréliose de Lyme développés dans le passé, date et lieu géographique d'apparition des symptômes, nom de la forêt où a lieu généralement l'entraînement, nom du médecin traitant s'il y a eu visite médicale, autres maladies tels que grippe, fièvre récurrente, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Reiter et éventuelles allergies.

Les autres questionnaires (n°2, 3, 4 et 5) cherchaient à cerner des événements plus récents. Dans le questionnaire n°2, nous avons demandé des renseignements concernant la première période d'étude (saison 86), en particulier le nombre d'heures passées en forêt au cours de l'été 1986, les vêtements portés habituellement lors de la course (pantalon court ou long, en laine ou en nylon, manches courtes ou longues en laine ou en nylon), la notion de piqûre de tiques au cours de cet été et le nombre de piqûres, les symptômes classiques de la Borréliose de Lyme développés pendant cette période ainsi que la date d'apparition des symptômes, le nom du médecin traitant, le lieu géographique où la maladie a été déclarée, les autres symptômes que ceux de la Borréliose de Lyme (grippe durant le mois écoulé), la vaccination contre l'encéphalite à tiques ainsi que le nombre d'injection. Les deux autres questionnaires, n°3 et 4, sont proches du n°2, mais avec des questions relatives aux périodes d'étude concernées: le questionnaire n°3 pour l'intersaison 86-87, le n°4 pour le printemps-automne 87. Pour le questionnaire n°3, la question sur la notion et le nombre de piqûres a été maintenue car les coureurs continuent à fréquenter le milieu forestier en hiver, quoiqu'à un moindre degré. Notons que les participants ont été encouragés à discuter avec l'équipe d'étude tout problème associé aux questionnaires. Nous les avons aussi invité à contacter l'un des médecins de l'équipe (H. Fahrler, M.J. Sauvain ou S. M. van der Linden, au département de Rhumatologie, Hôpital de L'île, Berne) pour tout problème de santé développé durant l'étude.

Par ailleurs, quand les coureurs rapportent, dans leurs questionnaires, des symptômes classiques de Borréliose de Lyme, ils sont immédiatement contactés par téléphone pour une entrevue, de sorte que la Borréliose de Lyme n'est considérée comme certaine que si nous recevons la confirmation clinique du médecin traitant, et considérée comme probable si la description des signes cliniques s'appuie sur le seul témoignage du coureur. La sélection définitive des cas cliniques a été faite par les Docteurs H. Fahrler et M.J. Sauvain, sans connaître les résultats sérologiques.

Au printemps 1986, pour la prise 1, 983 sérums ont été obtenus et le questionnaire n°1 a été proposé (Tabl.III.1). A l'automne 1986, parmi les 983 coureurs précédents, 804 ont subi une deuxième prise de sang (prise II) et ont répondu au questionnaire n°2. A ceux-ci, 307 nouveaux participants se sont ajoutés, il leur a été présenté le questionnaire n°1. Au printemps 1987, parmi les participants de la prise I et les 307 nouveaux, 795 sérums ont été obtenus et le questionnaire n°3 a été proposé. A l'automne 1987, parmi les participants de la prise I et les 307 nouveaux, 618 coureurs ont donné leur sang et ont répondu au questionnaire n°4. Au printemps 1988, 161 sérums ainsi que le questionnaire n°5 ont été obtenus.

III.3.- Méthodes.

Introduction préliminaire

Cette étude est caractérisée par la mesure de la réponse immunitaire de type humorale des coureurs d'orientation permettant de mettre en évidence le risque d'infection que peut courir cette population en fréquentant le milieu forestier.

Les essais d'isolement du spirochète à partir du sang, de la peau, du LCR ou du liquide synovial, ainsi que la visualisation directe de *B. burgdorferi* dans le tissu, sont difficiles à réaliser et de faible rendement. Pour cette raison, un test sérologique permettant de mesurer les taux d'IgM et d'IgG anti-*B. burgdorferi* est indispensable (Shrestha et coll., 1985); plusieurs études rétrospectives ont donc été entreprises, notamment par Steere et coll. (1983) qui ont montré que 90% des patients ont présenté un taux d'IgM $\geq 1/128$ (seuil de séropositivité pour le test IFI d'immunofluorescence indirecte admis par ces auteurs) pendant la période comprise entre l'apparition de l'ECM et la phase de convalescence, alors que parmi ceux qui ont présenté des manifestations ultérieures, 94% ont présenté un taux d'IgG $\geq 1/128$ (Fig. III.2; III.3). Russell et coll. (1984) pour leur part, après avoir développé le test "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" (ELISA), à côté du test d'IFI, ont montré que 53% des patients ayant présenté un ECM ont un taux d'IgG $\geq 1/256$ alors qu'en ELISA, 67% d'entre eux ont un taux d'IgG ≥ 0.41 (seuil de séropositivité pour le test ELISA en mesurant la densité optique). Parallèlement, 95% des patients qui ont présenté des manifestations ultérieures sont positifs en IFI et 97% en ELISA.

III.3.1.- Préparation du milieu de culture des spirochètes (BSK II).

Au cours de ce travail, une seule souche de *B. burgdorferi* a été utilisée. Il s'agit de la souche américaine B31. La composition du milieu de culture de cette bactérie correspond à celle décrite par Barbour et coll., (1983), soit:

Fraction A:

900 ml H₂O distillée

100 ml CMRL 1066 sans glutamine (10x) (Gibco)

5 g Néopeptone (Difco)

50 g Albumine bovine (Fraction V) (Boehringer)

La fraction A doit être bien mélangée sous agitation.

Fraction B:

- 2 g Yeastolate (Difco)
- 6 g Hepes (acide) (Sigma)
- 5 g Glucose (Merck)
- 0.7 g Citrate de sodium (Merck)
- 0.8 g Pyruvate de sodium (Sigma)
- 0.4 g N Acetylglucosamine (Sigma)
- 2.2 g Bicarbonate de sodium (Merck)

Ajouter la fraction B à la fraction A et bien mélanger.

Fraction C:

- 14 g Gélatine (Difco)
- compléter à 200 ml H₂O chauffée

Ajouter la fraction C à l'ensemble précédent et mélanger.

Après avoir ajusté le pH à 7.6-7.65 avec du NaOH 1N, ajouter 6% de sérum de lapin. Afin d'éviter une contamination du milieu, 50 mg de Fosfocin et 50 mg de Rimactan (antibiotiques) par ml de milieu sont additionnés. Finalement, le milieu est filtré sur filtres Nalgene (Nalge) ayant des pores de 0.2 mm de diamètre.

III.3.2.- Diagnostic par Immunofluorescence indirecte (IFI).

La technique d'IFI repose sur le principe de la détection d'un complexe antigène-anticorps fluorescent à l'aide d'un conjugué marqué à la fluorescéine.

III.3.2.1.- Solutions utilisées.

- Tampon phosphate: PBS (Phosphate Buffer Solution) (0.15M, pH=7.35):

- 80.0 g NaCl
- 2.0 g KCl
- 11.5 g Na₂HPO₄

2.0 g KH₂PO₄

Compléter à 10 litres H₂O distillée.

- PBS stérilisé:

47 mg MgCl₂

Compléter à 100 ml PBS (pH=7.35)

- Conjugué marqué à la fluorescéine (BioMérieux):

Anti-IgM humaines (chèvre) dilué à 0.5% avec du PBS.

Anti-IgG humaines (chèvre) dilué à 0.1% avec du PBS.

Le conjugué doit être gardé à 4°C et à l'abri de la lumière.

III.3.2.2.- Production d'antigène (Russell et coll., 1984).

Lorsque la culture de *B. burgdorferi* est au maximum de sa croissance (environ 10 jours après l'ensemencement), elle est centrifugée à 11000 t/mn pendant une heure à 15°C. Le culot contenant les spirochètes est remis en suspension dans 8 ml de PBS stérilisé. Le lavage est répété 4 fois. La dilution finale est estimée pour obtenir environ 10 à 15 borrelies par champ (voir ci-dessous).

Les lames porte-objet (support d'antigène) sont dégraissées dans un mélange acétone-éthanol dans le rapport (respectif) 9/1. On dépose 10 gouttes d'eau de façon à ménager 10 spots par lame avant de téfloner (Spray de téflon Norton Pampus Fluorplast). Les lames sont ensuite rincées et séchées. Une goutte de suspension de spirochètes est ensuite déposée sur chaque spot et séchée à l'étuve à 37°C. L'antigène est fixé pendant 10 mn à l'acétone. Les lames sont enveloppées avec du papier aluminium, entreposées dans une boîte contenant un dessiccateur, et conservées à -20°C.

Lors du test, l'antigène est décongelé et fixé une deuxième fois à l'acétone pendant 10 mn.

III.3.2.3.- Mise en évidence d'anticorps anti-*B. burgdorferi* .

Dans des lames à 10 spots, 8 dilutions de 1/8 à 1/1024 sont préparées avec du PBS (0.3 M, pH= 7.35) pour chaque sérum. Les deux derniers spots sont réservés pour le témoin positif (sérum présentant un titre élevé d'anticorps anti-*B. burgdorferi*) et le témoin négatif (sérum ne contenant

pas d'anticorps anti-*B. burgdorferi*) (voir seuils de séropositivité ci-après).

- Une goutte de chaque dilution de sérum est déposée sur chaque spot; les lames sont ensuite placées dans une boîte humide et incubées à l'étuve à 37°C pendant 30 mn. Les lames sont lavées 3 fois 5 mn avec du PBS, et séchées sous ventilation.

- Sur chaque spot, on dépose une goutte du conjugué fluorescent. Les lames sont ensuite incubées, lavées et séchées de la manière décrite précédemment.

- Les lames sont montées sous lamelles avec un mélange glycérol-PBS dans le rapport (respectif) 9/1. La lecture se fait au microscope à fluorescence (Olympus BH-2) avec un grossissement de 400. Le titre retenu correspond à la plus forte dilution permettant encore de distinguer une fluorescence des spirochètes.

Le seuil de séropositivité a été fixé à 1/256 pour les IgG et 1/32 pour les IgM. En excluant d'autres spirochètoses (syphilis, pian, fièvres récurrentes), la spécificité du test est assez haute (94%). La sensibilité dépend du stade de la maladie, elle varie de 30 à 40% au début de la maladie alors qu'aux stades ultérieurs, elle fluctue entre 90 et 100% (Chamot, 1989). Il convient de signaler l'existence de faux positifs c'est-à-dire des personnes présentant des titres positifs d'anticorps (IgG ou IgM) anti-*B. burgdorferi* (IFI) sans rapport avec la Borréliose de Lyme. Ceci est courant surtout dans le cas d'autres spirochètoses tels que la syphilis. La présence de facteur rhumatoïde entraîne des faux positifs en IgM (Chamot, 1989).

III.3.3.- Diagnostic par le test "Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay" (ELISA).

Cette technique est fondée sur l'utilisation d'un marqueur enzymatique destiné à mettre en évidence des complexes immuns. Elle permet de détecter et de quantifier des anticorps spécifiques.

III.- 3.3.1.- Solutions utilisées.

- Tampon carbonate (pH =9.6):

1.59 g Na₂CO₃

2.93 g NaHCO₃

0.2 g NaN₃

Compléter à 1 litre H₂O distillée

- PBS (pH =7.4):

8.0 g NaCl

0.2g KH₂PO₄

2.9 g Na₂ HPO₄.12H₂O

0.2 g KCl

Compléter à 1 litre H₂O distillée.

- PBS stérilisé:

47 mg MgCl₂

Compléter à 100 ml PBS (pH=7.4)

- Substrat:

40 mg Ortho-Phényl- Diamine

40 μ l H₂O₂ (l' eau oxygénée doit être ajoutée juste avant l'utilisation du substrat)

100 ml tampon phosphate citrate (pH =5.0).

- Tampon phosphate citrate (pH =5.0).

24.3 ml de la solution d'acide citrique (0.1 M)

25.7 ml de la solution de phosphate (0.2 M)

50 ml H₂O distillée.

- Solution d'acide citrique (0.1M):

21.0 g C₆H₈O₇-H₂O

Compléter à 1 litre H₂O distillée.

- Solution de phosphate (0.2M):

71.6 g Na₂HPO₄-12H₂O

Compléter à 1 litre H₂O distillée

-Solution d' acide sulfurique (2,5 M):

245.2 g H₂SO₄ (95-97 % acide pur)

Compléter à 1 litre H₂O distillée.

- Conjugué marqué à la peroxydase:

F. Nordic GAHu/IgG (Fc)/PO

diluer le lyophilisat dans 1 ml PBS (pH=7.4).

III.3.3.2.- Production d'antigène (Russell et coll., 1984).

- Mise en culture des spirochètes dans un milieu BSKII pendant une période variant entre 7 et 10 jours (période de croissance optimale) à 35°C.

- Centrifugation du milieu à 11000 t/mn, pendant 30 mn à 15°C, puis lavage 3 fois avec du PBS stérilisé, avec chaque fois élimination du surnageant; enfin adjonction de 8 ml de PBS stérilisé et centrifugation dans les mêmes conditions.

- Les spirochètes sont mis en suspension dans 15 ml de PBS et mélangés avec un volume égal de PBS-NaCl (2 M), puis la suspension est soniquée, dans un bain de glace et d'alcool, à l'aide d'un sonicateur (Labosonic 1510), pendant 6 à 7 fois 30 sec, à 60 % de l'intensité maximale.

- Centrifugation pendant 30 mn, à 11000 t/mn, à 4°C.

- Le culot est remis en suspension dans 5 ml de NaCl (1 M) et centrifugé une deuxième fois.

- La fraction soluble est récoltée et dialysée pendant 24 heures, une première fois dans de l'eau distillée, et une seconde fois dans du PBS stérile.

- La concentration finale de l'antigène est égale à 5 µg de protéine/ ml de tampon carbonate (pH= 9.6). Le dosage de l'antigène est fait par spectrophotométrie (Warburg et coll., 1941; Scopes, 1974).

III.3.3.3.-Mise en évidence d'anticorps anti-*B. burgdorferi*.

La technique ELISA se déroule en trois phases:

III.3.3.3.1.- Adsorption de l'antigène sur une phase solide.

L'antigène dilué à 1/1000 (25 µl d'antigène concentré, dilué dans 975 µl de tampon carbonate (pH=9.6)) est réparti dans la plaque de microtitration (Dynatech NR. M 129 A) à raison de 50 µl par puits, sauf ceux de la périphérie pour éviter l'effet de bord. Le fond de la plaque doit être uniformément recouvert par l'antigène dilué, sans qu'il y ait de bulles d'air. La plaque est ensuite recouverte d'une pellicule de

"Parafilm" (Laboratory Film 4IN.X250FT.ROLL) et après une nuit d'incubation à 4°C, elle est lavée 3 fois 5 mn avec une solution de PBS/Tween 0.05%, avant d'être séchée.

III.3.3.3.2.- Formation d'un complexe immun avec l'élément fixé et couplage d'une enzyme.

A: Réaction de l'antigène avec l'anticorps.

Les sérums sont dilués à 1/200 dans une solution PBS/BSA 2%/Tween2% (100ml PBS, 2g BSA et 2ml Tween). Signalons que la BSA inhibe les réactions non spécifiques des anticorps avec d'autres protéines. Chaque sérum dilué est déposé dans deux puits, à raison de 50 μ l chacun, afin d'être testé deux fois. Sur chaque plaque figurent également un sérum de référence négatif (présentant un faible titre d'anticorps anti-*B. burgdorferi*), dilué à 1/300, un "blanc" (solution PBS/BSA/Tween2% sans sérum) afin de soustraire la valeur du "bruit de fond", ainsi qu'un sérum de référence positif (présentant un titre élevé d'anticorps anti-*B. burgdorferi*) (voir seuils de séropositivité ci-après), dilué six fois soit: 1/300, 1/600, 1/1200, 1/2400, 1/4800 et 1/9600. L'incubation se fait à couvert, à l'étuve à 37°C, pendant deux heures. La plaque est lavée et séchée comme précédemment.

B: Réaction de l'anticorps avec l'antiglobuline couplée à un enzyme.

Le conjugué (anti-IgG couplé à la peroxydase) dilué à 1/1000 est déposé dans chaque puit à raison de 50 μ l. Après incubation à couvert, pendant une heure à 37°C, la plaque est lavée et séchée (III.3.3.3.1).

C: Réaction de l'enzyme avec le substrat.

Dans chaque puit on dépose 100 μ l de substrat (III.3.3.1). L'incubation se fait à l'obscurité, pendant environ 5 mn (réaction à surveiller de temps en temps). La réaction est arrêtée généralement après 5 mn d'incubation, en ajoutant 50 μ l d'acide sulfurique (2.5M) dans chaque puits. La lecture de l'intensité de la réaction colorimétrique se fait à l'aide d'un spectrophotomètre (Dynatech, MR 580) à 490 nm.

III.3.3.3.3.- Interprétation des résultats.

On établit une courbe d'étalonnage (Fig.III.4) dont l'axe des abscisses est formé par les densités optiques (d.o) correspondantes aux différentes dilutions du témoin positif (III.3.3.3.2.A), et l'axe des ordonnées par les logarithmes (base10) des 6 dilutions (Log.dil) du témoin positif. On calcule à l'aide d'un logiciel statistique (P-STAT), l'équation mathématique de la droite qui passe par la majorité des points de la

courbe et qui est de la forme $\log.dil = a \cdot d.o + b$, où a est la pente et b la constante. Pour chaque sérum, il est possible de faire correspondre la d.o., au $\log.dil$. A titre d'exemple, pour un sérum de densité optique 900, l'équation mathématique de la droite donne une pente a de -0.00134 et une constante b de 4.43754 , soit un $\log.dil$ égal à $-0.00134 \times 900 + 4.43754$, c'est-à-dire 3.23 . Notons que la figure III.4 ne représente qu'un exemple parmi d'autres et non pas une droite standard.

Sur chaque plaque de microtitration, 22 sérums sont testés ainsi que les témoins positifs (présentant un titre élevé d'anticorps anti-*B. burgdorferi*), et négatifs (ne présentant pas d'anticorps anti-*B. burgdorferi*), et blanc (solution PBS/BSA/Tween 2% sans sérum). On établit une droite pour chaque plaque. (Les résultats sérologiques des témoins fluctuent très faiblement d'une plaque à l'autre).

La plus forte densité optique lue sur le spectrophotomètre correspond à la plus faible dilution du sérum positif (1/300), c'est-à-dire celui où la concentration d'anticorps est la plus importante. Par contre, la plus faible densité optique correspond à la plus forte dilution du témoin positif (1/9600), et donc au sérum à concentration d'anticorps la plus faible. Par ailleurs, le logarithme de la dilution ($\log.dil$) 1/300 qui correspond à la plus faible dilution du sérum positif est égal à 2.47 alors que le $\log.dil$ 1/9600 (plus forte dilution du sérum positif) est égal à 3.98. Par conséquent, le plus faible $\log.dil$ (2.47) correspondant à la plus forte densité optique reflète une grande concentration d'anticorps. Par contre, le $\log.dil$ le plus élevé correspondant à la plus faible densité optique reflète une faible concentration d'anticorps. Par conséquent, plus un sérum testé est positif, plus sa densité optique est élevée et plus le $\log.dil$ est faible.

Afin de déterminer le seuil de séropositivité, une étude sérologique a été entreprise au sein de la population de contrôle 2. Sur un total de 121 sérums, 51 ont été testés par ELISA. La distribution des $\log.dil$ des 51 sérums est considérée comme normale (**Gern, communication personnelle**). La valeur de $\log.dil$ égale à 3.74 a été prise comme seuil de positivité, elle correspond à deux écarts-types au-dessous de la moyenne. Un sérum ayant un $\log.dil$ inférieur à 3.74 est considéré comme positif et un $\log.dil$ inférieur ou égal à 3.46 (correspondant à 3 écarts-types au-dessous de la moyenne) montre que le sérum testé est très positif.

En excluant d'autres spirochètoses, la spécificité du test ELISA est assez haute, elle est de 96%. La sensibilité fluctue selon le stade de la maladie; au début elle est de 50%, alors qu'à des stades tardifs elle varie de 90 à 100% (**Gern, communication personnelle**). Signalons qu'il peut y avoir des faux positifs c'est-à-dire des personnes présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* (ELISA) sans rapport avec l'agent

étiologique de la Borréliose de Lyme. Ceci est courant surtout dans le cas d'autres spirochètoses tels que la syphilis.

Signalons qu' en ELISA, une séroconversion (passage d'un titre négatif à un titre positif du même sérum) réelle correspond à une diminution du log.dil de 0.38 ou plus, ce qui correspond en IFI à une augmentation du titre de 2 dilutions (**Gern, communication personnelle**). Nous parlerons également de séroconversion "non réelle" qui consiste à un passage d'un titre négatif à un titre positif avec une diminution de log.dil inférieure à 0.38.

III.3.4.- Statistique.

Toutes les données épidémiologiques et sérologiques ont été traitées avec deux logiciels de statistique (SAS et P-STAT) en utilisant comme ordinateur le VAX (Digital). Les tests de statistique qui ont été utilisés au cours de cette étude sont les suivants:

- le test X^2 ;
- le test de corrélation;
- le test de régression logistique linéaire;
- le test exact de Fischer (double alternative).

Rappelons quelques définitions qui vont être utilisées au cours de cette étude.

- Prévalence clinique: rapport du nombre de cas de maladie à un moment donné sur l'effectif total de la population examinée au même moment.
- Incidence clinique: rapport du nombre de nouveaux cas de maladie apparus sur l'effectif de la population pendant une certaine durée.
- Prévalence sérologique (séroprévalence): rapport du nombre de cas séropositifs nouveaux ou anciens à un moment donné sur l'effectif total de la population examinée au même moment.
- Taux de séroconversion: rapport du nombre de cas séronégatifs qui ont montré une séroconversion réelle pendant une durée donnée sur le nombre total de cas séronégatifs pendant la même durée. Nous parlerons également d'incidence sérologique.
- Incidence d'infection inapparente: rapport du nombre de cas séronégatifs qui ont présenté une vraie séroconversion sans développement de signes cliniques pendant une durée donnée sur le nombre total de cas séronégatifs pendant la même durée.

- Risque relatif: rapport du taux d'incidence chez les exposés sur le taux d'incidence chez les non exposés.
- Taux de réponses aux questionnaires: rapport du nombre de réponses obtenues à partir d'une question donnée sur le nombre total des questionnaires.

IV. RESULTATS.

Introduction préliminaire.

Comme nous l'avons mentionné précédemment (III.1.2), cette étude s'est déroulée sur deux ans. Nous avons entrepris cinq enquêtes séro-épidémiologiques dont chacune comporte une prise de sang accompagnée d'un questionnaire différent.

La première est une enquête rétrospective (printemps 1986). Elle nous a permis d'évaluer:

- la prévalence sérologique chez la population d'étude et chez les populations de contrôle 1 et 2 en analysant les IgM et les IgG anti-*B. burgdorferi* par IFI.

La même étude a été faite par ELISA mais elle ne concernait que les coureurs d'orientation et la première population de contrôle; seules les IgG anti-*B. burgdorferi* ont été analysées.

- la comparaison des résultats sérologiques (titres d'IgG anti-*B. burgdorferi* des coureurs d'orientation) obtenus par IFI et ELISA (IV.1.1).

- les relations entre le taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG et les différentes réponses au premier questionnaire. Cette analyse comporte toutes les données du premier questionnaire récoltées au printemps et en automne (IV.1.2).

Dans cette étude rétrospective, vu la faible incidence clinique, nous avons pris la séropositivité comme un moyen de mesure de l'infection spirochétale. Chaque fois qu'il y a une association entre la séropositivité et la réponse à une des questions, nous déterminons le risque relatif (R.R).

- la prévalence clinique chez cette population (IV.1.3).

Lors de la deuxième enquête (automne 1986), une étude sérologique séparée a été entreprise permettant de déterminer la séroprévalence de chacun des deux groupes séparément (ceux qui ont donné leur sang pour la deuxième fois et ceux qui ont donné leur sang pour la première fois) (IV.2.1). L'analyse des relations entre le taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG et les différentes réponses au deuxième questionnaire a été effectuée (IV.2.2). Nous terminons cette deuxième enquête par l'étude de l'évolution des titres d'anticorps anti-*B. burgdorferi*, la détermination du taux de séroconversion (IV.2.3) et de l'incidence clinique au cours de la première période (IV.2.4.3).

Il nous semblait intéressant de refaire une telle étude "à deux prises", l'une au début des courses en forêt et l'autre à la fin, ce qui permettait d'évaluer l'évolution à la fois des titres sérologiques et de l'incidence clinique. Pour cela, nous avons dû procéder à une troisième et quatrième prise de sang durant 1987.

Au cours de la troisième enquête, c'est la prévalence sérologique qui a été étudiée (IV.3.1) ainsi que les différentes relations entre le taux de coureurs séropositifs et les réponses au troisième questionnaire (IV.3.2). L'étude de l'évolution des titres d'anticorps, du taux de séroconversion et de l'incidence clinique pendant la deuxième période ont été également entreprises (IV.3.3).

Quant à la quatrième enquête, elle est analogue à la troisième et elle concerne la troisième période d'étude (IV.4).

S'agissant d'une étude séro-épidémiologique prospective, nous avons enregistré des lacunes dues aux réponses manquantes au sein des questionnaires. Le taux de réponse est souvent compris entre 70% et 99.9%. Les participants ont donc collaboré de manière efficace dans cette étude. Par ailleurs, certains sérums étaient en quantité insuffisante pour pouvoir les tester, raison pour laquelle nous remarquons quelquefois que le nombre total des sérums testés ne correspond pas au nombre total des participants.

La cinquième enquête est caractérisée par l'étude des cas qui ont présenté des signes cliniques pendant la période écoulée avant le printemps 1986 et celle comprise entre 1986-1988. Nous entreprenons un suivi sérologique chez les coureurs ayant présenté des manifestations cliniques (IV.5.1). Le diagnostic clinique a continué jusqu'en 1988 (IV.5.2).

L'évolution des taux de coureurs piqués, des prévalences sérologiques, des taux de séroconversion et des incidences cliniques en fonction du temps chez les coureurs ayant participé aux 4 prises (I, II, III et IV) a été étudiée. Il s'agit d'une étude longitudinale. (IV.6).

IV.1.- Première enquête séro-épidémiologique.

IV.1.1.- Résultats sérologiques.

IV.1.1.1.- Prévalence des titres d'IgM (IFI) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.

La grande majorité des coureurs ($87.4\%=859/983$) étaient séronégatifs ($\leq 1/16$) (Fig.IV.1.1). Des titres positifs d'IgM ($\geq 1/32$) ont été observés chez la population d'étude dans 124 cas sur un total de 983 sérums testés par IFI, soit un taux de 12.6%. Le taux des coureurs ayant présenté des titres élevés d'IgM ($\geq 1/64$ et $\geq 1/128$) est respectivement égal à 3.36% ($33/983$) et 0.41% ($4/983$).

Chez la population issue du Plateau suisse (contrôle 1), aucune personne n'a présenté un titre d'IgM positif (Fig.IV.1.2) alors que chez la population d'altitude (contrôle 2), 4.1% ($5/121$) présentaient un titre d'IgM égal à $1/32$ (Fig.IV.1.3). Aucun titre d'IgM $\geq 1/64$ n'a été observé chez la deuxième population de contrôle.

Afin de pouvoir comparer les différentes séroprévalences (Prise 1, contrôle 1 et 2), nous avons dû appliquer le test χ^2 . Une différence significative existe entre la séroprévalence observée chez les coureurs d'orientation et celles des deux populations de contrôle ($\chi^2= 14.3$, ddl=2, $p=0.0008$). Ceci signifie que les coureurs d'orientation sont réellement plus souvent séropositifs que les individus des deux populations de contrôle.

IV.1.1.2.- Prévalence des titres d'IgG (IFI) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.

La prévalence des coureurs d'orientation séropositifs ($\geq 1/256$) est de 15.3% ($150/983$) (Fig.IV.1.4). Les titres d'IgG ont atteint $1/4096$.

La prévalence des individus séropositifs ($\geq 1/256$) chez les populations de contrôle 1 et 2 est respectivement égale à 4.0% ($2/50$) et 3.3% ($4/121$) (Fig.IV.1.5 et Fig.IV.1.6). La différence entre les séroprévalences de la population d'étude et celles des deux populations de contrôle est significative ($\chi^2= 17.22$, ddl= 2, $p=0.0002$): la population d'étude est plus souvent séropositive que les deux populations de contrôle.

Il convient aussi de signaler que 20 coureurs, sur un total de 983, ont présenté à la fois des titres positifs d'IgM et d'IgG, soit un taux de 2%. Notons également que chez la deuxième population de contrôle, le taux

d'individus séropositifs en IgM est plus élevé que le taux d'individus séropositifs en IgG.

Lors des infections par *B. burgdorferi*, nous assistons à une montée du titre d'IgM qui sera suivie d'une montée du titre d'IgG (Fig.III.3). Nous avons revu les titres d'IgG (ELISA) durant les 5 prises des coureurs ayant présenté des titres positifs d'IgM lors de la prise 1. Sur un total de 121 coureurs, 36 ont présenté des titres positifs d'IgG durant les deux premières prises au minimum, soit un taux de 29.7%. Parmi les coureurs qui avaient un titre d'IgM égal à 1/32 (prise 1), 23.5% présentaient un titre positif d'IgG lors des deux premières prises. Parmi les coureurs qui avaient un titre d'IgM égal à 1/64, 41.6% présentaient un titre positif d'IgG lors des deux premières prises.

IV.1.1.3.- Prévalence des titres d'IgG (ELISA) chez la population d'étude et chez les deux populations de contrôle.

L'analyse par ELISA des sérums récoltés lors de la première prise a montré que 251 sur un total de 983 étaient positifs car leur log.dil était inférieur au seuil de séropositivité: 3.74. Nous observons donc un taux de séropositivité de 25.6% (Fig.IV.1.7). La moyenne des log.dil est de 3.93, alors que la variance est nettement inférieure, elle est égale à 0.18. Il s'agit d'une distribution régulière et non au hasard. Le pic des log.dil se situe à 4.2.

La prévalence sérologique chez la population de contrôle 1 (Plateau suisse) est égale à 10% (5/50) (Fig.IV.1.8), celle de la population d'altitude est égale à 3.9% (2/51) (**Gern, communication personnelle**). Rappelons que le seuil de séropositivité pour le test ELISA a été déterminé par rapport aux données sérologiques de la population de contrôle d'altitude.

En comparant la prévalence sérologique chez la population d'étude avec celles des deux populations de contrôle, la différence est significative ($\chi^2= 17.99$, ddl=2, $p=0.0001$). Nous pouvons donc affirmer que les coureurs d'orientation sont plus souvent séropositifs en ELISA que les personnes appartenant aux deux populations de contrôle.

Quelque soit la technique utilisée (IFI ou ELISA) et le type d'immunoglobulines analysées (IgM ou IgG), le taux d'individus séropositifs observé chez la population d'étude est nettement plus important que celui des deux populations de contrôle.

IV.1.1.4.- Concordance entre les titres d'anticorps (IgG) obtenus par IFI et par ELISA.

L'analyse de 975 sérums par les deux techniques (IFI et ELISA) (Tabl.IV.1.1) a montré que:

- 726 sérums étaient négatifs en IFI et en ELISA;
- 146 sérums étaient positifs en utilisant les deux techniques;
- 101 sérums étaient négatifs en IFI et positifs en ELISA;
- 2 sérums étaient positifs en IFI et négatifs en ELISA.

Par conséquent, le pourcentage de discordance des résultats est égal à 10.6% (103/975) des cas (Tabl.IV.1.1). Notons que 10.4% (101/975) des cas négatifs en IFI étaient positifs en ELISA, alors que 0.2% (2/975) des sérums positifs en IFI étaient négatifs en ELISA (Tabl. IV.1.1).

Etant donné que les valeurs des log.dil (ELISA) sont des logarithmes (base 10), nous avons dû transformer les valeurs des titres d'IgG obtenus par IFI en logarithme (base 2) afin de pouvoir faire la corrélation entre ces deux valeurs. Nous avons choisi le logarithme à base 2 car les titres d'IgG en IFI sont une suite de puissance de 2 ($32 = 2^5$, $64 = 2^6$). Par conséquent le $\log_2(32)$ est égal à 5, $\log_2(64)$ est égal à 6 etc...). Afin de voir s'il y a vraiment une corrélation entre les valeurs des titres d'IgG obtenus par ELISA et IFI, nous avons établi le diagramme de dispersion de ces deux valeurs (Fig.IV.1.9). L'équation de la droite de régression correspondante à ce diagramme est:

$\text{Log}_2(\text{IFI}) = - 2.58 \log.\text{dil}(\text{ELISA}) + 15.9$ et le coefficient de détermination est égal à 0.69 (Fig.IV.1.9).

Par conséquent, il existe une corrélation linéaire négative car lorsque le $\log_2(\text{IFI})$ augmente, le $\log.\text{dil}(\text{ELISA})$ diminue. Le coefficient de corrélation (r) est égal à la racine carrée du coefficient de détermination, soit (r) égal à 0.83. Par conséquent, il s'agit d'une bonne corrélation des résultats obtenus par les deux techniques (IFI et ELISA).

L'introduction du test ELISA pour détecter les anticorps spécifiques anti-*B. burgdorferi* nous a permis d'analyser rapidement une grande quantité de sérums. Dans la suite de cette étude, seul ce test va être utilisé. Le test IFI sera abandonné pour les raisons suivantes:

- la réalisation du test ainsi que la lecture des lames prend beaucoup de temps;
- la sensibilité est réduite par rapport au test ELISA;

- la lecture des tests est subjective car elle est dépendante du facteur humain;
- la bonne corrélation des résultats obtenus par IFI et ELISA.

Parallèlement, seules les IgG anti-*B. burgdorferi* détectées par le test ELISA seront tenues en considération car la cinétique des IgM montre une évolution rapide et réduite dans le temps alors que les IgG persistent plus longtemps, permettant ainsi de mettre en évidence d'anciens contacts avec des tiques infectées (1.3.2.2.2). Cette particularité des IgG prend toute son importance dans les études séro-épidémiologiques.

Il convient de noter que les IgM auraient peut-être mieux montré les nouvelles infections. Cependant, l'analyse de cette immunoglobuline pose quelques problèmes:

- l'existence des phénomènes de compétition entre les IgM et les IgG concernant les déterminants antigéniques;
- les facteurs rhumatoïdes se comportent comme des anti-IgM et entraînent souvent des faux positifs.

L'analyse des IgM est abandonnée pour les raisons déjà décrites.

IV.1.2.- Relation entre les différentes réponses au premier questionnaire et les taux de participants séropositifs respectifs.

Au cours de cette étude, nous avons émis plusieurs hypothèses supposant l'existence d'associations ou de dépendances entre les différentes réponses aux questionnaires et le taux de coureurs séropositifs.

Les coureurs qui ont répondu au premier questionnaire sont formés de deux groupes:

- ceux qui ont participé à l'étude au printemps 1986;
- ceux qui ont donné leur sang pour la première fois en automne 1986.

Etant donné que le deuxième groupe de coureurs a participé à l'étude pour la première fois en automne, il présente une saison d'exposition aux tiques supplémentaire par rapport aux coureurs qui ont déjà répondu au premier questionnaire. On peut alors penser que la séroprévalence chez le deuxième groupe (n=307) peut être influencée par cette exposition supplémentaire aux tiques. Sur le plan épidémiologique, est-il possible de traiter tous ces questionnaires ensemble?

Afin de répondre à cette question, il convient de noter que les deux groupes sont des coureurs d'orientation et forment une seule population.

Le nombre d'hommes et de femmes dans les deux groupes est important. Le pourcentage des hommes dans le premier et le deuxième groupe est respectivement égal à 68.5% (671/980) et 35.1% (107/304). Toutes les classes d'âge sont représentées. Dans le premier groupe, l'âge varie de 10 à 70 ans avec une moyenne de 29.6 ans, dans le deuxième groupe, l'âge varie de 10 à 74 ans avec une moyenne de 35.5 ans. La provenance cantonale des coureurs est très semblable puisque les coureurs issus du premier groupe viennent de 21 cantons et ceux du deuxième groupe viennent de 18 cantons. La majorité des participants des deux groupes sont issus des cantons de Berne, Zurich et Argovie (Fig. III.1).

La prévalence sérologique (ELISA) dans le premier et le deuxième groupe est respectivement égale à 25.6% (251/983) et 24.1% (74/307) (Fig.IV.1.7 et Fig.IV.2.1). La comparaison de ces deux séroprévalences n'a pas montré de différence significative ($\chi^2=0.25$, ddl=1, $p=0.61$). La répartition des fréquences des différents titres d'IgG (ELISA) ne diffère pas de manière sensible chez les deux groupes.

Le taux de coureurs piqués dans le premier et le deuxième groupe est respectivement égal à 85.9% (766/891) et 80.9% (230/284). Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux taux ($\chi^2= 3.76$, ddl=1, $p=0.052$). Le taux de coureurs piqués chez les deux groupes confondus est de 84.7% (996/1175).

Nous déduisons donc que les deux groupes présentent deux séroprévalences très proches l'une de l'autre et que les coureurs du deuxième groupe n'ont pas été davantage piqués que ceux du premier. Par conséquent, sur le plan épidémiologique, nous pouvons traiter tous les questionnaires ($n^{\circ}1$) ensemble: le nombre total est de 1288 (983 et 305).

IV.1.2.1. Séroprévalence et nombre d'années de course d'orientation effectuées par les coureurs.

Par cette question, nous avons essayé d'étudier l'influence de la durée de contact avec le milieu forestier sur la séroprévalence. La prévalence sérologique augmente de manière significative en fonction du nombre d'années de courses pratiquées en forêt: elle passe de 18.4% (19/103) chez les coureurs qui pratiquent ce sport depuis une à deux années à 29.7% (147/495) chez les plus anciens (plus de 10 ans) (Fig.IV.1.10). L'hypothèse supposant une dépendance entre la durée de fréquentation du milieu forestier et la séroprévalence ne peut pas être rejetée ($\chi^2= 17.2$, ddl=3, $p=0.0006$). Il en résulte que le taux de coureurs séropositifs évoluent de manière concomitante avec la durée d'exposition en milieu forestier.

D'après la figure (IV.1.10), la prévalence sérologique passe de 17.6% (50/284) chez les coureurs qui pratiquent ce sport depuis 3 à 5 ans à 27.1% (108/398) chez les individus qui courent en forêt depuis 6 à 10 ans. Nous remarquons alors qu'à partir de 5 ans d'exposition en milieu forestier, le taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG augmente de manière très sensible. Nous déduisons que le risque d'infection (séropositivité) serait plus important chez les coureurs pratiquant ce sport depuis plus de 5 ans puisqu'ils ont été plus exposés au milieu forestier. Le risque relatif est égal à 1.6 ($p < 0.001$). Par conséquent, la probabilité d'être séropositifs chez les coureurs qui pratiquent ce sport depuis plus de 5 ans est 1.6 fois plus importante que chez les coureurs qui courent depuis 1 à 5 ans.

Le taux de coureurs séropositifs augmente de manière proportionnelle avec la durée de contact avec le milieu forestier. Il convient donc d'évaluer la relation entre cette durée et le souvenir d'avoir été piqués par des tiques.

Le taux des coureurs piqués augmente en fonction du nombre d'années de course. Il passe de 71.1% (64/90) chez les coureurs qui pratiquent ce sport depuis une à deux années à 90.3% (411/455) chez les plus anciens (plus de 10 ans) (Fig.IV.1.10). En effet, il existe une association entre la piqûre de tiques et le nombre d'années de courses en forêt ($\chi^2 = 35.5$, $ddl=3$, $p=0.0001$).

De même, le taux d'individus piqués augmente de manière sensible dès que le nombre d'années dépasse 5 ans (Fig.IV.1.10). Il passe de 77.6% (201/259) chez les coureurs qui pratiquent ce sport depuis 3 à 5 ans à 86.8% (315/363) chez ceux qui courent en forêt depuis 6 à 10 ans. Le risque d'être piqué par des tiques devient important dès que la durée de fréquentation du milieu forestier dépasse 5 ans. Le risque relatif est alors égal à 1.16 ($p < 0.001$). Il en résulte que la probabilité d'avoir été piqué par des tiques est 1.16 fois plus importante chez les plus anciens (> 5 ans) que chez les individus qui courent depuis moins de 5 ans.

Notons l'évolution parallèle entre les taux de coureurs séropositifs, le taux des coureurs piqués et le nombre d'années de course en forêt .

IV.1.2.2.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques.

Etant donnée que la piqûre de tiques est un facteur épidémiologique de première importance, nous avons étudié l'impact de ce facteur sur la prévalence sérologique. Rappelons qu'au printemps 1986 (prise I: 983), 85.9% des coureurs (766/891) ont indiqué qu'ils avaient été piqués par des tiques. La séroprévalence chez les participants ayant signalé dans leur questionnaire (n°1) au moins une piqûre de tiques est égale à 27.5%

(274/996) (Fig.IV.1.11). Parmi les 179 coureurs qui n'ont pas répondu affirmativement à cette donnée épidémiologique, 30 étaient séropositifs, soit un taux de 16.8% (Fig.IV.1.11). Il existe, en effet, une association entre le fait d'avoir été piqué par des tiques et le taux de coureurs ayant présenté des titres positifs d'IgG ($\chi^2= 9.14$,ddl=1, $p=0.002$).

Le risque relatif correspondant à ces deux catégories de coureurs (piqués et non piqués) est égal à 1.64 ($p= 0.002$). Par conséquent, la probabilité de présenter un titre positif d'IgG chez les coureurs ayant mentionné qu'ils avaient été piqués est 1.64 fois plus importante que celle des coureurs qui ne l'ont pas fait.

IV.1.2.3.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques.

Nous avons essayé d'étudier l'influence du nombre de piqûres de tiques sur la séroprévalence. La prévalence sérologique augmente de manière significative en fonction du nombre de piqûres ($\chi^2= 10.7$, ddl=3, $p=0.01$) (Fig.IV.1.12).

Nous remarquons que les coureurs ayant signalé un nombre de piqûres inférieur ou égal à 5 présentent une prévalence sérologique (23.1%=106/459) inférieure à celle des coureurs ayant rapporté un nombre de piqûres supérieur à 5 (31.3%= 166/529). Le risque relatif est de 1.35 ($p= 0.003$). Ainsi, la probabilité d'être séropositif chez les coureurs avec un nombre de piqûres rapporté supérieur à 5 est 1.35 fois plus importante que celle des coureurs dont le nombre signalé est inférieur à 5.

Nous rapportons par ailleurs que la totalité des coureurs piqués ont précisé qu'ils avaient été piqués en 1986 (Fig.IV.1.13).

IV.1.2.4.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine (h/s) en forêt.

Le nombre d'heures passées par semaine en forêt varie selon les coureurs; nous avons donc étudié l'impact de ce facteur sur la prévalence sérologique. La séroprévalence chez les coureurs qui passent 1 h/s, 2 à 5 h/s, 6 à 10 h/s et plus de 10 h/s en forêt est respectivement égale à 23.6% (47/199), 24.1% (281/904), 33.3% (49/147) et 29.2% (7/24) (Fig.IV.1.14). La différence entre ces séroprévalences est non significative ($\chi^2=6.18$, ddl=3, $p=0.10$).

D'après la figure (IV.1.14), la séroprévalence commence à augmenter de manière sensible chez les coureurs qui passent 6 h/s ou plus en forêt. Si l'on procède à un arrangement de classes, en regroupant ensemble les

coureurs qui passent 6 h/s ou plus en forêt, et ceux qui y passent 1 à 5 h/s, la prévalence sérologique correspondante à ces deux catégories de coureurs sera respectivement égale à 32.7% (56/171) et 24.0% (265/1103). La différence entre ces deux séroprévalences est significative ($\chi^2=5.98$, ddl=1, $p=0.01$). Par conséquent, il existe une association entre le nombre d'heures passées par semaine en forêt et la prévalence sérologique: à partir de 6 h/s en forêt, le risque d'être séropositif devient important, il est égal à 1.36.

Ceci nous a conduit à étudier la notion de piqûre en fonction du nombre d'heures passées par semaine en forêt. Le taux de participants piqués chez les coureurs qui passent 1 h/s, 2 à 5 h/s, 6 à 10 h/s et plus de 10 h/s en forêt est respectivement égal à 80.2% (146/182), 83.6% (690/823), 94.7% (126/133) et 100% (22/22) (Fig.IV.1.14). Afin de comparer ces différents taux, nous avons dû faire un arrangement de classes car la valeur théorique des coureurs non piqués et qui passent plus de 10 h/s en forêt est inférieure à 5. Nous avons regroupé les classes des coureurs qui passent 6 h/s ou plus en forêt. Il en résulte que le taux de coureurs piqués parmi les individus qui passent 6 h/s ou plus en forêt est égal à 95.5% (148/155).

La différence entre les taux de participants piqués correspondants aux coureurs qui passent 1 h/s, 2 à 5 h/s et 6 h/s ou plus est significative ($\chi^2=17.3$, ddl=2, $p=0.0002$). Par conséquent, l'hypothèse supposant une association entre la notion de piqûre et le nombre d'heures passées par semaine ne peut pas être rejetée. Le taux de coureurs piqués est plus important chez ceux qui passent plusieurs heures (≥ 6 h/s) par semaine en forêt.

Nous remarquons que le taux de coureurs piqués augmente très sensiblement dès que le nombre d'heures passées par semaine en forêt dépasse 5 h/s. En analysant le risque relatif chez les coureurs qui passent 1 à 5 h/s et chez ceux qui passent plus de 5 h/s, on constate qu'il est égal à 1.14 ($p < 0.001$). Il en résulte que la probabilité d'être piqué chez les coureurs qui passent plus de 5 h/s en forêt est 1.14 fois plus importante que celle de l'autre catégorie de coureurs (moins de 5 h/s).

IV.1.2.5.- Séroprévalence selon le sexe.

Bien que le nombre de femmes (416) soit moins important que celui des hommes (868), nous remarquons que le taux de participation féminine est assez considérable. Nous avons essayé d'étudier la relation entre le sexe et la prévalence sérologique. La séroprévalence chez les hommes et chez les femmes est respectivement égale à 25.8% (224/868) et 24.3% (101/416) (Fig.IV.1.15). La comparaison de ces prévalences sérologiques n'a montré aucune différence significative ($\chi^2=0.34$, ddl= 1, $p=0.55$).

Il convient donc de comparer le taux de personnes piquées chez les deux sexes. Le pourcentage d'hommes et de femmes piqués est respectivement égal à 83.6% (662/792) et 83.3% (333/400) (Fig.IV.1.15). La différence entre ces deux taux est non significative ($\chi^2=1.06$, ddl=1, $p=0.30$). Par conséquent, le taux de femmes piquées n'est pas statistiquement différent de celui des hommes piqués.

IV.1.2.6.- Séroprévalence selon les classes d'âge.

L'âge chez la population d'étude variant de 10 à 70 ans, il était judicieux d'étudier la fréquence des coureurs séropositifs en fonction des classes d'âge. La séroprévalence la plus élevée est observée chez les coureurs les plus âgés (≥ 50 ans), les plus jeunes (10-19 ans) ont présenté la plus faible séroprévalence (Fig.IV.1.16). La différence entre les prévalences sérologiques correspondantes aux différentes classes d'âge est significative ($\chi^2=17.5$, ddl= 4, $p=0.002$). Par conséquent, le taux de coureurs séropositifs augmente avec l'âge.

Nous remarquons qu'à partir de 30 ans la prévalence sérologique devient assez importante, elle passe de 21.5% (55/256) chez les coureurs âgés de 20 à 29 ans à 34.2% (52/152) chez les coureurs âgés de 30 à 39 ans. Le risque relatif correspondant aux coureurs âgés de 30 ans ou plus et ceux dont l'âge est inférieur à 30 ans est de 1.32 ($p=0.0001$). Il résulte que la probabilité d'être séropositif chez les coureurs âgés de 30 ans ou plus est 1.32 fois plus importante que celle des coureurs dont l'âge est inférieur à 30 ans.

Il convient donc de voir la relation entre la notion de piqure et l'âge. Signalons que cette analyse a été faite par rapport à l'effectif de la prise I. Il existe une différence significative entre les taux de coureurs piqués correspondants aux différentes classes d'âge ($\chi^2=9.5$, ddl= 4, $p=0.049$) (Fig.IV.1.17). Le taux de coureurs piqués augmente en fonction de l'âge.

Parallèlement, nous avons analysé la relation de la durée d'exposition en milieu forestier des coureurs selon les classes d'âge. Parmi les participants qui courent depuis plus de 5 ans, le plus faible taux a été observé chez ceux qui sont âgés de 10 à 19 ans, soit 32.3% (78/241) alors que le plus élevé a été noté chez les coureurs les plus âgés (≥ 50 ans), soit 93.5% (101/108). Le taux d'individus (avec plus de 5 ans de course) varie de manière significative d'une classe d'âge à une autre ($\chi^2=238.2$, ddl= 4, $p=0.0001$) (Fig.IV.1.17). Par conséquent, la durée d'exposition en milieu forestier augmente avec l'âge.

IV.1.2.7.- Séroprévalence en fonction des cantons.

Vu que les coureurs proviennent de 21 cantons, il était intéressant de comparer le taux de coureurs séropositifs selon les cantons. La représentativité cantonale n'est pas homogène puisque certains cantons sont beaucoup plus représentés que d'autres (Tabl.IV.1.2). Parmi la totalité des coureurs séropositifs, 28.1% (90/320) proviennent du canton de Berne, 26.2% (84/320) du canton de Zurich, 13.1% (42/320) du canton d'Argovie, 4.7% (15/320) des cantons de Bâle (ville et campagne), 3.4% (11/320) du canton de Neuchâtel, 24.4% (78/320) provenant des cantons restants.

De point de vue statistique, nous ne pouvons tirer aucune conclusion au vu de la répartition cantonale très irrégulière des séropositifs. Cependant, si l'on compare la prévalence sérologique chez les coureurs ayant pour domicile les cantons d'Argovie, Berne, Bâle et Zurich, où les effectifs dépassent 50 personnes (Fig.IV.1.18), la différence entre ces séroprévalences n'est pas significative ($\chi^2=4.64$, ddl= 3, $p=0.2$). Le pourcentage de séropositifs ne varie pas de manière significative dans les 4 cantons.

IV.1.3.- Historique des cas cliniques et leur sérologie.

Lors de la prise 1, 29 cas cliniques (18 certains et 11 probables) ont été retenus. Nous observons donc une prévalence clinique pour la totalité des participants de 2.9% (29/983). Concernant les cas certains et probables, la prévalence clinique est respectivement égale à 1.8% (18/983) et 1.1% (11/983).

Nous avons entrepris une analyse séro-épidémiologique de l'ensemble des cas cliniques (Tabl.IV.1.3).

L'ECM est le symptôme le plus fréquent. Il a été observé chez 56.8% (17/29) des coureurs. Il représente souvent la seule manifestation clinique. Cependant, une personne a présenté le premier et le deuxième stade de la maladie (C9), soit un ECM suivi d'une méningite. Cinq coureurs ont présenté des troubles neurologiques, essentiellement des méningites, soit un taux de 17.2% (5/29). Des troubles articulaires ont été décrits dans 24.1% (7/29) des cas. Une personne a présenté un LBC, soit un taux de 3.4%. Il convient de signaler l'absence totale d'ACA.

En se référant aux dates d'apparition de la maladie, nous ne pouvons pas affirmer que la prévalence clinique varie de manière significative d'une année à l'autre. Toutefois, c'est en 1985 que le plus important nombre de cas cliniques a été enregistré (Tabl.IV.1.3).

La grande majorité des participants ayant présenté des signes cliniques (certains et probables) courent en forêt depuis 5 ans au moins (89.6%=26/29). Le pourcentage de cas cliniques qui passaient plus de 5 heures par semaine en forêt est de 13.7% (4/29). La piqûre de tiques a été signalée dans 96.5% (28/29) des cas. Le taux de coureurs qui ont signalé un nombre de piqûres supérieur à 5 est de 41.4% (12/29) (Tabl.IV.1.3).

La répartition selon le sexe est équilibrée: 51.7% (15/29) sont des femmes.

L'âge varie de 21 à 61 ans avec une moyenne à 41.2 ans. Les fréquences des cas cliniques selon les classes d'âge prédéfinies (IV.1.2.6) sont respectivement égales à 0% (0/29), 17.2% (5/29), 20.7% (6/29), 34.5% (10/29) et 27.6% (8/29). La grande majorité (82.7%=24/29) des personnes ayant présenté des manifestations cliniques ont plus de 30 ans. Quant à la distribution géographique de tous les cas cliniques, nous n'avons noté aucun regroupement lorsque nous nous référons au code postal du lieu de domicile des coureurs (Tabl.IV.1.3).

Des titres sérologiques positifs (IgG-ELISA) ont été observés dans 50% (9/18) des cas certains et dans 36.3% (4/11) des cas probables, soit chez 44.8% (13/29) de la totalité des cas cliniques (Tabl.IV.1.3).

Résumé des résultats de la première enquête.

IgM-IFI

Séroprévalence des coureurs (prise I)	12.6% (124/983)
Séroprévalence de la population de contrôle 1	0% (0/50)
Séroprévalence de la population de contrôle 2	4.1% (5/121)

La prévalence sérologique des coureurs d'orientation est statistiquement plus importante que celles des deux populations de contrôle.

IgG-IFI

Séroprévalence des coureurs (prise I)	15.3% (150/983)
Séroprévalence de la population de contrôle 1	4.0% (2/50)
Séroprévalence de la population de contrôle 2	3.3% (4/121)

La prévalence sérologique des coureurs d'orientation est statistiquement plus importante que celles des deux populations de contrôle.

IgG-ELISA

Séroprévalence des coureurs (prise I)	25.6% (251/983)
Séroprévalence de la population de contrôle 1	10.0% (5/50)

IgG-IFI et IgG-ELISA

La comparaison des résultats sérologiques (IgG) concernant les coureurs d'orientation obtenus par IFI et par ELISA lors de la prise I a montré une bonne corrélation. Le coefficient de corrélation est de 0.83.

Taux de séropositivité (IgG-ELISA) et les différentes réponses au questionnaire I

La prévalence sérologique augmente avec le nombre d'années de courses en forêt. A partir de 5 ans d'exposition en milieu forestier, le risque d'être séropositif devient important. Le risque relatif est de 1.6 ($p < 0.01$)

Le taux de coureurs piqués est de 84.7%. La prévalence sérologique des coureurs ayant signalé avoir été piqués est statistiquement plus importante que celle des coureurs qui ne l'avaient pas signalé.

La prévalence sérologique augmente de manière significative avec le nombre de piqûres rapporté. A partir de 5 piqûres, le risque d'être séropositif devient important. Le risque relatif est de 1.35 ($p < 0.01$).

La prévalence sérologique augmente de manière significative avec le nombre d'heures passées par semaine en forêt. A partir de 5 heures par semaine passées en forêt, le risque d'être séropositif devient important. Le risque relatif est de 1.14 ($p < 0.01$).

La prévalence sérologique ne diffère pas de manière significative selon le sexe (prise I et prise II, 307), mais elle augmente avec l'âge et elle est plus ou moins similaire dans les différents cantons suisses.

Prévalence clinique

29 cas cliniques (18 certains et 11 probables) ont été diagnostiqués avant la prise I. Nous avons noté 17 cas d'ECM, 5 cas de méningite (un coureur a développé un ECM suivi par une méningite), 7 cas d'arthrite et 1 cas de LBC. La prévalence clinique concernant la totalité des cas cliniques est de 2.9% (29/983). 44.8% (13/29) des coureurs ayant développé des signes cliniques certains et probables ont présenté des titres positifs d'IgG-ELISA.

IV.2.- Deuxième enquête séro-épidémiologique.

IV.2.1.- Résultats sérologiques.

IV.2.1.1.- Résultats sérologiques concernant les 307 nouveaux participants.

Sur un total de 307 sérums récoltés pour la première fois en automne 1986, 74 présentaient des anticorps anti-*B. burgdorferi* de type IgG à des titres positifs. Nous observons donc une séroprévalence de 24.1% (74/307) (Fig.IV.2.1). Le pic des log.dil se trouve à 4.1, la moyenne est égale à 3.93 alors que la variance est nettement inférieure, elle est égale à 0.18. Les titres d'IgG suivent une distribution régulière et non au hasard. Nous remarquons que la moyenne ainsi que la variance des log.dil sont les mêmes que celles observées dans la prise I ($M= 3.93$, $V= 0.18$). Ceci vient conforter notre démarche de réunir ces deux groupes afin d'effectuer l'étude relationnelle entre les différentes réponses au questionnaire (n°1) et les prévalences sérologiques.

IV.2.1.2.- Résultats sérologiques concernant les participants à la prise II.

Sur un total de 804 sérums récoltés et testés pour la deuxième fois en automne 1986, 222 étaient positifs. Nous observons donc une séroprévalence de 27.6% (222/804) (Fig.IV.2.2). Le pic des log.dil se trouve à 4.1. La moyenne et la variance des log.dil sont respectivement égales à 3.92 et 0.19. Nous remarquons que la moyenne ainsi que la variance des log.dil correspondantes aux nouveaux participants ($N=307$) et ceux de la prise II sont presque égales.

En se basant sur le fait que ces deux groupes de coureurs ont donné leur sang au même moment, il nous est paru logique de les regrouper afin de déterminer la prévalence sérologique en automne 1986. La séroprévalence chez ces deux groupes confondus est égale à 26.6% (296/1111) (Fig.IV.2.3). De même, le pic des log.dil est situé à 4.1. La moyenne ainsi que la variance sont respectivement égales à 3.92 et 0.19.

IV.2.2.- Relations entre les différentes réponses au deuxième questionnaire et les prévalences sérologiques.

IV.2.2.1.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine (h/s) dans la forêt au cours de la première période.

Au cours de la première période d'étude, nous avons étudié l'influence du nombre d'heures passées par semaine en forêt sur la séropositivité. Bien que la différence entre les séroprévalences correspondantes aux coureurs qui passent respectivement 1 h/s, 2 à 5 h/s, 6 à 10 h/s et plus de 10 h/s n'est pas significative ($\chi^2= 2.49$, ddl=3, $p=0.47$), la tendance que la prévalence sérologique augmente en fonction du nombre d'heures est bien réelle (Fig.IV.2.4). Par ailleurs, nous avons comparé les séroprévalences des coureurs qui passent 1 à 5 h/s (26.0%= 144/552) et 6 h/s ou plus (30.0%=73/243) en forêt: aucune différence significative n'a été observée ($\chi^2= 1.33$, ddl=1, $p=0.24$).

IV.2.2.2.-Séroprévalence selon les vêtements portés lors des courses (pantalons et manches).

Durant la période située entre la première et la deuxième prise, nous nous sommes intéressés aux tenues que portent les coureurs, à savoir quelle est leur influence sur les prévalences sérologiques.

Nous signalons que cette étude comporte trois types de coureurs:

- "non couverts" (portant des pantalons courts et des vêtements à manches courtes).
- "semi couverts" (portant des pantalons courts et des vêtements à manches longues ou des pantalons longs et des vêtements à manches courtes).
- "couverts" (portant des pantalons longs et des vêtements à manches longues).

Le port de vêtements longs (coureurs "couverts") protège-t-il d'avantage des piqûres de tiques et par voie de conséquence de l'infection spirochétale que le port de vêtements courts (coureurs "non couverts" ou "semi couverts") ?

La prévalence sérologique correspondante aux coureurs "couverts", "semi couverts" et "non couverts" est respectivement égale à 35.6% (79/222), 20.9% (74/353) et 29.03% (54/186) (Fig.IV.2.5). La comparaison de ces séroprévalences a montré une différence significative ($\chi^2=15.1$, ddl=2, $p=0.0005$). La séroprévalence varie de manière significative selon que les coureurs sont "couverts", "semi couverts" ou "non couverts". Toutefois, la séroprévalence la plus élevée a été notée chez les coureurs "couverts".

Bien que la différence entre les séroprévalences est significative, il n'existe pas d'association entre le fait d'être "couvert", "semi-couvert" ou "non couvert" et le taux d'individus séropositifs.

Le taux de coureurs piqués correspondant aux coureurs "couverts", "semi couverts" et "non couverts" est respectivement égal à 51.8% (99/191), 55.9% (178/318) et 62.2% (102/164) (Fig.IV.2.5). Il n'existe pas de différence significative entre ces taux ($\chi^2=3.88$, ddl=2, $p=0.14$). Il résulte que les coureurs "couverts" sont autant piqués que les "non couverts" ou "semi couverts".

Le port de vêtements longs (coureurs "couverts") ne protège pas davantage des piqûres de tiques et par voie de conséquence de l'infection spirochétale.

Lors des courses, le port de vêtements en nylon protège-t-il davantage des piqûres de tiques et par voie de conséquence de l'infection spirochétale que le port de vêtements en coton?

Nous signalons que le tissu des vêtements portés lors des courses est soit:

- en nylon .
- en nylon et en coton (pantalons en nylon et manches de vêtements en coton ou pantalons en coton et manches de vêtements en coton).
- en coton.

L'analyse de cette question a été faite en tenant compte seulement des coureurs portant des habits soit en nylon, soit en coton.

La prévalence sérologique des coureurs portant des habits en nylon et en coton est respectivement égale à 31.6% (80/253) et 29% (20/69) (Fig.IV.2.6). Il n'existe pas de différence significative entre ces deux séroprévalences ($\chi^2=0.18$, ddl=1, $p=0.67$). Il résulte que les coureurs portant des habits en coton sont autant séropositifs que les coureurs portant des habits en nylon. Le taux de coureurs piqués correspondant aux participants portant des habits en nylon et en coton est respectivement égal à 53.4% (116/217) et 53.2% (33/62) (Fig.IV.2.6). Il n'existe pas de différence significative entre ces deux taux ($\chi^2=0.01$, ddl=1, $p=0.9$). Il résulte que les coureurs portant des habits en nylon sont autant piqués que les coureurs portant des habits en coton.

IV.2.2.3.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques au cours de la première période.

Cette période (printemps 86-automne 86) correspond à la période d'activité des tiques. L'impact de la piqûre de tiques sur la prévalence sérologique au cours de cette période est très intéressant à étudier.

Nous observons que 56.8% (404/ 711) des coureurs ont signalé avoir été piqués au cours de cette période. La prévalence sérologique chez les

coureurs qui ont été piqués et chez ceux qui ne l'ont pas été au cours de la première période d'étude est respectivement égale à 30.9% (125/404) et 23.1% (71/307) (Fig.IV.2.7). La différence entre ces deux prévalences sérologiques est significative ($\chi^2=5.10$, ddl=1, $p=0.02$). Ceci signifie que le taux de coureurs séropositifs est plus important chez ceux qui ont signalé qu'ils avaient été piqués que chez ceux qui ne l'avaient pas été pendant cette période.

Le risque relatif correspondant aux coureurs ayant signalé au moins une piqûre par rapport à ceux qui ne l'ont pas signalé est égal à 1.33. Par conséquent la probabilité d'être séropositif chez les coureurs ayant signalé au moins une piqûre de tiques durant la première période est 1.33 fois plus importante que celle des coureurs qui ne l'ont pas signalé.

Signalons qu'un grand pourcentage des coureurs qui ont été piqués au cours de la première période d'étude étaient déjà séropositifs et qu'ils ont rapporté avoir été piqués au moins une fois avant le commencement de l'étude. Par conséquent, afin de mieux comprendre l'impact de la piqûre de tiques sur la sérologie, nous avons retenu les coureurs qui n'avaient jamais été piqués avant la prise I, mais qui l'ont été lors de la période séparant la prise I de la prise II. Nous avons alors mis en relation la notion de piqûre de tiques et les titres sérologiques chez ces personnes.

Parmi les 21 coureurs qui ont répondu à cette condition, 7 étaient déjà séropositifs à la prise I, soit un pourcentage de 33.3% (7/21). Aucun cas de séroconversion n'a été observé après la piqûre. Par contre, nous avons noté une augmentation du titre d'IgG dans un cas où le log₁₀ est passé de 3.66 à la prise I à 3.19 à la prise II avec un développement d'ECM (Tabl. IV.2.5; C40).

IV.2.2.4.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques durant la première période.

Nous avons étudié l'importance du nombre de piqûres de tiques rapporté par les coureurs au cours de cette période et son influence sur la prévalence sérologique.

Nous observons que la majorité des coureurs ont rapporté un nombre de piqûres qui varie de un à cinq (81.9% = 331/404) (Fig.IV.2.8). Cependant, ce nombre peut être plus important encore (plus de 10 piqûres en une saison de course) mais il représente un faible pourcentage, soit 4.7% (19/404) (Fig.IV.2.8).

Les séroprévalences correspondantes aux coureurs qui ont été piqués 1 à 5, 6 à 10 et plus de 10 fois sont respectivement égales à 30.8% (102/331), 25.9% (14/54) et 47.4% (9/19) (Fig.IV.2.8). La différence entre ces séroprévalences est non significative ($\chi^2=3.04$, ddl=2, $p=0.21$). Par conséquent, la prévalence sérologique ne varie pas de manière proportionnelle avec le nombre de piqûres. Bien qu'il n'existe pas

d'association entre la séropositivité et le nombre de piqûres rapporté au cours de ces six mois de course, la prévalence sérologique devient plus importante (47.4%= 9/19) dès que le nombre de piqûres dépasse 10 (Fig.IV.2.8).

IV.2.2.5.- Séroprévalence et vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques (FSME).

L'encéphalite à tiques est une maladie liée au milieu forestier et son vecteur primaire est le même que celui de la Borréliose de Lyme: *I. ricinus*. Il nous est paru intéressant d'étudier la relation entre la vaccination contre le virus F.S.M.E et la prévalence des coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* afin de voir s'il y a des réactions croisées entre les anticorps anti-F.S.M.E et les anticorps anti-*B. burgdorferi*.

Sur un total de 797 coureurs ayant répondu à cette question, 118 ont signalé qu'ils ont été vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques. Le taux de coureurs séropositifs (IgG anti-*B. burgdorferi*) parmi ceux qui ont été vaccinés et non vaccinés est respectivement égal à 33.1% (39/118) et 26.4% (179/679) (Fig.IV.2.9). La différence entre ces deux taux est non significative ($\chi^2=2.26$, ddl=1, $p=0.13$). Par conséquent, la prévalence des coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* ne change pas de manière significative selon qu'ils sont vaccinés ou non contre le virus de l'encéphalite à tiques.

IV.2.3.- Evolution des titres d'IgG au cours de la première période.

Lors de la première année d'étude (1986), 790 personnes ont donné leur sang au printemps et en automne; il nous est paru indispensable d'étudier l'évolution des titres sérologiques au cours de cette période. La grande majorité des titres (93.3%=737/790) est restée stable (sans changement sérologique significatif). Cependant, 34 personnes sur un total de 588 initialement séronegatives, sont devenues séropositives à la deuxième prise; 10 d'entre elles ont montré une réelle séroconversion (Tabl.IV.2.1). Le taux de séroconversion est de 1.7% (10/588). Parmi celles qui ont présenté une réelle séroconversion, une seule a développé une paralysie faciale (P.F) avec un passage du titre d'anticorps de 3.99 à 2.62 (Tabl.IV.2.2; S4). Par conséquent, le taux d'infection inapparente est de 1.5% (9/588).

L'analyse des questionnaires 1 et 2 concernant les coureurs qui ont présenté une séroconversion réelle (Tabl.IV.2.2) a montré que:

- 80% (8/10) de ces coureurs fréquentaient le milieu forestier depuis plus de 5 ans.

- 70% (7/10) ont signalé qu'ils avaient été piqués par des tiques avant la prise I avec un nombre de piqûres variant de 1 à 50.

- 30% (3/10) des coureurs qui ont manifesté une vraie séroconversion ont signalé qu'ils avaient été piqués par des tiques au cours de la première période; le nombre de piqûres signalé varie de 1 à 10. Le nombre d'heures passées par semaine en forêt durant cette période n'est pas négligeable puisque 50% (5/10) passent plus de 5 heures par semaine en forêt. Signalons aussi que le taux de coureurs "couverts", "semi couverts" et "non couverts" est respectivement égal à 20% (2/10), 40% (4/10) et 40% (4/10).

- 30 % (3/10) sont de sexe féminin.

- l'âge varie de 16 à 48 ans avec une moyenne à 32.3 ans. Le taux de coureurs avec séroconversion dont l'âge est compris entre 10 à 19, 20 à 29, 30 à 39, 40 à 49 et ≥ 50 ans est respectivement égal à 10% (1/10), 30% (3/10), 30% (3/10), 30% (3/10) et 0% (0/10).

Parallèlement, 19 personnes sur un total de 202 (9.4%), qui avaient des titres d'IgG positifs à la première prise, sont devenues séronégatives à la prise II et 4 d'entre elles ont montré une augmentation du log₂ dil de 0.38, soit un pourcentage de 1.9% (4/202). Notons que ces dernières ont signalé au moins une piqûre de tiques au cours de cette période.

IV.2.4.- Cas cliniques signalés en automne 1986

IV.2.4.1.-Historique des cas cliniques parmi les 307 nouveaux participants.

Parmi les 307 coureurs qui ont participé à l'étude pour la première fois en automne 1986, 5 cas cliniques, 3 certains (C30, C31 et C32) et 2 probables (C33 et C34), ont été diagnostiqués avant 1986 (Tabl.IV.2.3).

Parmi les trois cas cliniques certains, deux avaient développé une méningite, le troisième avait eu une paralysie faciale. Parmi les deux cas probables, nous avons noté une méningite et une sclérose en plaques.

L'analyse du questionnaire n°1 concernant l'ensemble des cas cliniques a montré que (Tabl.IV.2.3):

-100% pratiquaient leur sport depuis plus de 5 ans à raison de 2 à 5 heures par semaine en forêt.

- 80% (4/5) avaient signalé avoir été piqués par des tiques.

- 60% (3/5) ont rapporté un nombre de piqûres dépassant 5.
- 80% (4/5) sont des hommes.
- l'âge varie de 23 à 46 ans avec une moyenne à 32.4 ans. Parmi ces coureurs, la majorité (60% =3/5) sont situés dans la classe d'âge de 20 et 29 ans.
- 80% (4/5) avaient des titres positifs d'IgG. Signalons que la personne séronégative (C34) avait développé une méningite en 1966 alors qu'elle pratiquait ce sport depuis 5 à 10 ans déjà.

La prévalence clinique dans le passé parmi ces nouveaux participants est égale à 1.6% (5/307).

IV.2.4.2.- Cas cliniques diagnostiqués durant la première période parmi les 307 nouveaux participants.

Au cours de cette saison de course (printemps-automne 86), 5 cas d'ECM certains ont été diagnostiqués (Tabl.IV.2.4). Signalons que deux coureurs (C38, C39) n'ont pas répondu au questionnaire n°1.

L'analyse sérologique a montré que 3 personnes (C35, C36, C37) sur 5 présentaient des titres positifs d'IgG après le développement de l'ECM, soit un taux de 60.0%.

L'analyse épidémiologique concernant les 3 personnes ayant répondu au questionnaire n°1 a montré qu'il s'agit de 3 hommes. L'âge varie de 26 à 63 ans avec une moyenne à 43 ans. Ils avaient été piqués en 1986 et signalaient un nombre de piqûres variant de 1 à 50. Ils pratiquaient ce sport depuis plus de 5 ans (Tabl.IV.2.4).

Nous remarquons aussi que tous les cas cliniques ont été diagnostiqués entre le mois d'avril et le mois de septembre avec une majorité au mois de juillet (40%=2/5).

IV.2.4.3.- Incidence clinique parmi les coureurs ayant participé aux prises I et II (Période I).

Durant la période séparant la prise I de la prise II, 6 coureurs ont développé des signes cliniques: 4 personnes ont développé un ECM, une autre a souffert d'une atrophodermie et la dernière a présenté des troubles neurologiques (paralysie faciale) (Tabl.IV.2.5).

L'augmentation du titre d'IgG après avoir développé des symptômes typiques de la Borréliose de Lyme a été observée dans 50 % (3/6) des cas cliniques (C40, C43, C45) (Tabl.IV.2.5). Un seul cas de séroconversion a

été observé à la suite d'une paralysie faciale (C45) avec un passage du titre d'anticorps de 3.99 à 2.62. Une seule personne est restée séronégative après avoir développé un ECM (C41) (Tabl.IV.2.5).

L'antibiothérapie à base de pénicilline a été pratiquée dans 4 cas (C41, C42, C44 et C45). Nous avons observé plusieurs types de variations du titre d'IgG après ce traitement: augmentation du titre d'IgG (C45), diminution du titre (C44) et stabilité du titre (C41 et C42) (Tabl.IV.2.5).

La piqûre de tiques a été signalée dans 83.3% (5/6) des cas cliniques avant la prise I, 66.6% (4/6) ont rapporté un nombre de piqûres supérieur à 5 (Tabl.IV.2.5). Il s'agit d'anciens coureurs, 83.3% (5/6) d'entre eux pratiquaient ce sport depuis plus de 10 ans et la majorité (83.3%=5/6) passaient 2 à 5 heures par semaine en forêt (Tabl.IV.2.5).

Au cours de la première période d'étude, tous ces cas cliniques ont signalé qu'ils avaient été piqués par des tiques: le nombre de piqûres variait de 1 à 5 fois. Signalons qu'une seule personne (C40) a été piquée pour la première fois durant cette période. Parmi toutes ces personnes, 33.3% (2/6) ont passé plus de 5 heures par semaine en forêt. Notons également que le taux de coureurs "couverts" est de 33.3% (2/6) alors que le taux de coureurs "semi couverts" est plus important, il est de 66.6% (4/6).

L'âge des personnes ayant développé des signes cliniques au cours de cette période varie de 32 à 58 ans avec une moyenne à 47.6 ans. La grande majorité des cas cliniques (50%= 3/6) est âgée de plus de 50 ans.

Parmi les 6 cas cliniques, 33.3% (2/6) sont des femmes. Statistiquement, par rapport à l'effectif total, nous ne pouvons pas comparer le taux de cas cliniques des femmes avec celui des hommes.

Nous remarquons aussi que tous les cas cliniques diagnostiqués au cours de la première période sont apparus entre le mois d'avril et le mois d'octobre avec une majorité au mois de mai et juillet.

Si l'on ne tient compte que des coureurs qui ont participé à la fois aux prises I et II, pendant les six mois d'étude, l'incidence clinique est de 0.75% (6/790) alors que l'incidence d'infection inapparente, plus importante, est de 1.5% (9/588). Si l'on incluait les 307 nouveaux coureurs aux 790 coureurs ayant participé aux deux prises, l'incidence clinique pendant la première période serait égale à 1% (11/1097).

Résumé des résultats de la deuxième enquête.

IgG-ELISA

La séroprévalence concernant les 307 nouveaux participants à la prise II est de 24.1%.

La séroprévalence concernant les 804 participants à la prise II est de 27.6%.

La séroprévalence concernant l'ensemble des participants à la prise II est de 26.6%.

Taux de séropositivité (prise II.804) et les différentes réponses au questionnaire II

Au cours de la première période (printemps 86-automne 86), la prévalence sérologique ne varie pas de manière significative avec le nombre d'heures passées par semaine en forêt.

Les coureurs "couverts" sont autant séropositifs et autant piqués que les coureurs "non couverts" ou "semi couverts".

Durant cette période, 56.8% des coureurs (prise II. 804) ont signalé avoir été piqués au cours de cette période. Les coureurs ayant signalé avoir été piqués au cours de cette période sont souvent plus séropositifs que les coureurs qui n'ont pas signalé de piqûres. Parmi les 804 participants à la prise II, 21 coureurs ont signalé qu'ils avaient été piqués pour la première fois durant la première période. Parmi ces derniers, aucun n'a développé de séroconversion et un seul a développé un ECM.

La prévalence sérologique ne varie pas de manière significative avec le nombre de piqûres rapporté au cours de cette période.

La séroprévalence (taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi*) ne varie pas de manière significative chez les coureurs vaccinés et non vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques.

Taux de séroconversion.

Au cours de la première période, nous avons noté un taux de séroconversion de 1.7% (10/588). La probabilité de développer des signes cliniques parmi les coureurs ayant présenté une séroconversion est de 0.1 (1/10). Parmi les coureurs avec séroconversion, un seul a développé une paralysie faciale, d'où un taux d'infection inapparente de 1.5% (9/588).

Prévalence clinique concernant les 307 nouveaux participants.

Parmi les 307 nouveaux participants à la prise II, 5 personnes avaient développé des manifestations cliniques dans le passé (avant la prise I), d'où une prévalence clinique de 1.6%.

Incidence clinique durant la première période.

Au cours de la première période, 11 cas cliniques ont été diagnostiqués (5 ECM parmi les 307 nouveaux participants et 6 parmi les 790 participants aux prises I et II: 4 ECM, 1 atrophodermie de Pierini-Pasini et 1 paralysie faciale). L'incidence clinique au cours de cette période est de 0.75% (6/790).

IV.3. Troisième enquête séro-épidémiologique.

IV.3.1.- Résultats sérologiques.

Au printemps 1987, 795 sérums ont été récoltés et testés, 237 d'entre eux étaient positifs, soit une séroprévalence de 29.8% (237/795) (Fig.IV.3.1). La moyenne des log.dil est égale à 3.87 alors que la variance est nettement inférieure, elle est égale à 0.18. Il s'agit d'une distribution régulière et non au hasard. Le pic des valeurs de log.dil est égal à 4. Nous assistons à un déplacement du pic par rapport aux deux prises précédentes ainsi qu'à une diminution de la moyenne malgré que la variance n'a pas fluctué de manière significative.

IV.3.2.- Relations entre la séroprévalence et les différentes réponses au troisième questionnaire.

IV.3.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques pendant la deuxième période.

Etant donné que les coureurs continuent à fréquenter le milieu forestier, mais de façon moins importante pendant cette période (automne 1986 - printemps 1987) où les tiques sont considérées comme inactives vu les conditions climatiques défavorables, courent-ils encore le risque de contracter la Borréliose de Lyme?

Nous avons noté un taux de piqûres de 33.8% (231/683) au cours de cette période. La prévalence sérologique des coureurs ayant signalé au moins une piqûre de tiques au cours de cette période est de 30.7% (71/231); celle des coureurs qui ne l'avaient pas signalé est de 28.8% (130/452) (Fig.IV.3.2). La comparaison des séroprévalences chez les participants qui ont été piqués et chez ceux qui ne l'ont pas été n'a pas montré de différence significative ($\chi^2 = 0.19$, ddl=1, $p=0.65$).

Dans le but de mieux comprendre l'influence de la piqûre de tiques sur la sérologie, nous avons retenu les coureurs qui n'ont pas été piqués durant la première période et qui l'ont été lors de la deuxième. Nous avons alors mis en relation la piqûre de tiques et les titres sérologiques chez ces personnes. Sur un total de 24 coureurs, 6 étaient déjà séropositifs. Un seul a présenté une augmentation du titre d'IgG avec un passage de log.dil de 4.05 à 3.72 sans développement de signes cliniques alors que la majorité des autres titres sont restés stables.

L'étude de leur suivi sérologique (prise IV, V) n'a montré aucun changement.

IV.3.2.2.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques survenues lors de la deuxième période.

Durant cette période, le risque de piqûre est bien réel. Aussi avons-nous analysé l'influence du nombre de piqûres survenues sur la prévalence sérologique.

La grande majorité des coureurs ont signalé un nombre de piqûres variant de 1 à 5, soit 83.4% (193/231) (Fig.IV.3.3). Cependant, nous remarquons que 3.4% (8/231) des coureurs ont mentionné un nombre de piqûres supérieur à 10.

La prévalence sérologique des coureurs ayant indiqué un nombre de piqûres variant de 1 à 5, de 6 à 10 et plus de 10 est respectivement égale à 30.1% (58/193), 30.0% (9/30) et 50.0% (4/8). La prévalence sérologique ne varie pas de manière significative en fonction du nombre de piqûres ($\chi^2= 0.26$, ddl=2, $p=0.61$). Cependant, la séroprévalence augmente de façon très importante lorsque le nombre de piqûres dépasse 10 (Fig.IV.3.3).

IV.3.2.3.- Séroprévalence et vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques.

Parmi les participants à la troisième prise, 21.2 % (168/793) (Fig.IV.3.4) ont signalé dans le questionnaire n°3 avoir été vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques. Il nous est paru intéressant de comparer une seconde fois la prévalence des coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* chez les coureurs vaccinés et non vaccinés contre ce virus.

Les séroprévalences chez ces deux types de coureurs sont respectivement égales à 30.9% (52/168) et 30.1% (188/625) (Fig.IV.3.4). La différence entre ces deux séroprévalences est non significative ($\chi^2=0.05$, ddl=1, $p=0.82$). Par conséquent, la prévalence sérologique ne change pas de manière significative selon que les coureurs sont vaccinés ou non contre le virus de l'encéphalite à tiques .

IV.3.3.- Evolution des titres d'IgG au cours de la deuxième période.

Parmi les 795 coureurs ayant donné leur sang au printemps 1987 (prise III), 595 en avaient également donné en automne 86 (prise II). La grande majorité des titres (90.9%=541/595) sont restés stables (très peu de passage des titres du négatif au positif ou dans le sens contraire). Cependant, un changement du négatif au positif a été observé dans 32 cas sur un total de 426 personnes séronégatives lors de la prise II, soit un

pourcentage de 7.5% (32/426) (Tabl.IV.3.1). Parmi ces 32 cas, 11 ont présenté une réelle séroconversion. Par conséquent, le taux de séroconversion est égal à 2.6% (11/426); il est égal au taux d'infection inapparente puisqu'il n'y a pas eu développement de manifestations cliniques parmi les coureurs qui ont présenté une vraie séroconversion. Aucun cas clinique n'a été diagnostiqué au cours de cette période parmi les autres participants à la prise III qui n'avaient pas présenté de séroconversion.

L'analyse épidémiologique des questionnaires n°2 et 3 concernant les 11 personnes ayant présenté une réelle séroconversion a montré que (Tabl.IV.3.2):

- lors de la première période, 18.2% (2/11) fréquentaient le milieu forestier à raison de 6 heures par semaine ou plus; 33.3% étaient "couverts" alors que le taux de coureurs "semi couverts" et "non couverts" est de 66.6% (6/9); 36.3% (4/11) ont été piqués par des tiques avec un nombre variant de 1 à 5 durant la première période.

- lors de la deuxième période, 14.3% (1/7) ont signalé avoir été piqués. Signalons que la séroconversion a eu lieu chez les non vaccinés contre le virus FSME et chez les coureurs qui venaient de l'être au cours de la deuxième période.

Parmi les 11 cas de séroconversion, 6 sont des femmes, soit un taux de 54.5%. L'âge varie de 17 à 63 ans avec une moyenne à 41.2 ans. La grande majorité des personnes (45.4%=5/11) sont âgées entre 40 et 49 ans.

Parallèlement aux séroconversions réelles, un passage du positif au négatif a été observé dans 22 cas sur un total de 169 initialement positifs en automne 1986, soit un taux de 13.0% (Tabl.IV.3.1). Trois personnes ont montré une augmentation du log.dif de 0.38 au minimum, soit un pourcentage de 1.7% (3/169). Parmi ces dernières, une seule a rapporté une piqûre de tique durant la deuxième période.

Résumé de la troisième enquête.

IgG-ELISA

La séroprévalence obtenue lors de la prise III est de 29.8%.

Taux de séropositivité et les différentes réponses aux questionnaires III

Au cours de la deuxième période, 33.8% des participants à la prise III ont signalé avoir été piqués par des tiques. Bien que la séroprévalence des coureurs qui ont été piqués au cours de cette période est supérieure à celle des coureurs qui ne l'ont pas été, la différence n'est pas statistiquement significative. Au cours de cette période, 24 coureurs ont signalé avoir été piqués pour la première fois. Parmi ces derniers, aucun n'a présenté ni de réelle séroconversion ni de signes cliniques suite à la piqûre de tiques.

La séroprévalence ne varie pas de manière proportionnelle avec le nombre de piqûres rapporté.

La séroprévalence (taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti- *B. burgdorferi*) ne diffère pas de manière significative chez les coureurs vaccinés et non vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques.

Taux de séroconversion

Au cours de cette période, le taux de séroconversion est de 2.6%. Aucun coureur n'a développé de signes cliniques parmi les cas de séroconversion.

IV.4.- Quatrième enquête séro-épidémiologique.

IV.4.1.- Résultats sérologiques.

En automne 1987, 618 sérums ont été récoltés et testés par ELISA afin de déterminer les titres d'IgG correspondants; 180 étaient positifs. Nous observons donc une séroprévalence de 29.1% (Fig.IV.4.1). La moyenne des valeurs de log.dil est égale à 3.87 alors que la variance est nettement inférieure, elle est égale à 0.18. Bien que la moyenne et la variance sont les mêmes que celles observées lors de la prise III, le pic des log.dil se situe à 4.2 alors qu'il était à 4.0 à la prise III.

IV.4.2.- Relations entre les prévalences sérologiques et les différentes réponses au quatrième questionnaire.

IV.4.2.1.-Séroprévalence et notion de piqûre de tiques pendant la troisième période.

L'activité des tiques a été intense durant cette période (printemps-été) ainsi que la fréquentation du milieu forestier. Il était alors intéressant d'évaluer la relation entre la notion de piqûre et la prévalence sérologique.

Plus de la moitié des coureurs ont signalé au moins une piqûre de tiques au cours de cette période, soit 57.9% (326/563). La prévalence sérologique chez les coureurs qui ont signalé au moins une piqûre de tiques et chez les coureurs qui n'ont pas été piqués est respectivement égale à 31.% (101/326) et 27.4% (65/237) (Fig.IV.4.2). La différence entre ces deux séroprévalences est non significative ($\chi^2= 0.83$, ddl=1, $p=0.36$).

Dans le but de mieux comprendre l'influence de la piqûre de tiques sur la sérologie, nous avons retenu les coureurs qui n'ont pas été piqués au cours de la prise III mais qui l'ont été à la prise IV. Nous avons alors mis en relation la piqûre de tiques et les titres sérologiques chez ces personnes. Sur un total de 113 coureurs piqués pour la première fois au cours de la troisième période, 32 étaient séropositifs lors de la prise III. Parmi ces 113 personnes, une seule a présenté une augmentation du titre d'IgG avec un passage de log.dil de 3.76 à 3.51 sans développement de signes cliniques alors que la majorité des autres titres sont restés stables. L'étude de leur suivi sérologique (prise V) n'a montré aucun changement.

IV.4.2.2.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques rapporté durant la troisième période.

Au cours de cette période, 57.9% des coureurs ont signalé qu'ils avaient été piqués par des tiques. Parmi ces derniers, 82.8% (270/326) ont rapporté un nombre de piqûres variant entre 1 et 5 (Fig.IV.4.3). Il convient donc de voir comment la prévalence sérologique varie en fonction du nombre de piqûres.

La prévalence sérologique ne varie pas de manière proportionnelle avec le nombre de piqûres rapporté. Par ailleurs, la comparaison des séroprévalences correspondantes aux coureurs ayant rapporté un nombre de piqûres variant 1 à 5, 6 à 10 et plus de 10 piqûres est respectivement égale à 29.3% (79/270), 43.2% (19/44) et 25% (3/12) (Fig.IV.4.3). La comparaison de ces séroprévalences n'a pas montré de différence significative ($\chi^2= 2.18$, ddl=2, $p=0.13$). Notons que, parmi les coureurs ayant signalé un nombre de piqûres variant de 6 à 10, la séroprévalence est la plus importante.

Nous avons comparé par ailleurs les séroprévalences correspondantes aux coureurs ayant signalé un nombre de piqûres variant de 1 à 5 (29.3%=79/270) et plus de 5 (39.3%=22/56). Il n'existe pas de différence significative entre ces deux séroprévalences ($\chi^2= 1.92$, ddl=1, $p=0.16$).

IV.4.2.3.- Séroprévalence et vaccination contre le virus FSME.

Parmi les participants à la quatrième prise, un nombre non négligeable (n=154) ont signalé dans le questionnaire n°4 avoir été vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques. La comparaison des séroprévalences (taux de coureurs présentant un titre d'IgG anti-*B. burgdorferi* positif) correspondantes aux coureurs vaccinés et non vaccinés a été entreprise. En se référant à la figure IV.4.4, la différence entre ces deux séroprévalences est non significative ($\chi^2= 1.89$, ddl=1, $p=0.16$). Par conséquent, la prévalence sérologique ne fluctue pas de manière significative selon que les coureurs sont vaccinés ou non contre le virus de l'encéphalite à tiques.

IV.4.3.- Evolution des titres d'IgG au cours de la troisième période.

Au total, 524 sérums ont été testés à la fois au printemps et en automne 1987. Une grande stabilité des titres d'IgG a été observée dans 92.3% (484/524) des cas (Tabl.IV.4.1). Un changement sérologique du négatif (prise III) au positif (prise IV) a été constaté dans 19 cas sur un total de 366 initialement négatifs à la prise III, soit un pourcentage de 5.2% (19/366). Une réelle séroconversion a été observée dans 6 cas, soit un taux de 1.6% (6/366). Parallèlement, un changement dans le sens

contraire au précédent a été observé dans 21 cas (Tabl.IV.4.1); deux personnes ont montré une augmentation du titre d'IgG dépassant 0.38 entre la prise III et la prise IV sans avoir signalé de piqûres de tiques au cours de cette période.

L'analyse épidémiologique relative aux 6 personnes qui ont présenté une réelle séroconversion durant la troisième période (Tabl.IV.4.2), a montré que:

- 66.6% (4/6) des cas ont signalé une piqûre de tiques au cours de cette période;
- 66.6% (4/6) sont de sexe féminin;
- l'âge varie de 17 à 56 ans avec une moyenne à 36.2 ans. Le taux de coureurs âgés de 10 à 19, 20 à 29, 30 à 39, 40 à 49 et \geq 50 ans est respectivement égal à 16.6% (1/6), 33.3% (2/6), 0% (0/6), 16.6% (1/6) et 33.3% (2/6).

Il convient aussi de noter que la vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques n'a pas d'influence sur la réponse immunitaire lorsqu'il s'agit d'infection par *B. burgdorferi*. En effet, la séroconversion a eu lieu chez les non vaccinés (S22, S23) et chez ceux qui venaient de l'être (S27) (Tabl.IV.4.2).

Signalons aussi que nous avons étudié une fois encore, les vêtements portés par ces coureurs lors de la première période afin de voir le taux de coureurs "couverts" (portant des pantalons longs et des vêtements à manches longues). Parmi ces participants, 33.3% (2/6) sont "couverts", le restant sont soit "non couverts" soit "semi couverts".

IV.4.4.- Cas cliniques signalés durant la troisième période.

Un seul cas d'ECM récurrent probable a été diagnostiqué au cours de cette période (Juillet, 1987). Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans qui n'a pas signalé de piqûre de tiques durant cette période (voir S17, Tabl.IV.3.2). Toutefois, durant la deuxième période (automne 86-printemps 87), il y a eu une élévation du titre d'IgG avec une réelle séroconversion, le log.dil est passé de 4.15 à la deuxième prise à 3.02 lors de la troisième prise et à 2.61 à la prise IV.

S'agissant d'un ECM récurrent, il est fort probable que l'infection a eu lieu lorsqu'il y a eu séroconversion, c'est-à-dire au cours de la deuxième période; il en résulte que l'incidence clinique pour cette période (deuxième) ne serait pas de 0%, comme nous l'avons démontrée, mais de 0.17% (1/595), alors que l'incidence d'infection inapparente serait égale à 2.3% (10/426).

Au cours de la troisième période d'étude, aucune infection symptomatologique n'a eu lieu hormis un cas d'ECM. En conclusion, durant ces six mois d'étude, l'incidence clinique observée est 0.0% (0/524). Quant à l'incidence d'infection inapparente, elle est plus élevée, soit 1.6% (6/366).

Notons qu'un cas de LBC a été également diagnostiqué en juillet 1987, mais cette personne avait participé à l'étude uniquement au cours de l'année 1986. Il s'agit d'un homme de 25 ans. Son titre d'IgG est passé de 3.84 à la prise I à 4.40 lors de la deuxième prise. Cette personne a signalé plusieurs piqûres de tiques (6 à 10 piqûres) durant la première période.

Signalons aussi qu'un coureur a présenté en octobre 1987 un syndrome de Reiter qui a été traité avec de la doxycycline. Il s'agit d'un homme de 33 ans. Son titre d'IgG est passé de 4.04 à la prise I à 3.76 à la prise II et 4.02 à la prise IV.

Résumé de la quatrième enquête.

IgG-ELISA

La séroprévalence obtenue lors de la prise VI est de 29.1%.

Taux de séropositivité et les différentes réponses aux questionnaires IV

Au cours de la troisième période, 57.9% des coureurs ont signalé avoir été piqués par des tiques. Bien que la séroprévalence des coureurs qui ont été piqués au cours de cette période est supérieure à celle des coureurs qui ne l'ont pas été, la différence n'est pas statistiquement significative. Au cours de cette période, 113 coureurs ont signalé avoir été piqués pour la première fois. Parmi ces derniers, aucun n'a présenté ni de séroconversion ni de signes cliniques suite à la piqûre de tiques.

La séroprévalence ne varie pas de manière proportionnelle avec le nombre de piqûres rapporté.

La séroprévalence (taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti- *B. burgdorferi*) ne diffère pas de manière significative chez les coureurs vaccinés et non vaccinés contre le virus de l'encéphalite à tiques.

Taux de séroconversion, taux d'infection inapparente et incidence clinique

Au cours de cette période, le taux de séroconversion est de 1.6%. Aucun coureur n'a développé de signes cliniques parmi les cas de séroconversion.

Durant cette période, un coureur a développé un LBC mais il n'a pas participé à la prise IV. Nous avons également diagnostiqué un cas d'ECM récurrent. Cette personne a présenté une séroconversion lors de la deuxième période, le titre d'anticorps est passé de 4.15 à la prise II à 3.02 à la prise III et à 2.61 lors de la prise IV. Nous déduisons que l'infection a eu lieu lors de la deuxième période.

Par conséquent, au cours de la deuxième période, parmi les 11 personnes ayant présenté une séroconversion, une seule a eu un ECM. La probabilité de développer des signes cliniques parmi les coureurs ayant présenté une réelle séroconversion est de 0.09 (1/11). L'incidence d'infection inapparente est de 2.3%. L'incidence clinique est de 0.17%.

Lors de la troisième période, l'incidence d'infection inapparente est de 1.6%. L'incidence clinique est de 0.0%.

IV.5.- Cinquième enquête séro-épidémiologique.

Rappelons tout d'abord que la sélection de tous les cas cliniques a été faite par le médecin principal de notre équipe (Dr H. Fahrer) en se basant sur les questionnaires. Tout au long de cette étude, les cas cliniques ont été classés comme suit:

- *peu probables* si la description du symptôme ne suggère pas de manière très forte la Borréliose de Lyme. Cette catégorie n'a pas été tenue en considération.
- *probables* si la description du symptôme suggère fortement la maladie;
- *certaines* si la confirmation du médecin traitant a eu lieu.

Dès lors, il nous semblait intéressant d'effectuer une cinquième prise de sang au printemps 1988, afin d'étudier l'évolution des titres d'anticorps. Cela concernait l'ensemble des cas cliniques (*probables* et *certaines*) qui ont accepté de participer à une cinquième prise (n=20).

IV.5.1.- Etude du suivi sérologique de tous les cas cliniques.

Les titres d'IgG chez la grande majorité des cas cliniques certains et probables diagnostiqués avant la prise I sont restés stables pendant les 5 prises (Tabl.IV.5.1). Cependant, nous avons observé deux cas de séroconversion (C11 et C24, Tabl.IV.5.1) survenues lors de la deuxième période d'étude sans développement de signes cliniques. Toutefois, parmi tous les cas cliniques diagnostiqués avant la prise I, deux personnes ont développé à nouveaux des signes cliniques en 1988 (C48=C2, C49=C3; Tabl.IV.5.1, Tabl.IV.5.4). Ces dernières étaient séropositives durant les 5 prises.

Parmi les 307 nouveaux participants à la prise II, plusieurs avaient déjà développé des signes cliniques préalables, certains et probables, avant la prise I et lors de la première période d'étude. Par la suite, aucun n'a présenté de changements sérologiques sensibles (Tabl.IV.5.2). Aucune personne n'a développé des signes cliniques après la prise II.

Parmi les coureurs ayant participé aux prises I et II et qui ont présenté des signes cliniques lors de la première période d'étude, aucun changement sérologique significatif n'a été observé après la prise II (5 sont restés séropositifs et 2 séronégatifs; Tabl.IV.5.3). Il faut noter encore qu'aucun cas clinique nouveau, parmi tous ces coureurs, n'a été diagnostiqué après la première période d'étude.

Lors de la deuxième période d'étude, un seul cas clinique probable (voir S17, Tabl.IV.3.2) a été diagnostiqué mais cette personne n'a pas participé à la cinquième prise. Le log.dil correspondant aux prises I, II, III et IV est respectivement égal à 4.14, 4.15, 3.02 et 2.61.

Le suivi sérologique des coureurs ayant présenté des signes cliniques lors de la première période (Tabl.IV.5.3) a montré qu'après traitement à base de pénicilline, les titres d'IgG n'ont pas été influencés de manière significative.

IV.5.2.- Cas cliniques signalés en 1988.

Le diagnostic clinique a continué jusqu'en 1988. Trois cas cliniques (2 certains et 1 probable) ont été observés: il s'agit d'un ECM, d'une arthrite et d'une arthralgie (Tabl.IV.5.4).

Dans le premier cas (C47), des piqûres de tiques ont été signalées avant la prise I et durant la première période, au cours de laquelle il y a eu élévation du titre d'IgG avec séroconversion. Le log.dil est passé de 3.90 (prise I) à 3.56 (prise II). Toutefois, ce n'est qu'en 1988 (Juillet) que cette personne a développé un ECM. Par conséquent, nous ne pouvons pas affirmer que cet ECM est dû à l'infection survenue au cours de la première période ou à des infections ultérieures.

Dans le deuxième cas (C48), des piqûres de tiques ont été signalées avant la prise I, puis durant la première et la troisième période d'étude. Il s'agit d'une arthrite du genou diagnostiquée en octobre 1988. Cette personne avait également eu une arthrite certaine avant la prise I (voir C2, Tabl.IV.1.3). Les titres d'IgG sont positifs et resteront élevés durant les cinq prises.

Dans le troisième cas, qui est probable (C49), des piqûres de tiques ont été signalées avant la prise I, durant la première période et au cours de la troisième période. Cette personne avait développé un ECM certain en 1980 (voir C3, Tabl.IV.1.3) et une arthralgie en décembre 1988. Durant les cinq prises, les titres d'IgG étaient positifs.

Les deux tiers des cas cliniques observés en 1988 sont des femmes. L'âge varie de 41 à 52 ans avec une moyenne à 47.6 ans.

IV.6.- Résultats épidémiologiques concernant les coureurs ayant participé aux 4 prises.

Durant les deux années d'étude, 416 personnes ont participé aux quatre prises de sang, raison pour laquelle nous avons essayé d'étudier certaines variations au cours du temps. Cela concernait:

- le taux de piqûres
- l'évolution des séroprévalences
- l'incidence clinique.

IV.6.1.- Fluctuation du taux de piqûres en fonction des périodes d'études .

Au début de l'étude, 84.3% (351/416) des participants ont signalé avoir été piqués par des tiques. Le taux de coureurs piqués lors des trois périodes est respectivement de 55.7% (232/416), 30% (125/416) et 55.7% (232/416). Une différence significative existe entre ces différents taux. Rappelons que la deuxième période est caractérisée par une faible activité des tiques.

Au cours des 4 prises, 85 coureurs ont signalé avoir été piqués, soit un taux de 20.4% (85/416). Parmi ces 85 participants, 32 sont de sexe féminin, soit un pourcentage de 37.6%. L'âge varie de 14 à 66 ans avec une moyenne à 35.5 ans. Ils proviennent de différents cantons et nous n'avons pas noté de regroupements géographiques.

Lors des 4 prises, le taux de séropositivité parmi ces 85 participants est respectivement de 32.9% (28/85), 32.9% (28/85), 32.9% (28/85) et 35.3% (30/85). Parmi ces personnes, 4 avaient développé des signes cliniques (3 probables: C19, C20, C25 et 1 certain: C1; Tabl. IV.1.3) dans le passé, soit avant le début de l'étude. Cependant, aucun cas clinique nouveau n'a été diagnostiqué durant ces deux années d'étude.

Durant cette même période, 8 participants sur un total de 416 ont signalé n'avoir pas été piqués par des tiques, soit un taux de 1.9%. Parmi ces 8 coureurs, 3 sont de sexe féminin, soit un pourcentage de 37.5%. L'âge varie de 12 à 44 ans avec une moyenne à 26.6 ans. Ils proviennent de différents cantons et aucun regroupement géographique n'a été observé. Lors des 4 prises, le taux de séropositivité parmi ces 8 participants est respectivement de 25% (2/8), 25% (2/8), 12.5% (1/8) et 25% (2/8).

IV.6.2.- Evolution des séroprévalences en fonction des périodes d'étude .

La prévalence des séropositifs oscille durant les quatre prises entre 28% et 31%, elle est respectivement égale à 28.1% (117/416) (Prise I), 29.8% (124/416) (Prise II), 30.3% (126/416) (Prise III) et 29.8% (124/416) (Prise IV). La moyenne des séroprévalences est de 29.5%.

En se référant au diagramme en boîtes (Fig.IV.6.1, Tabl.IV.6.1), nous avons remarqué que :

- 10% de cette population avaient un log.dil inférieur à:

3.27 (prise I);

3.24 (prise II);

3.25 (prise III) ;

3.22 (prise IV);

- 25% avaient un log.dil inférieur à:

3.68 (prise I);

3.64 (prise II);

3.63 (prise III);

3.64 (prise IV);

-50% avaient un log.dil dont la valeur est située au dessous de:

4.03 (prise I);

4.04 (prise II);

3.97 (prise III);

3.95 (prise IV).

Le seuil de 10% à la prise IV est de 3.22 alors qu'il est égal à 3.27 à la première prise. Parallèlement, le seuil de 90% à la prise I est de 4.37 alors qu'il est de 4.33 à la quatrième prise. De même, une dispersion des valeurs du log.dil entre 2.0 et 2.5 a été remarquée aux prises III et IV (Fig.IV.5.2). Par contre, à la prise I, une seule valeur du log.dil inférieure à 2.5 a été observée.

Le taux de séroconversion "non réelle" (passage du négatif au positif) est respectivement égal à 5.01% (15/299), 6.5% (19/292) et 5.8% (17/290) lors des première, deuxième et troisième périodes. Le taux de séroconversion "réelle" correspondant à ces trois périodes est

respectivement égal à 0.7% (2/299), 2.7% (8/292) et 2.1% (6/290). La comparaison de ces trois taux n'a pas montré de différence significative ($\chi^2= 3.71$, ddl=2, $p=0.17$). Parallèlement, un passage des titres d'IgG du positif au négatif au cours de ces trois périodes a été observé respectivement dans 6.8% (8/117), 13.7% (17/124) et 15.1% (19/126) des cas.

Nous avons analysé l'évolution de la séroprévalence en fonction du temps, en utilisant la régression logistique linéaire: $\log [p/ (1-p)] = \partial + \beta T$. (p signifie la probabilité: prise I, $p=0.28$; prise II, $p=0.29$; prise III, $p=0.30$; Prise IV, $p=0.29$, ∂ et β sont respectivement la constante et la pente, T signifie le temps). Le test consiste à déterminer si β est statistiquement différente de 0 pour affirmer qu'il y a augmentation ou diminution de la séroprévalence en fonction du temps. Nous avons montré que β n'est pas significativement différente de 0 ($p=0.58$). Nous constatons donc qu'il n'y a aucune évolution avec le temps: la séroprévalence est statistiquement constante.

IV.6.3.- Incidence clinique au cours des différentes périodes .

Avant la prise I, 16 personnes avaient développé des signes cliniques (C1, C2, C3, C6, C9, C10, C15, C18, C19, C20, C22, C23, C24 C25, C27 et C29; Tabl.IV.5.1). Nous observons donc une prévalence clinique de 3.8% (16/416). L'ECM est très fréquent (68.7%=11/16). Les troubles neurologiques (3/16) et articulaires (3/16) ont été observés respectivement dans 18.7% des cas.

Lors de la première période, 4 cas cliniques ont été diagnostiqués (C41, C42, C44 et C45; Tabl. IV.5.3). L'incidence clinique est de 0.96% (4/416). Lors de la deuxième période, un cas d'ECM a été diagnostiqué, soit une incidence clinique de 0.24% (1/416). L'incidence clinique correspondante à la dernière période est de 0%. La comparaison de ces incidences cliniques n'a pas montré de différence significative ($p=0.12$; test de Fischer).

Au cours de ces deux années d'étude, 16 coureurs ont présenté une "réelle" séroconversion. Parmi ces derniers, deux cas cliniques ont été diagnostiqués (paralysie faciale: C45; Tabl.IV.5.3 et ECM: C17; Tabl.IV.3.2).

V.- DISCUSSION

V.1.- Première partie.

V.1.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgM-IFI) des coureurs d'orientation et des deux populations de contrôle.

Lors de la prise 1, le taux de coureurs ayant présenté un titre positif d'IgM ($\geq 1/32$) est de 12.6%, taux nettement plus important que ceux des deux populations de contrôle 1 et 2 (0% et 4.1%). Le taux d'individus séropositifs observé chez la population de contrôle (n°2) habitant en haute altitude et par voie de conséquence à l'abri des tiques, pourrait refléter le taux de faux positifs parmi la population d'étude. Chez la population de contrôle (n°1) niant tout contact avec des tiques, aucune personne n'a présenté un titre positif d'IgM. Les résultats sérologiques concernant la population d'étude et les deux populations de contrôle permettent d'affirmer une bonne spécificité du test.

Il convient de signaler que même si le taux de séropositivité observé chez la population de contrôle (n°2) correspond réellement au taux de faux positifs, la séoprévalence chez les coureurs d'orientation sera égale à 8.5%, taux qui restera important si l'on considère que la présence d'IgM à des titres positifs pourrait traduire des infections récentes. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la totalité des coureurs ayant signalé au moins une piqûre de tique lors de la prise 1 ont été piqués en 1986 (Fig.IV.1.13). Cette période correspond au début de l'activité des tiques. Rappelons que le taux d'infection naturel de ce vecteur par *B. burgdorferi* en Suisse n'est pas négligeable, il varie de 5 à 50%.

Dans la majorité des enquêtes séro-épidémiologiques sur des populations à risque, très peu de travaux concernant les IgM anti-*B. burgdorferi* ont été entrepris. L'étude sérologique entreprise par Gern et coll. (1989) sur une population rurale (n=102) d'Aarberg (Plateau suisse) vivant à proximité de régions boisées infestées de tiques, a montré une séoprévalence de 7%. En comparant cette prévalence sérologique avec celle que nous avons trouvée, la différence n'est pas significative ($p > 0.05$). Neubert et coll. (1986) ont montré lors de leur première enquête réalisée en 1983, que parmi 211 forestiers de la région bavaroise, 71 étaient séropositifs (IgM et/ou IgG $\geq 1/10$). Parmi les forestiers séropositifs, 53% présentaient des titres d'IgM positifs. Wilske et coll. (1985 B) ont entrepris une enquête séro-épidémiologique comprenant une population à risque (242 forestiers) et une de contrôle (n=74) de la région bavaroise. Parmi les 242 forestiers, un seul présentait un titre

positif d'IgM ($> 1/64$), soit un taux de 0.41%. Parmi la population de contrôle, aucune personne n'a présenté un titre d'IgM $> 1/64$. La comparaison de nos résultats avec ceux d'Allemagne est assez difficile à établir vu que les seuils de séropositivité sont différents.

Il ressort de cette étude que le pourcentage de coureurs séropositifs en IgM observé lors de la prise 1 prouve qu'il s'agit d'une population à haut risque.

V.1.2.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-IFI) des coureurs d'orientation et des deux populations de contrôle.

Au printemps 1986, le taux des coureurs ayant présenté des titres positifs d'IgG (IFI) est de 15.3%, taux qui est nettement supérieur à ceux des deux populations de contrôle. Ceci permet d'affirmer une bonne spécificité du test. Parmi les coureurs ayant présenté un titre d'IgG $\geq 1/256$, 20 avaient également un titre d'IgM $\geq 1/32$. Par conséquent, il s'agit d'infection récente et évidente à *B. burgdorferi*. Dans les autres cas (séropositifs seulement en IgG), l'infection serait ancienne car les IgG persistent longtemps.

Chez la population de contrôle 1 et 2, nous observons un taux d'individus séropositifs respectif de 4.0% et 3.3%. Il serait probable qu'il s'agit de faux positifs car la première population de contrôle nie tout contact avec des tiques. Cette hypothèse est corroborée par l'existence de réactions croisées dans le cas d'autres spirochètoses (Russell et coll., 1984; Wilkinson, 1984; Magnarelli et coll., 1987; Pennell et coll., 1987).

D'autre part, il ne faut pas oublier que l'exposition à *B. burgdorferi* n'est pas exclue par le fait de nier le contact avec les tiques (contrôle 1) ou d'habiter des régions où le vecteur est absent (contrôle 2). L'infestation peut passer inaperçue lorsqu'on fréquente une ou plusieurs fois des régions infestées de tiques. En effet, des séropositivités ont été observées chez des coureurs n'ayant pas signalé de piqûres de tiques (IV.1.2.2).

Différentes enquêtes séro-épidémiologiques, entreprises sur des populations à risque en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, ont révélé des séroprévalences comparables à celle que nous avons trouvée. Gern et coll. (1989) ont rapporté une prévalence sérologique de 32% chez une population rurale d'Aarberg (Plateau suisse). En France, deux études entreprises par Doby et coll. (1986; 1989) ont montré un taux de séropositivité de 24.1% et 21.7% (seuil de séropositivité $\geq 1/128$) chez des forestiers alors que le taux des titres d'IgG positifs en IFI parmi la population de contrôle (non forestier) est de 3.7%. En Italie, la prévalence sérologique chez des forestiers de la région de Trieste est

supérieure à 25% (Trevisan et coll., 1988). En Allemagne, plusieurs études séro-épidémiologiques sur des forestiers ont montré des séroprévalences qui varient de 13.7% (Münchhoff et coll., 1986), 16.5% (Wilske et coll., 1985 B), à 33.6% (Neubert et coll., 1988). Aux U.S.A, l'étude entreprise par Hanrahan et coll. (1984) sur des vacanciers de Fire Island, région endémique pour la Borréliose de Lyme, a montré une séroprévalence de 9.7% alors que la population de contrôle, habitant des régions où la Borréliose de Lyme n'a pas été diagnostiquée, présentait un taux de séropositifs de 3% seulement.

En tenant compte des coureurs qui ont présenté soit des titres positifs d'IgM ($\geq 1/32$), soit des titres d'IgG supérieurs ou égaux à 1/256, soit des titres positifs d'IgM et d'IgG, le taux de séropositivité (IFI) parmi les coureurs d'orientation est égal à 25.8% (254/983).

V.1.3.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) des coureurs d'orientation et de la population de contrôle n°1.

L'analyse sérologique par ELISA a montré une séroprévalence supérieure à celle trouvée par IFI: elle est respectivement égale à 25.6% et 10% chez les coureurs d'orientation et la population de contrôle (n°1). De même, si l'on considère que le taux d'individus séropositifs observé chez la population de contrôle représente le taux réel de faux positifs, la prévalence sérologique chez les coureurs d'orientation est égale à 15.6%. Par conséquent, le pourcentage de coureurs qui ont été en contact avec des tiques infectées reste considérable et traduit dans une large mesure le risque réel encouru par cette population lors de l'exposition en milieu forestier.

Des résultats sérologiques obtenus par ELISA en Europe concernant des populations à risque sont assez comparables avec ce que nous avons trouvés. En Suisse, Satz et coll. (1988) ont signalé une séroprévalence de 9.5% chez une population de la région de Männedorf (région connue par une importante densité de tiques infectées par le spirochète). L'étude entreprise par Nadal et coll. (1989) sur des forestiers du canton de Soleure en Suisse a montré une séroprévalence de 33%. Gern et coll. (1989) ont rapporté une séroprévalence de 26.6% chez une population rurale d'Aarberg (Plateau Suisse). Une autre étude entreprise par Gern et coll. (1991 A) sur des forestiers en Suisse a montré une séroprévalence de 25.5%. Une troisième enquête sérologique, entreprise au Tessin (Suisse), a montré une prévalence sérologique de 9.1% chez des patients de l'hôpital de Lugano (Miserez et coll., 1990). Pejcoch et coll. (1989) ont signalé une prévalence sérologique de 47.8% chez des forestiers de la région de Moravie en Tchécoslovaquie. En Autriche, Schmutzhard et coll. (1988) ont entrepris une étude séro-épidémiologique sur des soldats de la région du Tyrol, où ils s'entraînent

dans des régions boisées infestées de tiques, et ont rapporté une séroprévalence de 38%. En Angleterre, l'enquête séro-épidémiologique entreprise par **Guy et coll. (1989)** chez des forestiers a montré une prévalence sérologique de 25%.

Toutefois, aux Etats-Unis, les séroprévalences concernant des populations à risque sont moins importantes que celles signalées en Europe. **Smith et coll. (1988)** ont mené une étude séro-épidémiologique chez une population à risque (employés de l'office des parcs de l'Etat de New-York): la prévalence sérologique était de 6.5%. **Lipschitz et coll. (1988)** ont rapporté une séroprévalence chez des "travailleurs de terrain" (dans la nature) (Suffolk county Long Island) de 16.8%. **Schwartz et coll. (1990)** ont signalé une séroprévalence de 5.3% chez des "travailleurs de terrain" de l'Etat de New Jersey.

V.1.4.- Corrélation des résultats sérologiques (IgG) obtenus par IFI et par ELISA concernant les coureurs d'orientation .

La prévalence sérologique des coureurs d'orientation obtenue par ELISA (25.6%) est nettement plus importante que celle obtenue par IFI (15.3%). Cette différence est due au fait que la majorité des sérums ayant un titre égal à 1/128 et une partie des sérums ayant un titre égal à 1/64 sont considérés comme négatifs en IFI alors qu'ils sont positifs en ELISA. Il en résulte que les sérums avec un titre égal à 1/128 ou 1/64 se trouvent dans une zone douteuse (Fig.IV.1.9). La différence observée au niveau des résultats sérologiques entre les deux tests (IFI et ELISA) est due à une plus grande sensibilité du test ELISA.

Cependant, la corrélation des résultats sérologiques obtenus par IFI et par ELISA est assez bonne, le coefficient de corrélation étant de 0.83. D'autres études ont signalé des coefficients de corrélation variant de 0.47 (**Magnarelli et coll., 1984**), 0.73 (**Russell et coll., 1984**) à 0.78 (**Gern et coll., 1989**).

V.1.5.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses au premier questionnaire .

En prenant la séropositivité comme moyen de mesure de l'infection à *B. burgdorferi*, nous avons pu analyser les relations entre les titres d'IgG et les différentes réponses aux questionnaires.

V.1.5.1.- Séroprévalence selon la durée d'exposition en forêt.

Le taux de séropositivité augmente de manière proportionnelle avec la durée d'exposition en milieu forestier. Il convient de signaler que cette association qui peut être qualifiée de forte, a été démontrée dans notre travail. L'enquête séro-épidémiologique entreprise par Nadal et coll. (1989) a montré la dépendance entre le taux de séropositivité et la durée d'exposition en milieu forestier ($p=0.0001$). Dans d'autres études chez des populations à risque (notamment Smith et coll., 1988; Pejcoch et coll., 1989; Münchhoff et coll., 1986), cette association, entre les taux de séropositivité et la durée d'exposition en milieux boisés, hébergeant le vecteur principal de l'agent étiologique de cette maladie, a été très modeste sinon inexistante.

En réalité, cette durée d'exposition en milieu forestier est un facteur qui pourrait favoriser le contact avec la tique vectrice de *B. burgdorferi*. Plus elle est longue, plus le risque d'être piqué est fréquent, et par voie de conséquence, plus le risque d'être infecté par le spirochète est important. D'ailleurs, nous avons montré que le taux de coureurs piqués augmente de manière proportionnelle avec la durée d'exposition en forêt. A partir de 5 ans de course, le risque d'avoir été piqué devient important.

V.1.5.2.- Séroprévalence selon la notion de piqûres de tiques.

Au début de notre étude, 84.7% des coureurs ont rapporté qu'ils avaient déjà été piqués par des tiques. Des taux aussi importants de piqûres sont rares dans la littérature: 19% (Satz et coll., 1988), 21% (Gern et coll., 1989) 41% (Lipschitz et coll., 1988) et 48% (Wilske et coll., 1985 B). Les coureurs d'orientation représentent une population à haut risque par l'importance du contact avec les tiques. Cependant, nous ne sommes pas sûrs que ces coureurs ont tous été réellement piqués par des tiques. Il convient de noter qu'au printemps 1986, nous n'avions pas le recul actuel et par conséquent, nous n'avions pu le vérifier. Il est probable que ce taux soit surestimé. Mais comme les coureurs étaient bien informés sur cette maladie, il est peut-être aussi possible que ce taux soit réel.

La prévalence sérologique est plus importante parmi les coureurs ayant signalé au moins une piqûre de tique que parmi ceux qui n'en ont pas signalé. Parmi les coureurs ayant signalé qu'ils avaient été piqués, seuls 27.5% d'entre eux ont présenté des titres positifs d'IgG. D'autres études basées sur des questionnaires ont rapporté des résultats comparables à ceux que nous avons trouvés concernant la notion de piqûre et la séropositivité.

Parmi les habitants séropositifs de la région de Männedorf, 52% ont signalé avoir été piqués par des tiques (Satz et coll., 1988). Parmi les

participants séropositifs d'Aarberg, 27% se rappellent de la piqûre de tique, alors que parmi les séronégatifs 19% se souviennent aussi avoir été piqués (Gern et coll., 1989). Aux USA, Smith et coll. (1988) ont signalé que 3.3% des participants niant toute piqûre de tiques étaient positifs, alors que 7.6% des participants piqués ont présenté des titres positifs d'IgG. Parmi les forestiers de la région bavaroise, 10% des séropositifs n'ont pas signalé de piqûres de tiques (Neubert et coll., 1988).

Ces résultats montrent que la piqûre de tiques n'entraîne pas automatiquement une infection spirochétale d'une part et d'autre part, elle passe souvent inaperçue car des séropositivités ont été observées chez des personnes niant tout contact avec des tiques.

Le phénomène de discordance entre la piqûre de tiques et la séropositivité pourrait être expliqué par différentes hypothèses:

- le taux d'infection d'*I. ricinus* par *B. burgdorferi* varie en Suisse de 5 à 50 % (Aeschlimann et coll., 1986; Péter, 1989; Miserez et coll., 1990) et par conséquent, la piqûre de tiques n'engendre pas automatiquement une infection se traduisant par une réponse immunitaire; ainsi, seule une partie des coureurs piqués sont séropositifs.

- la piqûre d'une tique, même si elle héberge l'agent pathogène, n'entraîne pas dans tous les cas une infection se traduisant par une production d'anticorps anti-*B. burgdorferi*. En Europe, Paul et coll. (1986) ont montré que seulement 46.3% des personnes piquées par des tiques infectées par *B. burgdorferi* ont présenté des titres positifs d'IgG. La même constatation a été faite par Paul et coll. (1989), qui ont montré que 29.4% (15/51) des cas piqués par des tiques infectées par *B. burgdorferi* sont séropositifs 13 semaines après la piqûre, sans que l'on sache leur état sérologique avant la piqûre. Aux Etats-Unis, Costello et coll. (1989) ont signalé que parmi 56 personnes piquées par des tiques (dont 21 tiques ont pu être testées avec un taux d'infection de 29% (6/21)), 5 ont présenté des titres positifs d'IgG à l'entrée de l'étude, soit un taux de 9% seulement. Aucun cas de séroconversion n'a été observé durant l'étude.

Par conséquent, la piqûre de tiques infectées n'est pas suffisante en elle-même pour que les hôtes (ici des coureurs d'orientation) deviennent séropositifs. En effet, un facteur limitant dans la transmission de *B. burgdorferi* est la durée de la nutrition de la tique. Piesman et coll. (1987; 1991 B) ont montré qu'il faut une durée de nutrition égale ou supérieure à deux jours pour qu'il y ait une transmission spirochétale efficace. Il est fort probable que l'interruption du repas sanguin (prélèvement de la tique) peut expliquer qu'un nombre restreint de personnes, et non la totalité des coureurs piqués par des tiques infectées, développent des anticorps spécifiques.

Nous avons remarqué que parmi les coureurs qui n'ont pas signalé de piqûre de tiques, 16.8% ont présenté des titres positifs d'IgG. Ceci s'explique par le fait que la piqûre de tiques passe souvent inaperçue, plus spécialement celle des minuscules larves bien que ce stade évolutif soit peu infecté par le spirochète (Zhioua et coll., 1988).

Il convient donc d'interpréter la notion de piqûre avec précaution; trouver une tique sur soi ne peut être forcément synonyme de piqûre.

V.1.5.3.- Séroprévalence selon le nombre de piqûres de tiques.

La prévalence sérologique varie de manière proportionnelle avec le nombre de piqûres de tiques. Cette association a été également signalée dans d'autres enquêtes séro-épidémiologiques (Münchhoff et coll., 1986; Smith et coll., 1988). Plus le nombre de piqûres est important, plus la probabilité d'avoir été en contact avec des tiques infectées est grande et plus le risque d'infection est grand, raison pour laquelle la séroprévalence augmente de manière significative avec le nombre de piqûres rapporté lors de la prise I. Rappelons que le taux d'infection des tiques en Suisse varie de 5 à 50 %.

V.1.5.4.- Séroprévalence selon la fréquence d'exposition en forêt.

La fréquence d'exposition en forêt peut avoir une influence sur la séropositivité. Nous avons montré qu'à partir de 6 h/s, le risque d'être séropositif devient important. Parallèlement, le risque de piqûre augmente de manière sensible à partir de 6 h/s ou plus passées en forêt. En effet, la fréquence ainsi que la durée d'exposition sont en réalité deux facteurs qui favorisent le contact avec les tiques. Cette association a été démontrée par Smith et coll. (1988): la probabilité d'être séropositifs chez les personnes qui passent plus de 30 heures par semaine dans les régions boisées pour le loisir est plus importante que pour celles qui y passent moins de 30 heures.

V.1.5.5.- Séroprévalence selon le sexe.

La prévalence sérologique ne diffère pas de manière significative entre hommes et femmes. Cette absence de différence est due certainement au fait que le taux de piqûre est d'égale importance chez les deux sexes (83.6% chez les hommes et 83.3% chez les femmes). Il en résulte que les femmes et les hommes courent autant de risque d'être séropositifs en fréquentant le milieu forestier. Par ailleurs, l'absence d'association entre

prévalence sérologique et sexe a été notée dans plusieurs autres études concernant des forestiers ou des personnes ayant une activité en plein air dans des régions boisées (Münchhoff et coll., 1986; Pejcoch et coll., 1989; Smith et coll., 1988). Cependant, une autre enquête a rapporté une différence significative du taux de séropositifs entre les deux sexes, la prévalence sérologique chez les hommes étant plus importante que celle des femmes. Cette différence est due au fait que les hommes ont un mode de vie rural et fréquentent plus des zones à risque que les femmes (Gern et coll., 1989).

Par conséquent, le risque d'infection n'est pas lié au sexe mais il dépend du comportement.

V.1.5.6.- Séroprévalence selon l'âge.

Signalons que plusieurs études ont montré que la séroprévalence augmente avec l'âge (Münchhoff et coll., 1986; Smith et coll., 1988; Doby et coll., 1989; Nadal et coll. 1989). Il en va de même pour notre étude. La plus faible prévalence sérologique a été notée chez les jeunes coureurs (10-19 ans) alors que les coureurs les plus âgés (≥ 50 ans) présentent la séroprévalence la plus élevée. Nous avons montré que la durée d'exposition en milieu forestier ainsi que le taux de coureurs piqués augmente avec l'âge. Plus les coureurs sont âgés, plus la durée d'exposition en forêt est longue; plus le risque de piqûres est important, plus le risque d'être séropositif est considérable. Par conséquent, l'âge peut être un facteur de risque dans le cas où il reflète une longue durée d'exposition en forêt qui se traduit par un cumul des risques d'infection par les tiques au cours du temps.

Notons que l'absence d'association entre la séroprévalence et l'âge a été signalée dans d'autres études où ce cumul des risques d'infection au cours du temps n'est pas aussi important (Gern et coll., 1989; Miserez et coll., 1990).

V.1.5.7.- Séroprévalence selon les cantons.

La représentation cantonale des coureurs n'est pas régulière. Les cantons les plus représentés sont situés sur le Plateau suisse (Argovie, Berne et Zurich). Le taux de séropositifs ne fluctue pas de manière significative d'un canton à l'autre. Par conséquent, l'épidémiologie de cette maladie n'est pas caractérisée par des foyers localisés comme c'est le cas de l'encéphalite à tiques (Matile, 1982; de Marval et coll., 1990). Cette répartition, que nous pouvons qualifier de régulière, est due à une répartition continue du complexe *I. ricinus* / *B. burgdorferi* sur le Plateau suisse (Maridor, 1985).

Plusieurs études concernant des forestiers ont montré des répartitions irrégulières des taux de séropositifs selon les districts (Münchhoff et coll., 1986; Pejcoch et coll., 1989, Doby et coll., 1989; Gern et coll., 1991 A). Ce phénomène pourrait être expliqué par le fait que le lieu de travail des forestiers est généralement localisé. Ce qui entraîne une irrégularité de la répartition des taux de séropositifs. Cependant, les coureurs fréquentent différents biotopes (forêts) lors des compétitions, raison pour laquelle la répartition des taux de séropositifs est régulière selon les cantons.

V.1.6.- Prévalence clinique.

Le premier cas clinique a été diagnostiqué en 1960 (C7; Tabl. IV.1.3.). Aucun autre cas de maladie n'a été signalé chez des coureurs jusqu'en 1970. Entre 1971 et 1979, 13 cas ont été diagnostiqués. Durant la décennie qui a suivi, la Borréliose de Lyme a été décrite chez 15 coureurs et c'est en 1985 que le plus grand nombre de cas cliniques a été enregistré. Aux Etats-Unis, deux enquêtes longitudinales entreprises à Lyme et à Great Island (Steere et coll., 1977; 1986 A) ont montré qu'entre 1960 et 1970, très peu de cas cliniques ont été diagnostiqués, alors qu'entre 1970 et 1979 le nombre de cas a considérablement augmenté. Dans notre étude comme aux USA, l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués durant les années 70 pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses:

- une meilleure connaissance de la maladie;
- une fréquentation de plus en plus importante du milieu forestier;

L'ECM est le symptôme clinique le plus fréquent (58.6%). Avant 1980, le taux de coureurs ayant développé un ECM était de 20.5% (6/29). Cependant, entre 1980 et 1986, 11 personnes ont présenté un ECM, soit un taux de 37.9%. Par ailleurs, une seule personne a développé un ECM suivi d'une méningite. Par contre, des troubles neurologiques, des méningites seulement, ont été observés dans 17.2% des cas alors que le taux de coureurs ayant présenté des arthrites était égal à 24.1%. Durant la période écoulée entre la date de l'apparition de la maladie jusqu'à la prise l, aucune personne n'a développé d'autres signes cliniques. Cependant, en 1988, une seule personne, préalablement séropositive (C3), avait développé un ECM en 1980.

Notons qu'un seul coureur a développé une LBC. Il convient aussi de signaler l'absence totale d'ACA (stade tardif de la maladie) qui peut-être due à la prise d'antibiotique en cas d'autres maladies.

Aux Etats-Unis, **Hanrahan et coll. (1984)** ont montré que durant la période écoulée entre 1977 et 1982, 100% des patients ont développé des ECM seuls ou avec d'autres symptômes. Les troubles articulaires précédés par un ECM ont été diagnostiqués dans 33% des cas (**Hanrahan et coll., 1984**).

Le taux de patients qui présentent des troubles neurologiques est de 15% selon **Steere et coll. (1984)**. Des troubles articulaires ont été observés chez 60% des patients (**Steere et coll., 1984**). L'enquête séro-épidémiologique entreprise par **Lipschitz et coll. (1988)** durant 1986 et 1987 a montré que parmi les 55 personnes séropositives sur une population totale de 326 personnes travaillant à l'extérieur, 34 avaient développé des signes cliniques (ECM: 44%, troubles neurologiques: 67.6%, arthralgies: 61.8%, arthrites 11.7% et neuropathies périphériques: 21%)

D'un point de vue général, la comparaison de nos résultats avec ceux des Etats-Unis a montré que:

- les fréquences des ECM ainsi que celles des symptômes neurologiques sont assez proches.
- la fréquence des patients présentant plusieurs stades de la maladie est plus importante aux Etats-Unis.
- la fréquence des symptômes articulaires est moins considérable en Europe.

Notons la présence d'un patient avec une LBC, symptôme qui différencie le spectre clinique de la Borréliose de Lyme en Europe des Etats-Unis.

Parmi les coureurs ayant développé des signes cliniques dans le passé, 89.6% d'entre eux ont une durée d'exposition en forêt qui dépasse 5 ans. Préalablement, nous avons montré l'association entre la durée de l'exposition et la séropositivité, ainsi que la notion de piquûre en fonction de cette durée: à partir de 6 ans d'exposition, le risque d'être piqué et séropositif devient important. Comme nous l'avons précédemment expliqué, la durée d'exposition en forêt favorise le contact avec les tiques. Plus cette durée est longue, plus le risque d'être infecté (séropositivité) est important et plus le risque de développer des signes cliniques est considérable

Quant à la fréquence d'exposition (nombre d'heures passées par semaine en forêt), seulement une partie (13.7%) des cas cliniques certains et probables passent plus de 5 heures par semaine en forêt. Cependant, nous savons que le risque d'être séropositif devient important à partir de 6 heures ou plus d'exposition par semaine en forêt.

Par conséquent, c'est la durée et non pas la fréquence d'exposition en forêt qui représente le risque réel pour le développement de la maladie.

La grande majorité des cas cliniques certains et probables (96.5%) ont signalé avoir été piqués par des tiques. Un nombre de piqûres supérieur à 5 a été rapporté dans 41.4% des cas. Cependant, nous avons montré que le risque de séropositivité devient important à partir de 5 piqûres. Ceci confirme le risque encouru par les coureurs d'orientation en fréquentant le milieu forestier, biotope naturel d'*I. ricinus*.

Le sexe ratio des cas cliniques certains et probables est voisin de 1. Ce résultat n'est pas étonnant car la séoprévalence ainsi que le taux de coureurs piqués ne varie pas de manière significative selon le sexe. Différentes études corroborent ce résultat (Steere et coll., 1983; Benach et coll., 1986 A, Stanek et coll., 1986 B, Chamot, 1989).

La distribution des fréquences des cas cliniques en fonction des classes d'âge est semblable à celle de la séropositivité. Le pic des fréquences des cas cliniques est situé entre 40 et 49 ans alors que celui des fréquences des séropositifs dans la population totale étudiée est supérieur ou égal à 50 ans. Nous assistons à un certain chevauchement des deux pics. De même, la plus faible fréquence des cas cliniques et celle des séropositifs correspondent aux coureurs dont l'âge est compris entre 10 à 19 ans. Il apparaît donc que la distribution des cas cliniques en fonction de l'âge suit celle des séropositifs.

Différentes études ont rapporté des résultats contradictoires. Steere et coll. (1986 A) ont signalé que la fréquence des cas cliniques augmente sensiblement avec l'âge. Les mêmes auteurs ont signalé en 1977 que la Borréliose de Lyme est plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes. L'étude entreprise par Chamot (1989) a montré que la Borréliose de Lyme survient à tout âge alors que les stades tardifs (ACA) de la maladie sont plus fréquents chez les personnes âgées. Hanrahan et coll. (1984) ont signalé que la maladie est indépendante de l'âge. En ce qui concerne notre étude, l'âge pourrait être un facteur réel de risque car il reflète une longue durée d'exposition en forêt.

La répartition géographique des cas cliniques n'est pas caractérisée par des regroupements régionaux. Les coureurs ayant développé des signes cliniques dans le passé appartiennent à différents cantons. Il en est de même pour la séropositivité. Comme nous l'avons précédemment expliqué, la répartition géographique du complexe *I. ricinus* / *B. burgdorferi* n'est pas une distribution en "foyers" comme pour le complexe *I. ricinus* / virus FSME (Matile, 1982). Un autre facteur important pourrait être à l'origine de cette répartition plus au moins régulière des cas cliniques, soit l'intense circulation des coureurs à travers

le pays et par voie de conséquence une fréquentation de différents biotopes pendant la saison des courses (qui est celle d'activité des tiques).

En comparaison avec d'autres études séro-épidémiologiques sur des populations à risque entreprises en Europe, notamment celles de **Münchhoff et coll. (1986)** et **Doby et coll. (1989)**, notre étude est la plus importante par la taille de la population à risque consultée, par sa grande répartition qui couvre tout un pays et par le nombre de cas cliniques diagnostiqués rétrospectivement.

Lors de la prise I, environ la moitié des cas cliniques (44.8%) étaient séropositifs en IgG quelque soit le stade de la maladie. La persistance d'anticorps chez des personnes ayant développé des signes cliniques dans le passé serait probablement due soit:

- à des réinfestations; cette hypothèse est corroborée par le fait que 53.8% (7/13) (Tabl.IV.1.3) des cas séropositifs ont signalés un nombre de piqûres supérieur à 5.
- à la présence continue de l'antigène.

Parallèlement, des titres négatifs d'IgG ont été observés au niveau de tous les stades de la maladie. Cela pourrait signifier qu'en absence de réinfestation, les titres d'IgG diminuent. Cette hypothèse du rôle joué par la réinfestation est soutenue par le fait qu'au cours du suivi sérologique de tous les cas cliniques de cette étude, nous avons noté des séroconversions lors de la prise III (C11, C24; Tabl IV.5.1).

Lors de la première prise, la prévalence clinique est égale à 2.9% alors que la prévalence sérologique est nettement plus importante, elle est de 25.6%. Sachant que le pourcentage des coureurs de la prise I ayant signalé au moins une piqûre de tiques dans le passé est de 85.9%, que le nombre de piqûres signalé est également important et que le taux d'infection des tiques varie de 5 à 50%, ceci se traduit par une forte séroprévalence et une faible prévalence clinique, discordance qui peut s'expliquer par différentes hypothèses:

- A la suite de plusieurs infections, il y aurait acquisition d'une immunité anti-*B. burgdorferi*, raison pour laquelle très peu de cas cliniques ont été diagnostiqués. **Johnson et coll. (1986)** ont montré qu'à la suite de plusieurs infections par ce spirochète, les hamsters syriens développent une immunité.
- La variabilité antigénique de *B. burgdorferi* constatée en Europe (**Wilske et coll., 1985 A; Weber et coll., 1989; Péter et coll., 1991**) pourrait être à l'origine d'une variabilité au niveau de la pathogénicité de ce spirochète. La rareté de souches pathogènes pourrait expliquer la faible prévalence clinique.

- L'ECM est le symptôme clinique le plus fréquent, symptôme qui pourrait être suffisamment discret pour rester inaperçu (Reik et coll., 1986). Comme il est rarement suivi de complications secondaires ou tertiaires, il en résulterait une faible prévalence clinique.

- Dans notre étude, une sélection sévère a été appliquée chez les coureurs. Ceux dont les symptômes cliniques paraissaient douteux n'ont pas été retenus. Cela pourrait expliquer la faible prévalence clinique. Par ailleurs, la Borréliose de Lyme peut se manifester par de la fièvre ou une simple fatigue (Steere et coll., 1984), ce qui ne nécessite pas de visite médicale, ces symptômes n'étant pas pris en considération par les coureurs.

Il résulte de cette première enquête que l'infection asymptomatique est prédominante. Différentes autres enquêtes séro-épidémiologiques en Europe et aux Etats-Unis sur des populations à risque ont montré des prévalences cliniques variant de 0% (Münchhoff et coll., 1986; Pejcoch et coll., 1989; Gern et coll., 1989), 0.8% (Satz et coll., 1988), 3.5% (Nadal et coll., 1989), 4.8% (Guy et coll., 1989), 5% (Wilske et coll., 1985 B), 5% (Smith et coll., 1988), 7.5% (Hanrahan et coll., 1984) à 16% (Steere et coll., 1986 A). La prévalence clinique chez les coureurs d'orientation (2.9%) est située entre ces deux limites (0% et 16%).

Il convient de noter que parmi les nouveaux participants (n=307) lors de la prise II, 5 cas d'ECM avaient été préalablement diagnostiqués, ce qui relève le nombre de personnes ayant développé des signes cliniques dans le passé à 34, d'où une prévalence clinique de 2.6% (34/1290).

V.2.- Deuxième partie.

V.2.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) concernant les coureurs d'orientations lors de la prise II .

En automne 1986, deux groupes de coureurs ont participé à l'étude: ceux qui ont participé pour la première fois à l'étude et ceux qui ont donné leur sang pour la deuxième fois. Les prévalences sérologiques respectives à ces deux groupes sont égales à 27.6% et 24.1%. Etant donné que les deux séroprévalences ne sont pas significativement différentes et que la distribution des fréquences des séropositifs est la même dans les deux groupes, nous sommes alors en droit de regrouper les résultats sérologiques. Nous parlerons alors de la prévalence sérologique observée lors de la deuxième prise; elle est égale à 26.6%. Notons que la distribution des fréquences des séropositifs chez les deux groupes confondus est la même que celle des deux groupes séparés.

V.2.2.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses aux deuxième questionnaire.

V.2.2.1.- Séroprévalence et nombre d'heures passées par semaine en forêt durant la première période.

En automne 1986, la prévalence sérologique varie de manière proportionnelle au nombre d'heures passées par semaine en forêt durant la période écoulée entre la prise I et II. Cependant, cette variation n'est pas significative. Contrairement à la prise I, nous ne pouvons pas affirmer qu'à partir de 6 h/s ou plus passées en forêt, le risque d'infection devient plus important. L'étude de l'influence de la fréquence d'exposition sur la séropositivité au cours de cette période à haut risque est biaisée car la grande majorité des coureurs séropositifs, lors de la prise II, l'étaient déjà avant et lors de la prise I. En réalité, ces six mois d'exposition n'ont pas une grande influence sur la séroprévalence mais plutôt, c'est le cumul de plusieurs périodes d'exposition qui agirait sur la prévalence sérologique.

V.2.2.2.- Séroprévalence selon les habits portés lors des courses en forêt durant la première période.

Nous avons montré que la prévalence sérologique n'est pas influencée par le fait d'être "couvert", "semi couvert" ou "non couvert". De même, la comparaison des taux de coureurs piqués "couverts", "semi couverts" et

"non couverts" n'a pas montré de différence significative. Parallèlement, le port d'habits en coton ne favorise pas plus le contact avec les tiques que le port d'habits en nylon. De manière générale, les habits portés lors des courses en forêt, qu'ils soient longs ou courts, en nylon ou en coton, n'ont pas d'influence sur le contact avec les tiques et par voie de conséquence sur la séroprévalence. D'autres études sont nécessaires pour tester l'effet des vêtements utilisés sur la réduction d'exposition aux tiques tels que le port de tenues imprégnées avec un répulsif chimique. Goldstein et coll. (1990) ont signalé que des mesures préventives, comme le port de vêtements conçus de telle sorte que les tiques ne peuvent pas se fixer, pourrait réduire le risque d'infection.

V.2.2.3.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques durant la première période.

Durant cette période de six mois de courses, le contact avec les tiques est intense puisque plus de la moitié des coureurs (56.8%) ont signalé avoir été piqués, la majorité (81.9%) rapportant un nombre de piqûres variant de 1 à 5.

La prévalence sérologique est significativement plus importante chez les coureurs qui ont signalé avoir été piqués que chez ceux qui ne l'ont pas signalé. Cependant, nous ne pouvons pas affirmer que la prévalence sérologique a augmenté suite aux piqûres de tiques, rapportées par les coureurs durant cette période.

Il convient de rappeler que la majorité des coureurs séropositifs lors de la prise II, l'étaient déjà lors de la prise I; par conséquent, l'impact de la piqûre sur la sérologie au cours de la période des courses n'a pu être entièrement clarifiée. Ainsi, parmi les coureurs qui ont été piqués pour la première fois au cours de cette période (n=21), 33.3% étaient déjà séropositifs lors de la prise I, ce qui démontre qu'ils avaient déjà été en contact avec des tiques infectées. Par ailleurs, aucun cas de séroconversion n'a été observé après la piqûre. Parmi ces 21 coureurs piqués pour la première fois durant cette période, un seul a développé un ECM et a présenté une augmentation du titre d'IgG, soit un taux de 4.7%.

Nous constatons d'une part que la piqûre de tiques peut très bien passer inaperçue s'il s'agit de nymphes et d'autre part, elle n'induit pas automatiquement une infection. La probabilité de développer des signes cliniques après avoir été piqué par une tique est de 0.047 (1/21).

Signalons que la prévalence sérologique ne varie pas de manière proportionnelle au nombre de piqûres rapporté durant cette période. Toutefois, la plus forte séroprévalence a été observée chez les coureurs ayant signalé un nombre de piqûres supérieur à 10.

V.2.2.4- Séroprévalence et vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques.

La vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques n'a aucune influence sur le taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* puisque le nombre de séropositifs (IgG anti-*B. burgdorferi*) parmi les vaccinés et les non vaccinés ne diffère pas de manière significative. Ceci montre qu'il n'existe pas de réactions croisées entre les deux agents pathogènes: *B. burgdorferi* et le virus FSME.

Etant donné qu'*I. ricinus* est le principal vecteur de *B. burgdorferi* et du virus FSME en Suisse, il pourrait y avoir double infection de l'homme, une question qui mérite d'être étudiée de façon approfondie, surtout dans des régions où des foyers d'encéphalite à tiques sont connus.

Vu le caractère répétitif du résultat, à savoir l'absence d'association entre le taux de coureurs présentant des titres positifs d'IgG anti-*B. burgdorferi* et la vaccination contre le virus FSME, nous ne reviendrons pas sur cette question lors des prises III et IV.

V.2.3.- Incidence sérologique au cours de la première période d'étude.

Bien qu'une grande partie des coureurs a signalé avoir été piquée par des tiques lors de la première période (56.8%), la grande majorité des titres d'IgG sont restés stables. Cependant, 1.7% des coureurs ont présenté une vraie séroconversion, qui représente une infection évidente par *B. burgdorferi*. Paradoxalement, parmi ces personnes, 30% seulement avaient signalé avoir été piquées par des tiques. La piqûre passe souvent inaperçue puisque plus de la moitié des coureurs qui ont présenté une séroconversion n'ont pas signalé de piqûres de tiques. Cette séroconversion serait donc le résultat d'une durée de "gorgement" de tiques infectées suffisamment longue pour qu'il y ait eu une transmission spirochétale efficace.

Une longue durée d'exposition en forêt pourrait avoir une influence sur la séroconversion car la grande majorité (80%) de ces personnes pratiquent ce sport depuis plus de 5 ans. Parmi les personnes ayant présenté une séroconversion, les taux des coureurs qui passent 6 h/s ou plus (55.5%) et moins de 6 h/s (44.5%) en forêt ne diffèrent pas de manière sensible l'un de l'autre. La fréquence d'exposition en milieu forestier n'a pas d'influence sur la séroconversion. Nous avons remarqué que la grande majorité des coureurs ayant présenté une réelle séroconversion sont "non couverts" ou "semi couverts". Ceci démontre que le fait d'être "couvert" peut être un facteur de protection contre les tiques.

Bien que 30% des cas de séroconversion sont des femmes, nous ne pouvons pas affirmer que la séroconversion touche plus les hommes. Ceci est corroboré par le fait que nous avons montré, lors de la prise I, que le taux de coureurs piqués ne diffère pas de manière significative entre les deux sexes. La séroconversion a été notée chez toutes les classes d'âge sauf chez les plus âgés (≥ 50 ans). Chez les coureurs âgés de 20 à 29 ans, de 30 à 39 ans et de 40 à 49 ans, le taux de participants ayant présenté une réelle séroconversion est le même, soit 30%. Par conséquent, la séroconversion est indépendante de l'âge.

Parmi les cas de séroconversion (10 personnes), une seule personne a développé une paralysie faciale et 9 autres ont présenté une infection cliniquement inapparente. Il résulte que la probabilité de développer des signes cliniques chez les coureurs ayant présenté une séroconversion est de 0.1 (1/10). Afin d'expliquer ce phénomène, différentes hypothèses peuvent être émises:

- le malade a été en contact avec une souche pathogène. Sachant que des différences antigéniques ont été observées sur des souches européennes, il pourrait en résulter des différences au niveau de la pathogénicité (Wilske et coll., 1985 A, Weber et coll., 1989, Péter et coll., 1991). Il faudrait alors admettre que les autres coureurs ayant présenté une séroconversion sans avoir développé de maladie avaient été en contact avec des souches non pathogènes.

- une prédisposition au développement des manifestations cliniques qui diffère d'une personne à une autre. Ceci pourrait expliquer le fait que sur 10 coureurs ayant présenté une séroconversion, un seul a développé la maladie.

- Pour qu'il y ait développement de signes cliniques, les spirochètes, lors de leur passage dans la tique, devraient subir des transformations biologiques pour qu'ils deviennent pathogènes avant d'être transmis aux coureurs. Il en résulte que les personnes ayant présenté une vraie séroconversion mais sans signes cliniques étaient en contact avec des spirochètes qui n'ont pas encore atteint ce stade de pathogénicité. En se basant sur cette hypothèse, nous admettons que la personne qui a développé la maladie et présenté une séroconversion a été en contact avec des spirochètes qui ont atteint le stade de pathogénicité dans la tique. D'autres études sont nécessaires afin de clarifier cette question concernant l'existence ou non de stades pathogènes de *B. burgdorferi*. Notons que dans plusieurs cas de maladies vectorielles, le parasite subit des transformations biologiques et devient pathogène pour l'homme lors de son passage par le vecteur.

Par ailleurs, le suivi sérologique des coureurs ayant présenté une séroconversion sans signes cliniques n'a pas montré de variation puisque

toutes ces personnes sont restées séropositives durant toute la période d'étude. De même, aucune d'entre elles n'a développé de signes cliniques tardifs.

Parallèlement, 1.9% des coureurs séropositifs à la prise I sont devenus séronégatifs à la prise II. Cette séroconversion "négative" peut-être expliquée par différentes hypothèses:

- L'absence d'infection spirochétale au cours de cette période favorise une diminution du titre d'IgG.

- Sachant que *B. burgdorferi* est une bactérie sensible à différents antibiotiques (pénicilline, ceftriaxone, tétracycline), la prise d'antibiotique en cas d'autre maladie peut être à l'origine de la diminution du titre d'IgG.

Il convient de signaler que dans cette période, le taux de coureurs ayant présenté une séroconversion est inférieur à celui des coureurs dont le titre d'IgG est passé du positif au négatif. Ceci ne veut pas dire qu'au cours du temps, la prévalence sérologique diminue. Cette question sera discutée dans la cinquième partie.

Différentes enquêtes séro-épidémiologiques sur des populations à risque ont rapporté des taux de séroconversion comparables à ceux que nous avons trouvés bien que les périodes d'étude ne sont pas les mêmes. **Steere et coll. (1986 A)** signalent un taux de séroconversion asymptomatique de 3%. **Schmutzhard et coll. (1988)** ont signalé un taux de séroconversion de 22% (11/50). Parmi les personnes ayant présenté une séroconversion, 5 ont été piquées par des tiques et deux ont développé un ECM. **Smith et coll. (1988)** ont montré un taux de séroconversion de 0.4%. **Hanrahan et coll. (1984)** ont rapporté un taux de séroconversion de 2.4% (3/124). Parmi ces personnes, deux ont développé des signes cliniques. **Paul et coll. (1989)** ont montré que parmi 51 personnes piquées par des tiques infectées de façon évidente, 15 sont séropositifs 13 semaines après la piqûre sans que l'on sache leur état sérologique avant la piqûre. Parmi ces dernières, une seule a présenté un ECM. Une étude similaire entreprise par **Costello et coll. (1989)**, et dont nous avons déjà parlé (voir p.76), a montré que parmi 56 personnes piquées par des tiques, dont un groupe traité avec un antibiotique et l'autre avec un placebo, aucun cas de séroconversion n'a été observé. Une seule personne traitée avec un placebo a développé un ECM.

V.2.4.- Incidence clinique au cours de la première période d'étude .

Au cours de la première période d'étude, 790 coureurs ont participé à la fois aux prises I et II. Parmi ceux-ci, 6 cas cliniques ont été diagnostiqués,

soit une incidence de 0.75%. Par ailleurs, parmi les 307 nouveaux participants de la prise II, 5 cas cliniques ont également été observés au cours de ces six mois d'exposition en milieu forestier. Le stade primaire de la maladie (ECM) est le plus fréquent (81.8%=9/11). La fréquence du deuxième stade (atteintes neurologiques) est moins importante, elle est égale à 9% (1/11). Les atteintes articulaires sont totalement absentes. Notons aussi que la maladie est indépendante de l'âge et du sexe.

Parmi les coureurs ayant développé un ECM avec ou sans antibiothérapie, aucun n'a présenté les stades ultérieurs de la maladie durant tout le restant de la période d'étude. Par conséquent, l'ECM est souvent la seule manifestation clinique, et aboutit généralement à la guérison. Nous confirmons ainsi que le syndrome de la Borréliose de Lyme n'est pas dans tous les cas une suite continue des différents stades.

Des titres positifs d'IgG ont été observés dans 66.6% (6/9) des cas d'ECM (stade primaire). La seule personne ayant eu une atteinte neurologique (stade secondaire) a présenté une séroconversion. Par conséquent, la séropositivité dépend du stade de la maladie. Ceci est confirmé par d'autres études qui ont montré que 50% des patients ayant développé un ECM isolé sont séronégatifs alors que les patients avec des complications ultérieures sont en majorité séropositifs (Russell et coll., 1984; Steere et coll., 1983; Chamot, 1989; Dattwyler et coll., 1987, Fahrner et coll., 1988; 1989; 1991; Aeschlimann et coll., 1988).

La grande majorité (72.7%=8/11) des coureurs ayant présenté des signes cliniques ont été piqués par des tiques en cours de période de courses. Par conséquent, ils auraient été en contact avec des souches de *B. burgdorferi* pathogènes.

L'incidence clinique durant la première période d'étude est de 0.75% (6/790). Si l'on tient compte des cas cliniques observés parmi les nouveaux participants à la deuxième prise, l'incidence clinique est supérieure à celle précitée, soit 1% (11/1097). Dans notre étude, il est plus prudent de parler d'incidence clinique correspondante aux périodes des courses (6 mois). Cependant, l'incidence annuelle devrait être interprétée avec précaution dans le cas où l'on double l'incidence correspondante à six mois d'exposition. Différentes études séro-épidémiologiques ont révélé des incidences cliniques qui varient de 0% à 4% (Smith et coll., 1988; Hanrahan et coll., 1984; Costello et coll., 1989; Paul et coll., 1989; Schmutzhard et coll., 1988).

Par conséquent, pendant la première période d'étude, nous confirmons le risque réel encouru par les coureurs d'orientation de contracter la Borréliose de Lyme en fréquentant le milieu forestier, biotope naturel d'*I. ricinus*. Toutefois, l'infection est souvent asymptomatique, ce qui complique la situation pour les médecins.

V.3.-Troisième partie.

V.3.1.- Interprétation des résultats sérologiques (IgG-ELISA) .

Du point de vue sérologique, la prévalence ainsi que la distribution des fréquences des séropositifs lors de la troisième prise ne sont pas significativement différentes de celles des prises précédentes. Il en résulte d'une manière générale une grande stabilité des titres d'IgG. Cette stabilité générale a été également observée lors de la première période malgré un taux de séroconversion de 1.7% .

V.3.2.- Relations entre la séroprévalence et les différentes réponses au troisième questionnaire .

V.3.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûres de tiques lors de la deuxième période.

Bien qu'il s'agit d'une période où les tiques sont inactives (automne 86-printemps 87), 33.8% des participants à la prise III ont signalé qu'ils avaient été piqués par des tiques, taux qui est inférieur à celui observé lors de la première période. Parmi les coureurs piqués, une grande majorité (83.4%) ont rapporté un nombre de piqûres variant entre un et cinq. Il est fort probable que les piqûres de tiques ont eu lieu juste après la deuxième prise (automne 1986) et juste avant la prise III (printemps 1987). Ces périodes correspondent respectivement à la fin de la période d'activité des tiques durant 1986 et au début de leur activité durant 1987.

Ainsi, le risque de piqûre durant cette période n'est pas négligeable. Cependant, nous avons répété l'analyse de l'influence de la première piqûre de tiques sur la séropositivité. Rappelons que parmi les 24 personnes qui ont été piquées pour la première fois au cours de la deuxième période, 6 étaient séropositives lors de la prise II et par voie de conséquence elles avaient été en contact avec des tiques infectées. Une seule augmentation du titre d'IgG avec séroconversion "non réelle" a été observée.

Nous confirmons donc pour la deuxième fois que la piqûre de tiques peut très bien passer inaperçue et que le fait de signaler une piqûre de tiques est à interpréter avec précaution. Il en résulte que la notion de piqûre signalée dans les différents questionnaires ne correspond pas toujours à la réalité. Il est fort probable que le fait de trouver des tiques sur soi ait pu être interprété comme "piqûre" alors que nous savons que la tique ne se fixe pas tout de suite sur l'hôte. Le choix d'un site propice de piqûre, la

fixation, la nutrition et la transmission spirochétale prennent un temps non négligeable.

Signalons par ailleurs que la prévalence sérologique obtenue lors de la prise III n'évolue pas de manière significative avec le nombre de piqûres rapporté durant la deuxième période.

V.3.3.- Incidence sérologique et clinique durant la deuxième période .

Les fluctuations sérologiques observées au cours de cette période où 33.8% des participants ont signalé au moins une piqûre, n'ont pas été négligeables. Le taux de séroconversion est de 2.6% (11/426).

Rappelons qu'en juillet 1987 (troisième période), un cas d'ECM récurrent a été diagnostiqué. Il s'agissait d'une personne ayant présenté une séroconversion au cours de la deuxième période (S17). Il est fort probable que l'ECM est apparu à cette époque mais vu qu'il est récurrent, il n'a été diagnostiqué qu'au cours de la troisième période seulement. Nous déduisons alors qu'il s'agit d'un cas clinique apparu durant la période séparant la prise II de la prise III.

Par conséquent, parmi les 11 personnes ayant présenté une séroconversion au cours de la deuxième période, une seule a développé un ECM. Ceci démontre que la probabilité de développer des signes cliniques à la suite de séroconversion est de 0.09, probabilité qui est très proche de celle trouvée lors de la première période (0.1). Le taux d'infection inapparente est égal à 2.3% (IV.4.4). Il en résulte que la séroconversion est souvent asymptomatique. Ceci corrobore les résultats observés lors de la première période. Par ailleurs, parmi les personnes ayant présenté une séroconversion au cours de cette période, aucun cas clinique n'a été diagnostiqué durant le restant de l'étude. De même, les titres d'IgG sont restés tous positifs lors de la prise IV.

L'analyse des caractères séro-épidémiologiques des coureurs qui ont présenté une séroconversion réelle au cours de la deuxième période a montré qu'une partie (14.3%) et non la totalité d'entre eux ont signalé avoir été piqués par des tiques. Ceci démontre que parmi les personnes qui n'ont pas signalé de piqûres au cours des différentes périodes d'étude, une grande partie avait tout de même été piquée mais sans s'en être aperçue, d'où le taux de séropositifs non négligeable parmi cette catégorie de coureurs. La fréquence d'exposition en milieu forestier est plus ou moins la même chez tous ces coureurs. Cependant, nous remarquons que la grande majorité (66.6%) d'entre eux sont "non couverts" ou "semi couverts". La même remarque a été faite lors de la première période. Par conséquent, le fait d'être "couvert" peut être un facteur de protection

contre les tiques et par voie de conséquence contre l'infection spirochétale.

Rappelons que lors de la première période, le taux de femmes qui ont présenté une réelle séroconversion (30%) est moins important que celui des hommes. Lors de la deuxième période, 54.5% des personnes ayant présenté une réelle séroconversion sont des femmes. Par conséquent, on peut en conclure que la séroconversion est indépendante du sexe.

Parmi les coureurs ayant présenté une réelle séroconversion, 45.4% sont âgés de 40 à 49 ans. Nous ne pouvons pas affirmer que cette classe d'âge est plus susceptible à l'infection spirochétale car lors de la première période, le taux de coureurs avec séroconversion appartenant aux classes d'âge 20 à 29 ans, 30 à 39 ans et 40 à 49 ans est le même. Nous avons également remarqué qu'au cours de la première période, aucun coureur dont l'âge est supérieur ou égal à 50 ans n'a présenté une séroconversion. Cependant, au cours de la deuxième période, 18.2% (2/11) des coureurs avec séroconversion sont âgés de plus de 50 ans. Il en résulte que la séroconversion est indépendante de l'âge. Ce résultat paraît contradictoire car nous avons montré que la prévalence sérologique augmente avec l'âge. Il faut cependant noter qu'il s'agit d'un cumul d'infections en fonction de la durée d'exposition en forêt qui est plus longue chez les plus âgés.

L'incidence clinique au cours de cette période est de 0.17% (IV.4.4), alors que l'incidence d'infection inapparente est de 2.3%. Par comparaison à la première période, nous assistons à une diminution de l'incidence clinique (0.75%) et une augmentation de l'incidence d'infection inapparente (1.5%). Il faut noter que ces fluctuations ne sont pas significatives et qu'elles sont dues au changement d'effectifs de la population étudiée lors de la première (n=790) et de la deuxième période (n=595). Signalons aussi que le seul cas clinique apparu au cours de la deuxième période est un ECM. Ceci corrobore les résultats obtenus lors de la première période où l'ECM est le symptôme clinique le plus fréquent, qui n'a pas évolué vers d'autres complications pendant la durée de notre étude.

V.4.- Quatrième partie.

V.4.1.- Interprétations des résultats sérologiques (IgG-ELISA) obtenus lors de la prise IV .

La troisième période d'étude est analogue à la première. La fréquentation du milieu forestier est de nouveau intense. Il s'agit aussi d'une période où les tiques sont particulièrement actives. Sur le plan sérologique, la prévalence (29.1%) n'a pas changé de manière significative par rapport aux prises précédentes (prise I: 25.6%, prise II: 27.6% et prise III: 29.8%). Cette stabilité est due au fait que les titres d'IgG restent longtemps positifs et que les taux de séroconversion correspondants aux précédentes périodes sont trop bas pour que la prévalence sérologique augmente de manière sensible. Notons aussi que la distribution des fréquences des séropositifs n'a pas changé.

V.4.2.- Relations entre les séroprévalences et les différentes réponses ou quatrième questionnaire .

V.4.2.1.- Séroprévalence et notion de piqûre de tiques.

Au cours de cette période (troisième), le contact avec les tiques est supposé assez important. Parmi les coureurs ayant participé à la quatrième prise, 57.9% d'entre eux ont signalé qu'ils avaient été piqués au cours de cette période. Bien que la prévalence sérologique des coureurs ayant signalé des piqûres de tiques au cours de la troisième période est supérieure à celle des coureurs qui n'en ont pas signalé, la différence n'est pas significative. Rappelons que lors des périodes précédentes, cette différence de séroprévalence des coureurs piqués et des coureurs non piqués a été également observée.

Parmi les coureurs qui ont signalé qu'ils avaient été piqués pour la première fois durant la troisième période, aucun n'a présenté ni de séroconversion ni de signes cliniques. Nous en déduisons, pour les raisons déjà décrites, que la piqûre de tiques ne signifie pas automatiquement une infection par *B. burgdorferi*. Par conséquent, elle n'entraîne pas une réponse immunitaire de type humoral contre ce spirochète.

V.4.2.2.- Séroprévalence et nombre de piqûres de tiques rapporté lors de la troisième période.

Le taux de participants piqués au cours de la troisième période a augmenté de manière assez considérable par rapport à la deuxième (33.8%). Le nombre de piqûres n'est pas négligeable puisque 82.8% des coureurs en ont signalé un nombre variant entre 1 et 5. Toutefois, la séroprévalence ne varie pas de manière significative en fonction du nombre de piqûres. Rappelons que lors des périodes précédentes, l'absence d'association entre la prévalence sérologique et le nombre de piqûres a été également observée.

V.4.3.- Incidence sérologique et clinique lors de la troisième période .

Bien que le taux de participants piqués au cours de cette période soit assez important, le taux de séroconversion est resté faible (1.6%). L'analyse des caractères épidémiologiques des coureurs avec séroconversion nous a montré que la piqûre de tiques n'a pas été signalée dans tous les cas. Il convient de noter que 33.3% seulement des coureurs avec séroconversion sont "couverts", le restant sont soit "non couverts" ou "semi couverts". Cette remarque a été faite lors des périodes précédentes. Le fait d'être "couvert" peut être un moyen de protection contre les piqûres de tiques et par voie de conséquence contre l'infection spirochétale. Il convient de noter que nous avons montré que la séroprévalence n'est pas influencée par le fait d'être "couvert", "non couvert" ou "semi couvert". Cependant, l'incidence sérologique (séroconversion) peut être influencée par le port de pantalons longs et de vêtements à manches longues.

Le taux de femmes (66.6%) ayant présenté une séroconversion réelle est plus important que celui des hommes. Cependant, nous ne pouvons affirmer que l'infection spirochétale (séroconversion) touche plus les femmes que les hommes. Elle est également indépendante de l'âge car elle a été notée dans toutes les classes d'âge sauf celle comprise entre 30 et 39 ans.

Rappelons qu'au cours de cette troisième période un cas de LBC a été diagnostiqué mais cette personne n'avait pas participé à l'étude de 1987. L'incidence clinique des participants aux prises III et IV est de 0%, alors que l'incidence d'infection inapparente est de 1.6%.

V.4.4.- Comparaison des taux de coureurs piqués, des taux de séroconversion et d'incidences cliniques observés lors des trois périodes.

Rappelons que le taux de coureurs ayant signalé avoir été piqués durant les périodes I, II et III est respectivement égal à 56.8%, 33.8% et 57.9%. La comparaison des taux de coureurs piqués lors des trois périodes a montré une différence significative ($\chi^2=98.2, \text{ddl}=2, p=0.0001$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre le taux de coureurs piqués lors de la première et troisième période ($\chi^2=0.15, \text{ddl}=1, p=0.69$). Par conséquent, le taux de coureurs piqués diminue de manière significative lors de la deuxième période (où les tiques sont considérées comme inactives) puis il augmente lors de la troisième. L'évolution du taux de coureurs piqués est fonction de l'activité des tiques.

Durant ces deux années d'étude, le taux de séroconversion lors des trois périodes est respectivement égal à 1.7% (10/588) (période I), 2.6% (11/416) (période II) et 1.6% (6/366) (période III). Lors de la deuxième période, le taux de coureurs piqués diminue d'une part et, d'autre part, le taux de séroconversion augmente. Il s'agit par conséquent de deux situations épidémiologiques opposées. Cependant, sur le plan statistique, aucune différence significative entre les différents taux de séroconversion n'a été observée ($\chi^2=1.26, \text{ddl}=2, p=0.5$). Par conséquent, au cours du temps, le taux de séroconversion ne varie pas de manière significative d'une période à une autre.

Au cours des périodes I, II et III, le taux d'infection inapparente est respectivement égal à 1.5% (9/588), 2.3% (10/426) et 1.6% (6/366). Aucune différence significative n'a été observée entre ces taux ($\chi^2=1.01, \text{ddl}=2, p=0.6$). Par conséquent, l'infection spirochétale est souvent asymptomatique et elle ne varie pas de manière significative selon les périodes d'étude.

Lors des périodes I, II et III, l'incidence clinique est respectivement égale à 0.75% (6/790), 0.17% (1/595) et 0.0% (0/524). La comparaison de ces incidences cliniques n'a pas montré de différence significative ($p=0.15$; test de Fischer). Au cours du temps, l'incidence clinique ne varie pas d'une manière significative d'une période à une autre.

Nous déduisons que les coureurs d'orientation sont soumis à un risque de piqûres de tiques continu. L'importance de ce risque varie selon la période d'activité des tiques. Pour les raisons déjà évoquées, la piqûre de tiques n'entraîne pas automatiquement une infection spirochétale, se traduisant soit par une séroconversion, soit par des signes cliniques, raison pour laquelle le risque d'infection spirochétale (séroconversion) est faible. La séroconversion n'est pas toujours synonyme de maladie, raison

pour laquelle le risque d'infection symptomatologique est plus faible que celui de séroconversion. Le risque d'infection spirochétale (inapparente ou symptomatologique) ne fluctue pas significativement selon les périodes d'études comme celui de piqûres de tiques.

V.5.- Cinquième partie.

V.5.1.- Suivi des cas cliniques diagnostiqués avant la prise I et durant cette étude .

La cinquième prise est totalement différente des autres prises car le choix des coureurs n'était pas aléatoire. Le but de cette prise était de voir l'évolution des titres d'IgG chez les coureurs ayant présenté des signes cliniques certains, probables ou peu probables. Les personnes ayant développé des signes cliniques à un moment ou à un autre ont présenté une grande stabilité des titres d'IgG.

Parmi les coureurs ayant présenté des manifestations cliniques avant la prise I (29), 2 ont manifesté des troubles articulaires en 1988 (C2=C48 et C3=C49). Rappelons que le premier cas (C2) avait souffert d'une arthrite en 1983. Son titre d'IgG est resté positif durant les 5 prises. En 1988, cette même personne souffrait à nouveau d'une arthrite. Le deuxième cas (C49) avait souffert d'un ECM en 1980, son titre d'IgG est resté positif durant les 5 prises. En 1988, cette personne a manifesté des troubles articulaires.

Dans notre étude, entre 1986 et 1988, aucune évolution des cas cliniques diagnostiqués n'a été enregistrée. Parmi tous les coureurs trouvés séropositifs lors de la prise I, 4 ont développé des symptômes durant la première période.

Par conséquent, le risque de développer des stades tardifs de la maladie (arthrite ou ACA), parmi les individus séropositifs et parmi les coureurs qui ont développé des ECM, est bien réel.

Lors de leur première enquête (Neubert et coll.,1988) entreprise sur des forestiers (n=211) de la région bavaroise en 1983, 71 étaient séropositifs. Parmi ces derniers, 53 ont pu être réexaminés deux ans et demi plus tard. Durant cette période, 14 forestiers sur un total de 53 avaient développé des signes cliniques relevant de la Borréliose de Lyme. L'enquête longitudinale réalisée par Steere et coll. (1986 A) a montré que les personnes séropositives et asymptomatiques n'ont pas développé de signes cliniques durant la période comprise entre 1979 et 1983. Szer et coll. (1991) ont montré que de nouvelles manifestations cliniques sont apparues 10 ans après les premiers symptômes chez des enfants qui n'ont pas été traités auparavant.

Un suivi clinique à long terme est nécessaire. Cependant, nous avons montré que l'ECM n'évolue pas souvent vers d'autres complications et aboutit à la guérison spontanée avec ou sans antibiothérapie. Toutefois, il convient de noter qu'un suivi clinique de deux ans est insuffisant et il faut

une durée plus longue, soit 5 à 10 ans ou plus pour se faire une opinion. Par ailleurs, le fait de présenter des titres positifs d'IgG n'est pas synonyme de protection.

V.6.- Sixième partie.

V.6.1.- Evolution du taux de piqûres ou cours du temps.

Au cours de ces deux années d'étude, 416 coureurs ont participé aux 4 prises. Ceci nous a permis d'étudier l'évolution du taux de piqûres en fonction du temps. La grande majorité (84.3%) des coureurs ont signalé avoir été piqués. Ce taux est très proche de celui de tous les participants de la prise I (n=983), soit de 85.9%. Concernant les 416 coureurs, le taux de coureurs piqués durant les trois périodes est respectivement égal à 55.7%, 30% et 55.7%. Rappelons que lors des prises II (n=804), III (n=795) et IV (n=618), le taux de coureurs ayant signalé avoir été piqués est respectivement égal à 56.8%, 33.8% et 57.9%. Par conséquent, en étudiant, soit les 416 participants, soit tous les participants aux 4 prises, nous retrouvons des taux de piqûres très proches.

L'évolution du taux de piqûres est sinusoïdale en fonction du temps. Durant les périodes où les tiques sont actives (printemps-automne), le taux de coureurs piqués est important. Il diminue durant les périodes où les tiques sont inactives (hiver).

Nous avons montré que pour une population de coureurs d'orientation, à effectif déterminé, qui fréquente le milieu forestier de manière continue, 20% des coureurs sont en contact continu avec des tiques (piqués au moins une fois lors des 4 prises). Ceci ne veut pas dire que ces derniers sont tous infectés par les spirochètes; environ 33% d'entre eux sont séropositifs. De même, malgré ce contact continu avec les tiques, la probabilité de contracter la Borréliose de Lyme est très faible.

V.6.2.- Evolution de la séoprévalence concernant les 416 participants aux 4 prises en fonction du temps .

S'agissant d'une étude prospective, les 4 prises nous ont permis d'évaluer de manière plus claire l'évolution de la prévalence sérologique en fonction du temps.

Au cours de ces deux années d'étude, la séoprévalence (416 cas) fluctue entre 28% et 31%. Nous avons montré que les différents seuils (Tabl.IV.6.1) diminuent lors des 4 prises. Ceci est le résultat des différentes séroconversions "réelles" qui ont eu lieu au cours des différentes périodes, et par conséquent, nous assistons à une augmentation des titres d'IgG se traduisant par une diminution des log.dil. Ceci laisse croire à une augmentation de la prévalence sérologique au cours du temps.

Durant la première, deuxième et troisième périodes, nous avons noté un taux de séroconversion "réelle" respectif de 0.7%, 2.7% et 2.1%. Cependant, le taux de séroconversion "non réelle" correspondant à ces trois périodes est respectivement égal à 5.01%, 6.5% et 5.8%. De même, un passage du positif au négatif a été observé dans 6.8% (période I), 13.7% (période II) et 15.1% (période III) des cas. Ceci laisse penser que la prévalence sérologique diminue au cours du temps car il y a plus de coureurs séropositifs qui deviennent séronégatifs que le contraire.

De manière générale, la séroprévalence est statistiquement constante en fonction du temps, elle avoisine 30%. Cette constance est le résultat d'une exposition continue au milieu forestier et au complexe *I. ricinus* / *B. burgdorferi*. Ce qui corrobore cette constatation est l'important taux de piqûres noté lors des différentes périodes.

La piqûre de tiques n'entraîne donc pas automatiquement une infection spirochétale, raison pour laquelle le taux de séroconversion est faible et plus ou moins constant. En absence d'infection, les titres d'IgG diminuent, raison pour laquelle un certain nombre de personnes séropositives deviennent séronégatives. Par conséquent, d'un côté, nous assistons à une augmentation de la prévalence sérologique et de l'autre côté nous assistons à sa diminution, d'où une séroprévalence constante au cours du temps.

V.6.3.- Evolution de l'incidence clinique au cours de temps.

Lors de la prise 1, nous avons observé une prévalence clinique de 3.8%. L'ECM est la manifestation clinique la plus fréquente. Les troubles neurologiques et articulaires sont moins fréquents. Nous retrouvons par conséquent des résultats similaires en étudiant soit la prévalence clinique chez les 416 participants, soit celle de tous les participants de la prise 1. En dépit d'un contact continu avec les tiques, l'incidence clinique ne varie pas de manière significative d'une période à une autre. Elle fluctue de 0 à 1%.

VI.- DISCUSSION GENERALE.

Le syndrome de la Borréliose de Lyme comporte plusieurs stades, pouvant être étalés dans le temps. L'ECM peut être suffisamment discret pour être inaperçu (Reik et coll., 1986). L'arthrite peut se manifester plusieurs mois après l'apparition de l'ECM. L'isolement de *B. burgdorferi* à partir de biopsies de peau, de LCR, du liquide synovial est difficile, long, coûteux. Son taux de réussite est médiocre. Par conséquent, seule la sérologie est utile au diagnostic clinique.

Cependant, plusieurs problèmes sont posés.

- L'existence de faux positifs peut fausser l'interprétation des résultats sérologiques. Dans le cas de la Borréliose de Lyme, plusieurs laboratoires appliquent l'absorption des sérums afin d'éliminer d'éventuelles réactions croisées, surtout avec l'agent étiologique de la syphilis, le cas échéant avec les Borrélioses de la fièvre récurrente. Dans notre étude, nous n'avons pas eu recours à l'absorption car nous n'avons pas trouvé de différence au niveau des résultats sérologiques avec ou sans absorption des sérums (Gern, communication personnelle).

- Le seuil de séropositivité fluctue d'un laboratoire à un autre. Hedberg et coll. (1987) ont montré que selon les laboratoires, la prévalence sérologique chez une population de forestiers varie de 0% à 6%. Dans notre étude, nous avons comparé les résultats sérologiques de 51 sérums obtenus dans notre laboratoire et au département de Microbiologie de l'Université de Limburg à Maastricht en Hollande, le coefficient de corrélation était de 0.68 ($p < 0.05$).

- les souches de *B. burgdorferi* présentent une certaine hétérogénéité.

Comme, il n'existe aucune standardisation des différents tests sérologiques, il convient donc d'interpréter les résultats sérologiques en fonction de la spécificité et de la sensibilité du test pratiqué dans le laboratoire ayant effectué l'examen sérologique. Les tests sérologiques utilisés dans cette étude (IFI et ELISA) présentent une bonne spécificité. Ceci est corroboré par la différence des séroprévalences observée chez les coureurs d'orientation et chez les deux populations de contrôle. Notons aussi que les résultats obtenus par les deux techniques (IFI et ELISA) sont assez comparables.

L'intérêt de la recherche des IgM est de conforter le diagnostic du stade primaire de la maladie (ECM). La spécificité des IgM est moins bonne que celle des IgG (Craft et coll., 1984). La cinétique des IgM, courte dans le temps, ne permet de détecter que les infections récentes. Le diagnostic clinique est suffisant pour l'ECM, raison pour laquelle nous

n'avons pris en considération durant le restant de cette étude que les IgG permettant ainsi de mettre en évidence les anciennes infections et parfois aussi les récentes, particularité épidémiologique d'une grande importance surtout dans les enquêtes prospectives.

Au cours de cette étude, seuls l'ECM et les atteintes neurologiques ont été diagnostiqués. Parmi les coureurs ayant développé un ECM, environ 60% ont présenté des titres positifs d'IgG alors que 100% des coureurs, qui ont eu une atteinte neurologique, ont présenté un titre positif d'IgG. Cependant, nous avons remarqué que la majorité des coureurs avec séroconversion et ceux avec des hauts titres d'anticorps n'ont pas développé de manifestations cliniques. Il en résulte que la séropositivité est souvent asymptomatique. Par conséquent, dans le cadre de la Borréliose de Lyme, la sérologie peut aider le diagnostic clinique. Mais, il ne faut pas se baser uniquement sur des titres élevés d'anticorps pour affirmer qu'il s'agit d'une Borréliose de Lyme.

Etant donné qu'*I. ricinus* est la tique la plus abondante en Suisse et qu'elle est le principal vecteur de *B. burgdorferi*, l'importance de la séoprévalence observée parmi les coureurs d'orientation est due au contact important et fréquent avec cette espèce. Au cours de cette étude, nous avons observé 27 cas de séroconversion "réelle". Par conséquent, il s'agit d'infections spirochètales évidentes. L'analyse séro-épidémiologique concernant les coureurs avec séroconversion n'a pas montré que ces derniers sont soumis à un facteur de risque supplémentaire, par rapport aux coureurs qui sont restés séronégatifs, favorisant ainsi l'infection qui se traduit par une séroconversion. Toutefois, nous avons montré que la majorité des coureurs avec séroconversion ne sont pas bien protégés ("semi couverts" ou "non couverts"). Le fait d'être "couvert" peut-être un moyen de protection contre la piqûre de tiques et par voie de conséquence contre l'infection par *B. burgdorferi*.

Potentiellement, tous les coureurs d'orientation peuvent être infectés par le spirochète car ils courent le même risque. Cependant, la probabilité d'être piqués par des tiques infectées avec une durée de nutrition suffisamment longue est très faible, raison pour laquelle le taux de séroconversion est faible.

Dans notre étude, l'ECM est le symptôme clinique le plus fréquent. Souvent il n'évolue pas et aboutit à la guérison. Les atteintes neurologiques et articulaires sont donc moins fréquentes que l'ECM. Toutefois, aux USA, Steere et coll. (1986 A) ont montré que certains patients ayant présenté un ECM non traité avec de l'antibiotique développent des arthrites. En Suisse, l'hypothèse supposant que les coureurs avec un ECM risquent de présenter dans le futur des complications graves telles que l'arthrite est très peu probable. En effet, parmi les coureurs ayant développé des ECM certains et non traités avec

de l'antibiotique dans le passé, aucun n'a présenté d'autres complications ultérieures.

Au début de l'étude, nous avons noté une prévalence clinique de 2.9%, prévalence importante en la comparant avec celles citées dans la littérature. Il convient aussi de signaler que la prévalence clinique réelle serait probablement plus importante que celle que nous avons trouvée. Durant les différentes périodes d'étude (six mois), l'incidence clinique a atteint 0.75%. Cette incidence clinique est également considérable vu la taille de la population d'étude. Il en résulte que les coureurs courent également un risque d'infection continu.

Les différentes enquêtes séro-épidémiologiques entreprises en Suisse (Satz et coll., 1988; Chamot, 1989; Nadal et coll., 1989; Gern et coll., 1989; Miserez et coll., 1990; Gern et coll., 1991 A) ont montré de fortes séroprévalences et de faibles incidences cliniques. Ce qui caractérise ces différentes populations est l'importante fréquentation du milieu forestier soit pour le plaisir (coureurs d'orientation), soit par le mode de vie qui est rural (les habitants vivent à proximité de la forêt ou travaillent en forêt). Par ailleurs, le complexe *I. ricinus* / *B. burgdorferi* est largement réparti en Suisse. Par conséquent, il existe trois facteurs qui régissent l'épidémiologie de la Borréliose de Lyme chez l'homme:

- la fréquentation de la forêt.
- la densité du vecteur (qui est importante surtout sur le Plateau suisse).
- le taux d'infection élevé d'*I. ricinus* par *B. burgdorferi*.

VII.- CONCLUSIONS.

L'enquête séro-épidémiologique sur la Borréliose de Lyme chez une population à risque que nous avons entreprise de manière prospective est la plus importante au monde par la taille de la population étudiée, par la représentativité des classes d'âge, par le taux de participation de femmes et par le fait que cette enquête couvre environ toute la Suisse puisque les coureurs d'orientation sont issus de 21 cantons.

Les coureurs d'orientation fréquentent le milieu forestier, biotope naturel d'*I. ricinus*, tique la plus abondante en Suisse et vecteur principal de *B. burgdorferi*. Par ailleurs, la saison des courses coïncide assez bien avec la période d'activité des tiques. Vu le caractère télotropique d'*I. ricinus*, les coureurs d'orientation sont soumis à un risque d'infection spirochétale.

Cette enquête séro-épidémiologique nous a permis:

- De diagnostiquer d'éventuelles infections récentes parmi cette population en analysant les IgM anti-*B. burgdorferi*.
- De mettre en évidence d'anciennes infections en analysant les IgG anti-*B. burgdorferi*, soit par IFI, soit par ELISA. Ce dernier nous a permis d'analyser rapidement de grande quantité de sérums. Comme dans toute étude sérologique, le problème des faux positifs reste posé. Cependant, nos résultats sérologiques sont assez comparables avec ceux obtenus en Europe.
- D'élucider les différents facteurs de risque. Nous avons montré que la durée d'exposition représente le facteur le plus important favorisant le contact avec les tiques. L'infection spirochétale est indépendante du sexe. Bien que cette infection est présente chez toutes les catégories d'âge allant de 10 à 70 ans, elle est plus fréquente chez les coureurs les plus âgés (≥ 50 ans). La Borréliose de Lyme est caractérisée par l'absence de foyers restreints; elle est largement répartie en Suisse.
- De déterminer la prévalence clinique parmi cette population. Il faut, cependant, noter que la prévalence clinique réelle est probablement plus importante que celle précitée. L'épidémiologie de cette maladie parmi les populations exposées aux tiques est caractérisée par une forte séroprévalence et une faible prévalence clinique.
- De déterminer l'incidence clinique parmi cette population lors de différentes périodes d'étude. De voir également l'évolution des titres d'anticorps spécifiques au cours du temps. L'infection spirochétale est dans la majorité des cas inapparente. Cependant, l'infection symptomatologique est réelle mais elle ne survient que dans une faible

proportion, soit 1% selon notre enquête. La continuité de l'infection dépend de la durée d'exposition au milieu forestier. Plus cette durée est longue, plus les coureurs sont exposés aux piqûres de tiques.

Il ressort de cette étude que l'incidence clinique est faible, et le recours à des vaccinations, même si un vaccin est disponible, comme c'est le cas de l'encéphalite à tiques, ne s'impose pas actuellement. Par contre, un programme de surveillance et de contrôle est indispensable chez cette population.

Tout au long de cette étude nous avons évoqué plusieurs questions qui méritent d'être étudiées de manière plus approfondie afin d'éclaircir quelques aspects épidémiologiques de cette maladie parmi cette population à risque notamment:

- l'introduction d'autres tests plus sensibles que l'IFI pour détecter la présence d'IgM (test de capture des IgM), pourrait nous renseigner sur l'état d'infection des coureurs;
- l'utilisation d'antigènes de tiques dans les tests sérologiques pourrait être un nouveau apport pour le diagnostic sérologique;
- l'étude de la pathogénicité des souches de *B. burgdorferi* en Europe;
- l'influence de la quantité de spirochètes transmise à l'hôte sur la symptomatologie;
- l'étude des transformations biologiques que peut subir le parasite lors de son passage par le vecteur.

VIII.- BIBLIOGRAPHIE.

Ackermann R., Kabatzki J., Boisten H.P., Steere A. C., Grodzicki R.L. , Hartung S., Runne U. *Ixodes ricinus* spirochete and European erythema chronicum migrans disease. Yale. J. Biol. Med., (1984) 57: 123-130.

Aeschlimann A. *Ixodes ricinus* L , Essai préliminaire de synthèse sur la biologie de cette espèce en Suisse. Acta trop., (1972) 29: 321-340.

Aeschlimann A. Les tiques, leur biologie et les maladies qu'elles transmettent. Ann. Univ. Neuchâtel, (1976).

Aeschlimann A., Brossard M., Quenet G. Contribution à la connaissance des piroplasmes de Suisse. Acta trop., (1975) 32: 281-289.

Aeschlimann A., Gern L., de Marval F. Des tiques et des hommes. Soc. Jur. Emul., (1990) pp: 213-223.

Aeschlimann A., Burgdorfer W., Matile H., Péter O., Wyler R. Aspects nouveaux du rôle de vecteur joué par *Ixodes ricinus* L , en Suisse. Acta. trop. (1979). 36: 181-191.

Aeschlimann A., Chamot E., Gigon F., Kessler D., Walter C. *B. burgdorferi* in Switzerland. Zentbl. Bakt. Hyg. A., (1986) 263: 450-458.

Aeschlimann A., Gern L., Zhioua E., Frossard E., Walter A. Fahrer H., Sauvain M.J., van der Linden S., Gerber N. Observations of two high-risk populations from the Swiss plateau, a region heavily infested with *Ixodes ricinus* /*Borrelia burgdorferi* complex. Ann. N.Y. Acad. Sci., (1988) 539: 440-443.

Afzelius A. Verhandlung der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Arch. Dermatol. Syphilis, (1910) 101: 405-406.

Anderson J.F., Magnarelli L.A. Avian and mammalian hosts for spirochete infected ticks and insects in a Lyme disease focus in Connecticut. Yale. J. Biol. Med., (1984) 57: 177-191.

Anderson J.F., Johnson R.C., Magnarelli L.A., Hyde F.W. Identification of endemic foci of Lyme disease: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from feral rodents and ticks (*Dermacentor variabilis*). J. Clin. Microbiol., (1985) 22: 36-38.

Bannwarth A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem "Allergie und Nervensystem". Arch. Psychiatr. Nervenkr., (1941) 113: 284-376.

Barbour A.G., Burgdorfer W., Hayes S.F., Péter O., Aeschlimann A. Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks from Switzerland. *Curr. Microbiol.*, (1983). 8: 123-126 .

Benach J.L., Coleman J.L. Clinical and geographic characteristics of Lyme disease in New York. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 A) 263: 477-482.

Benach J.L., Gruber B.L., Coleman J.L., Habicht G.S., Golightly M.G. An IgE response to spirochete antigen in patients with Lyme disease. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 B) 263: 127-132.

Benach J.L., Bosler E.M., Hanrahan J.P., Coleman J.L., Habicht G.S., Bast T.F., Cameron D.J., Ziegler J.L., Barbour A.G., Burgdorfer W., Edelman R., Kaslow R.A. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *New Engl. J. Med.*, (1983) 308: 740-742.

Binder E., Doepfmer R., Hornstein O. Experimentelle Übertragung des Erythema chronicum migrans von Mensch zu Mensch. *Der. Hautarzt*, (1955) 6 (11): 494-496.

Bigaignon G., Goubau P., Pierard D., Bukasa R., Sindic C.J.M. Lyme Borreliosis in Belgium: an epidemiological study of 102 cases. *Lyme Borreliosis II . Zentbl. Bakt. Hyg.*, (1989) Suppl.18: 64-68.

Botha P., Fivaz B., Stanek G., McLeod I.M., Böhmer L., Hodgkinson B.J. Lyme Borreliosis in South Africa (letter). *S. Afr. Med. J.*, (1989) 76: 581.

Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale. J. Biol. Med.* (1984). 57: 65-70.

Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete: A historical review. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 A) 263: 7-10.

Burgdorfer W., Gage K.L. Susceptibility of the black-legged tick, *Ixodes scapularis* , to the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* . *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 B) 263: 15-20.

Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F., Péter O., Aeschlimann A. Erythema chronicum migrans: a tick-borne spirochetosis. *Acta. trop.*, (1983) 40: 79-83.

Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F., Benach J.L., Grunwaldt E., Davis J.P. Lyme disease. A tick-borne spirochetosis? *Science*, (1982) 216 (4552): 1317-1319.

- Burger I.** Feldstudien und experimentelle Untersuchungen zur Biologie und Ökologie von *Borrelia burgdorferi*. Dissertation, Univ. Vienna, (1987).
- Canale-Parola E.** Order spirochaetales. In Bergey's Manual of systematic Bacteriology. 9th Edition, Vol 1. Edited by N.R. Kiegl, J.G. Holt. Baltimore, Williams and Wilkins, (1984) pp: 38-39.
- Chabrier H.** La maladie de Lyme. Jeune Afrique Magazine. (1990) n°67. pp: 91.
- Chamot E.** Contribution à l'étude de l'«Erythema migrans Krankheit» (maladie de Lyme) en Suisse. Thèse, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel, (1989), 288.
- Chengxu A., Xiaoming W.** Lyme disease in China. Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt. Hyg., (1989) Suppl.18: 75-76.
- Ciesielski C.A., Markowitz L.E., Horsley R. Hightower A.W., Russel H., Broome C.M.** The geographic distribution of Lyme disease in the United States. Ann. N.Y. Acad. Sci., (1988) 539: 283-288.
- Costello C.M., Steere A.C., Pinkerton R.E., Feder H.M.** A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. Conn. Med., (1989) 53 (6) : 338-340.
- Craft J.E., Grodzicki R.L., Shrestha M., Fischer D.K., Garcia-Blanco M., Steere A.C.** The antibody response in Lyme disease. Yale. J. Biol. Med., (1984) 57: 111-115.
- Dattwyler R.J., Thomas J.A., Benach L., Golightly M.G.** Cellular immune response in Lyme disease: The response to mitogens, live *Borrelia burgdorferi*, Nk cell function and lymphocyte subsets. Zentbl. Bakt. Hyg. A., (1986) 263: 151-159.
- Dattwyler R.J., Volkman D.J., Luft B.J., Halperin J.J.** Lyme disease in Europe and North America. Lancet, (1987). 1:681.
- de Marval F., Gern L., Aeschlimann A.** Seroepidemiological study on tick-borne encephalitis (TBE) and Lyme borreliosis in Switzerland. First results. Rev. Suisse. Zool., (1990) 97(4):778.
- Doby J.M., Couatarmanac'h A.** Populations humaines à risque dans les spirochètoses à tiques? Premiers résultats d'une enquête sérologique chez les professionnels de la forêt. Med. Mal. Infect., (1986) 12: 759-761.
- Doby J.M., Couatarmanac'h A., Fages J., Chevrier S.** Les spirochètoses à tiques chez les professionnels de la forêt. Enquête sérologique chez 653 sujets de 10 départements de l'ouest de la France. Arch. Mal. Prof., (1989) 50 (8): 751-757.

Doby J.M., Bigaignon G., Launay H., Costil C., Lorvellec O. Présence de *Borrelia burgdorferi*, chez *Ixodes trianguliceps* Birula, 1895 et *Ixodes acuminatus* Neumann, 1901 et chez *Ctenophthalmus baeticus arvernus* Jordan, 1931 et *Megabothris turbidus* (Rotschild, 1909) (Insectes Siphonaptera), ectoparasites de micromammifères des forêts dans l'ouest de la France. Bull. Soc. Franç. Parasitol., (1990) 8(2):311-322.

Dournon E., Assous M. Lyme disease in France. Zentbl. Bakt. Hyg. A., (1986) 263: 464-465.

Fahrer H., Sauvain M.J., van der Linden S., Zhioua E., Gern L., Aeschlimann A. Prävalenz der Lyme-Borreliose in einer Schweizerischen Risikopopulation. Schw. Med. Wschr., (1988) 118: 65-69.

Fahrer H., van der Linden S., Sauvain M.J., Gern L., Zhioua E., Aeschlimann A. A positive "Lyme-serology" - What does it mean clinically? Preliminary results of a Swiss prospective study. Lyme Borreliosis II. Zentbl.Bakt., (1989) Suppl. 18: 329-333.

Fahrer H., van der Linden S., Sauvain M.J., Gern L., Zhioua E., Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and Asymptomatic Lyme Borreliosis in a population at risk. J. Infect. Dis., (1991) 163:305-310.

Garin Ch., Bujadoux M. Paralyse par les tiques. J. Méd. Lyon (1922) 71: 765-767.

Gern L. Contribution à la connaissance de l'épidémiologie des babésioses de micromammifères et de bovins en Suisse. Thèse, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel, (1984), 145.

Gern L., de Marval F., Aeschlimann A. Comparative considerations on the epidemiology of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Switzerland. Modern Acarology, Ed. Dusbabek et coll. Acad. Prague, (1991 A) 1: 249-254.

Gern L., Frossard E., Walter A., Aeschlimann A. Presence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in a population of the Swiss Plateau. Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt., (1989) Suppl. 18: 312-328.

Gern L., Toutoungi L., Hu C. M., Aeschlimann A. *Ixodes (Pholeoixodes) hexagonus*, an efficient vector of *Borrelia burgdorferi* in the laboratory. Med. Vet. Entomol., (1991 B) 5 (4): 431-435.

Gigon F. Biologie d'*Ixodes ricinus* L sur le Plateau suisse. Une contribution à l'écologie de ce vecteur. Thèse, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel, (1985), 238.

Goldstein M.D., Schwartz B.S., Friedmann C., Maccarillo B., Borbi M., Tuccillo R. Lyme disease in New Jersey outdoor workers: A statewide survey of seroprevalence and tick exposure. *Am. J. Pub. Health*, (1990) 80 (10):1225-1229.

Guy E.C., Martyn C.N., Bateman D.E., Heckels J.E., Lawton N.F. Lyme disease: Prevalence and clinical importance of *Borrelia burgdorferi* specific IgG in forestry workers. *Lancet*, (1989) 4: 484-485.

Haberberger R.L., Constantine N.T., Schwan T.J., Woody J.N. Lyme disease agent in Egypt?. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, (1989) 83: 556.

Hanrahan J.P., Benach J.L., Coleman J.L., Bosler E.M., Morse D.L., Cameroun D.J., Edelman R., Kaslow R.A. Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J. Infect. Dis.*, (1984) 150 (4): 489-496.

Hedberg C.W., Osterholm M.T., MacDonald K.L., White K.E. An interlaboratory study of antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J. Infect. Dis.*, (1987) 155 (6):1325-1327.

Hellerström S. Erythema chronicum migrans with meningitis. *South. Med. J.*, (1930) 43: 330-335.

Hollström E. Successful treatment of *Erythema Migrans Afzelius*. *Acta. Dermatol. Venereol.*, (1951) 31: 235-243.

Hoogstraal H., Aeschlimann A. Tick-host specificity. *Mitteilungen. Schweiz. Entomol. Ges.*, (1982) 55: 5-32.

Hovind-Hougen K. Ultrastructure of spirochetes isolated from *Ixodes ricinus* and *Ixodes dammini*. *Yale J. Biol. Med.*, (1984) 57: 93- 98.

Hovind-Hougen K., Asbrink E., Stiernstedt G., Steere A.C., Hovmark A. Ultrastructural differences among spirochetes isolated from patients with Lyme disease and related disorders, and from *Ixodes ricinus*. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 103-111.

Humair P. F., Turrian-Vittoz N. Importance du rôle de réservoirs des micromammifères et des oiseaux dans la Borreliose de Lyme. *Trav. Licence, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel*, (1991), 155.

Jeanneret J.P. *Borrelia burgdorferi*, agent étiologique de la maladie de Lyme. Infection naturelle d'*Ixodes ricinus* sur le Plateau suisse et transmission expérimentale sur les lapins. *Trav. Licence, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel*, (1985), 64.

Johnson R.C., Hyde F.W., Rumpel C.M. Taxonomy of the Lyme disease spirochete. *Yale J. Biol. Med.*, (1984) 57: 79-87.

Johnson R.C., Kodner C., Russell M. Passive immunization of hamsters against experimental infection with Lyme disease spirochete. *Infect. Immun.*, (1986) 53 (3): 713-714.

Kawabata M., Baba S. Iguchi K., Yamaguti N., Russel H. Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, *Ixodes persulcatus* . *J. Infect. Dis.*, (1987) 156 (5): 854.

Keirans J.E. Tick Vector Biology. Medical and veterinary aspects. Edited by Fivaz B., Petney T and Horak I. (1992) pp:1-21.

Kessler D. Mise en évidence de réservoirs de *Borrelia burgdorferi* , agent étiologique de l'Erythema chronicum migrans , et quelques aspects de son épidémiologie. *Trav. Licence, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel*, (1986), 77.

Kmety E., Rehacek J., Vyrosteckova V. Investigations of ticks for the presence of *Borrelia* in Czechoslovakia. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 468-470.

Kochi S.K., Johnson R.C. Role of immunoglobulin G in killing of *Borrelia burgdorferi* by the classical complement pathway. *Infect. Immun.*, (1988) 56 (2): 314-321.

Korenberg E.I., Kryuchevnikov V.N., Ananyina Y.V., Chernukha Y.G. Prerequisites of the existence of Lyme disease in the USSR. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 471-472.

Korenberg E.I., Kovalevsky Yu.V., Kryuchevnikov V.N., Gorelova N.B. Tick *Ixodes persulcatus* Schulze, 1930 as a vector of *Borrelia burgdorferi* . *Modern Acarology*, Ed. Dusbabek et coll. Acad. Prague, (1991) 1:119-123.

Lakos A. Lyme Borreliosis in Hungary. The first three years. *Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl.18: 55-59.

Lane R.S., Burgdorfer W. Spirochetes in mammals and ticks (Acari: Ixodidae) from a focus of Lyme Borreliosis in California. *J. Wild. Dis.*, (1988) 24(1): 1-9.

Lees A.D. The water balance in *Ixodes ricinus* L . and certain other species of ticks. *Parasitol.*, (1946) 37 : 1-20.

Lenhoff C. Spirochetes in aetiologically obscure diseases. *Acta. Derm. Venereol.*, (1948) 28: 295-324.

Liebisch A., Olbrich S., Brand A., Liebisch G., Mourettou-Kunitz M. Natürliche Infektionen der Zeckenart *Ixodes hexagonus* mit Borrelien (*Borrelia burgdorferi*). *Tierärztl. Umsch.*, (1989) 44: 810-811.

Lipschitz R., Gardella J.E., Gorevic D., Dattwyler R.J. Serological and clinical evidence of occult Lyme borreliosis among exposed workers in an endemic area. *Abstr. Arth. Rheum.*, (1988) 31(4): C102.

Lipschütz B. Über eine seltene Erythemform (*Erythema chronicum migrans*). *Arch. Dermatol. Syphilis*, (1913) 118: 349-356.

Liz J., Aeschlimann A., Pfister K. In: Rickettsiae and Rickettsial diseases: Proceeding of the IVth int. symposium 1-6.10.1990. Bratislava. Ed. by J. Kazar, D. Raoult. Ed by Slovak Academy of Sciences: 740-750.

McLeod J. *Ixodes ricinus* L in relation to its physical environment. II. The factors governing survival and activity. *Parasitol.*, (1936) 28: 295-319.

McLeod J. The tick problem. *Veter. Rec.*, (1938) 50: 1245-1250.

Magnarelli L.A., The etiologic agent of Lyme disease in deer flies, horse flies and mosquitoes. *J. Infect. Dis.*, (1986) 154:355-358.

Magnarelli L.A., Anderson J.F., Johnson R.C. Cross-reactivity in serological tests for Lyme disease and other spirochetal infections. *J. Infect. Dis.*, (1987) 156: 183-188.

Magnarelli L.A., Meegan J.M., Anderson J.F., Chappell W.A. Comparison of an indirect fluorescent-antibody test with an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for serological studies of Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.*, (1984) 20 (2): 181- 184.

Maridor C. Recherche de spirochètes *Borrelia burgdorferi* chez les tiques *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus* et *Haemaphysalis punctata* en Suisse. *Trav. Licence, Inst. Zool. Univ. Neuchâtel*, (1985), 38.

Matile H. Etudes virologiques et épidémiologiques sur l'encéphalite à tiques en Suisse. Thèse, *Inst. Zool. Univ. Neuchâtel*, (1982), 98.

Mermod C., Aeschlimann A., Graf J.F. Ecologie et éthologie d'*Ixodes ricinus* L en Suisse. Première note: Fluctuations numériques. *Acarol.*, (1973) 15: 206-217.

Mermod C., Aeschlimann A., Graf J.F. Ecologie et éthologie d'*Ixodes ricinus* L en Suisse. Deuxième note: Comparaison des populations de 1972 et 1973. *Acarol.*, (1974) 16: 614-620.

Miyamoto K., Nakao M., Sato N., Mori M. Isolation of Lyme disease spirochetes from an ixodid tick in Hokkaido, Japan. *Acta Trop.*, (1991) 49(1):65-68.

Miserez V., Gern L., Aeschlimann A. *Borrelia burgdorferi* in ticks of the canton Tessin (Switzerland). *Parassitol.*, (1990) 32: 293-299.

Monin R., Gern L., Aeschlimann A. A study of the different modes of transmission of *Borrelia burgdorferi* by *Ixodes ricinus*. *Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl 18: 14-20.

Morel C. Contribution à la connaissance des tiques en Afrique éthiopienne. *Ann. Carto.*, (1969) Carte n°4.

Muhlemann M.F., Wright D.J.M. Emerging pattern of Lyme disease in the United Kingdom and Irish Republic. *Lancet*, (1987). 1: 260-262.

Münchhoff P., Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* in Bavarian forest workers. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 412-419.

Nadal D., Wunderli W., Briner H., Hansen K. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers and blood donors from the same region in Switzerland. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.*, (1989) 8:992-995.

Neubert U., Krampitz E., Engl H. Microbiological findings in erythema (chronicum) migrans and related disorders. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 237-252.

Neubert U., Münchhoff P., Völker B., Reimers C.D., Pflüger K.H. *Borrelia burgdorferi* in Bavarian forest workers (a follow-up study). *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1988) 539: 476-479.

Olsson I., Hammarström L., Smith C.I.E., Hovmark A., Asbrink E. IgG subclasses of specific antibodies in *Ixodes ricinus* - borne borreliosis. *Clin. Exp. Immunol.*, (1987) 69: 618-623.

Paul H., Ackermann R., Gerth H.J. Infection and manifestation rate of European Lyme Borreliosis in humans. *Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl.18: 44-49.

Paul H., Gerth H.J., Ackermann R. Infectiousness for humans of *Ixodes ricinus* containing *Borrelia burgdorferi*. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 473-476.

Pejcoch M., Kralikova Z., Strnad P., Stanek G. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers of south Moravia. *Lyme Borreliosis II. Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl.18: 317-320.

Pennell D.R., Wand P.J., Schell R.F. Evaluation of a quantitative fluorescence immunoassay for detection of serum antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.*, (1987) 25: 2218-2220.

Perez-Eid C. Dynamique saisonnière des nymphes et adultes d'*Ixodes ricinus* en phase libre sur la végétation, dans le foyer Alsacien d'encéphalite à tiques. *Acarol.*, (1989) 30 (4): 355-360.

Perez C., Rodhain F. Biologie d'*Ixodes ricinus* L.1758. Incidence épidémiologique. *Bull. Soc. Path. Exo.*, (1977) 77 (2): 187-201.

Péter O. Lyme Borreliosis in the state of Valais. *J. Int. Fed. Clin. Chem.*, (1989) 3 : 120-124.

Péter O., Bretz A.G. Variabilité antigénique des souches suisses de *Borrelia burgdorferi*. Influence sur les tests sérologiques d'immunofluorescence indirecte. *Soc. Franç. Microbiol., Colloque: les spirochètes*, 31 jan., Paris, (1991):17

Péter O., Burgdorfer W., Aeschlimann A. Enquête épidémiologique dans un foyer naturel de rickettsies à *Ixodes ricinus* du Plateau Suisse. *Ann. Parasitol.*, (1981) 56 (1): 1-8.

Peterson P.K., Clawson C.C., Lee D.A., Garlich D.J., Quie P.G., Johnson R.C. Human phagocyte interactions with the Lyme disease spirochete. *Infect. Immun.*, (1984) 46 (2): 608-611.

Piesman J., Stone B.F. Vector competence of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Intern. J. Parasitol.*, (1991 A) 21 (1):109-111.

Piesman J., Mather T.N., Sinsky R.J., Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J. Clin. Microbiol.* (1987). 25:557-558.

Piesman J., Maupin G.O., Campos E.G., Happ C.M. Duration of adult female *Ixodes dammini* attachment and transmission of *Borrelia burgdorferi*, with description of a needle aspiration isolation method. *J. Infec. Dis.*, (1991 B) 163: 895-897.

Rawlings J.A. Lyme disease in Texas. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 483-487.

Reik L., Burgdorfer W., Donaldson J.O. Neurological abnormalities in Lyme disease without erythema chronicum migrans. *Am. J. Med.*, (1986) 81:73-78.

Rousselle C., Floret D., Cochat P., Reignier F., Wright C. Encéphalite aiguë à *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) chez un enfant algérien. *Péd.*, (1989) 44: 265-269.

Russell H., Sampson J.S., Schmid G.P., Wilkinson H.W., Plikaytis B. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Indirect Immunofluorescence Assay for Lyme disease. *J. Infect. Dis.*, (1984) 149 (3): 465-470.

Russell R.C., Monro R., Doggett S.L., Dickeson D.J., Hunt C.L., Ellis J. Does Lyme borreliosis occur in Australia? Abstr. V Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Arlington, Virginia, USA (1992).

Satz N., Ackermann R., Gern L., Aeschlimann A., Ott A., Knoblauch M. Zur Epidemiologie der Infektion mit *Borrelia burgdorferi*. *Schw. Med. Wschr.*, (1988) 118:422-426.

Schafrank S.N., Kurban A.K., Martone G. Lyme disease in Southeast Africa. *Arch. Dermatol.*, (1990). 126: 685-686.

Schmutzhard E., Stanek G., Pletschette M., Hirschl A.M., Pallua A., Schmitzberger R., Schögl R. Infections following tick bites. Tick-borne Encephalitis and Lyme Borreliosis- A prospective epidemiological study from Tyrol. *Infect.*, (1988) 16 (5): 269-272.

Schulze T.L., Lakat M.F., Parkin W.E., Shisler J.K., Charette D.J., Bosler E.M. Comparison of rates of infection by the Lyme disease spirochete in selected populations of *Ixodes dammini* and *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 72-78.

Schwartz B.S., Goldstein M.D. Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am. J. Epidemiol.*, (1990) 131(5):877-885.

Scopes R.K. Protein Concentration and Enzymes Activities. *Anal. Biochem.*, (1974) 59:277-282.

Scrimenti R. Erythema Chronicum Migrans. *Arch. Dermatol.*, (1970). 102: 104-105.

Sergent E., Poncet A. Tableau de répartition saisonnière des tiques les plus répandues en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur, Alger*, (1937) 15 : 220-224.

Shrestha M., Grodzicki R.L., Steere A.C. Diagnosing early Lyme disease. *Am. J. Med.*, (1985) 78: 235-240.

Sigal L.H., Steere A.C., Freeman D.H., Dwyer J.M. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arth. rheumat.*, (1986) 29 (6): 761- 769.

- Smith P.F., Benach J.L., White D.J., Stroup D.F., Morse D.L.** Occupational risk of Lyme disease in endemic areas of New York State. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1988) 539: 289-301.
- Snydman D.R., Schenkein D.P., Berardi V.P., Lastavica C.C., Pariser K.M.** *Borrelia burgdorferi* in joint fluid in chronic Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.*, (1986) 104:798-800.
- Stanek G., Hirschl A., Stemberger H., Wewalka G., Wiedermann G.** Does Lyme Borreliosis also occur in tropical and subtropical areas. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 A) 263: 491-495.
- Stanek G., Wewalka G., Groh V., Neumann R., Kristoferitsch W.** Differences between Lyme disease and European arthropod-borne *Borrelia* infections. *Lancet*, (1985). 1: 401.
- Stanek G., Flamm H., Groh V., Hirschl A., Kristoferitsch W., Neumann R., Schutzhard E., Wewalka G.** Epidemiology of *Borrelia* infections in Austria. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 B) 263: 442-449.
- Steere A.G.** Lyme disease. *New Engl. J. Med.*, (1989) 321:586-596.
- Steere A.C., Taylor E., Wilson M.L., Levine J.F., Spielman A.** Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. *J. Infect. Dis.*, (1986 A) 154 (2): 295-300.
- Steere A.C., Brinkerhoff C.E., Miller D.J., Drinker H., Harris E.D.Jr., Malawista S.E.** Elevated levels of collagenase and prostaglandin E2 from synovium associated with erosion of cartilage and bone in a patient with chronic Lyme arthritis. *Arth. Rheum.*, (1980) 238: 591-599.
- Steere A.C., Malawista S.E., Hardin J.A., Ruddy S., Askenase P.W., Andiman W.A.** Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: The enlarging clinical spectrum. *Ann. Intern. Med.*, (1977) 86:685-698.
- Steere A.G., Snydman D., Murray P., Mensch J., Main A.J.Jr., Wallis R.C., Shope R.E., Malawista S.E.** Historical perspective of Lyme disease. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986 B) 263: 3-6.
- Steere A.C., Bartenhagen N.H., Craft J.E., Hutchinson G.J., Newman J.H., Rhan D.W., Sigal L.h., Spieler P.N., Stenn K.S., Malawista S.E.** The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.*, (1983) 99: 76-83.

Steere A.C., Malawista S.E., Bartenhagen N.H., Spieler P.N., Newman J.H., Rahn D.W., Hutchinson G.J., Gren J., Snyderman D.R., Taylor E. The clinical spectrum and treatment of Lyme disease. *Yale. J. Biol. Med.*, (1984) 57: 453-461.

Stewart A., Glass J., Patel A., Watt G., Cripps A., Clancy R. Lyme arthritis in the Hunter Valley. *Med. J. Aust.*, (1982) 69: 139.

Stiernstedt G., Sköldenberg B.R., Vandvik B., Hederstedt B., Garde A., Kolmodin G., Jörbäk A., Svenungsson B. Chronic meningitis and Lyme disease in Sweden. *Yale. J. Biol. Med.*, (1984) 57: 41-47.

Strle F., Pejovnik-Pustinek A., Stanek G., Pleterski D., Rakar R. Lyme Borreliosis in Slovenia in 1986. *Lyme Borreliosis. II. Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl.18: 50-54.

Szczepanski A., Howard B.F. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and polymorphonuclear leukocytes. Phagocytosis and induction of the respiratory burst. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, (1988) 539: 425-428.

Szer I.S., Taylor E., Steere A.G. The long-term course of Lyme arthritis in children. *New Engl. J. Med.*, (1991) 325 (3): 159-163.

Telford III S.R., Spielman A. Competence of rabbit-feeding Ixodes (Acari: Ixodidae) as a vector of the Lyme disease spirochete. *J. Med. Entomol.*, (1989) 26(2):118-121.

Trevisan G., Magaton Rizzi G., Cinco M. Lyme disease in forestry workers in the Friuli-Venezia-Giulia region. *Abstr. VI. Internat. Congr. Zoonoses, Brno 29.8-1.9.88*,(1988):6.15.

Trevisan G., Crovato F., Marcuccio C., Fumarola D., Scarpa C. Lyme disease in Italy. *Zentbl. Bakt. Hyg. A.*, (1986) 263: 459-463.

Warburg O., Christian W. Protein concentration and enzyme activities. *Biochem.*, (1941) 310:384-421.

Weber K. Clinical differences between European and North-American Lyme Borreliosis- a Review. *Lyme Borreliosis II, Zentbl. Bakt.*, (1989) Suppl.18: 146-155.

Weber K., Pfister H.W., Reimers C.D. Clinical Overview. Aspects of Lyme Borreliosis. Edited by K. Weber and W. Burgdorfer, (1992): 93-104.

Wilkinson H.W. Immunodiagnostic tests for Lyme disease. *Yale. J. Biol. Med.*, (1984) 57: 567-572.

Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. Antigenic heterogeneity of European *Borrelia burgdorferi* strains isolated from patients and ticks. *Lancet*, (1985 A). 1: 1099.

Wilske B., Münchoff P., Schierz G., Preac-Mursic V., Roggendorf M., Zoulek G. Zur Epidemiologie der *Borrelia burgdorferi* Infektion. *Münch. Med. Wschr.*, (1985 B) 127 (8): 171-172.

Wilske B., Steinhuber R., Bergmeister H., Fingerle V., Schierz G., Preac-Mursic V., Vanek E., Lorbeer B. Epidemiologische Daten zum Auftreten von Erkrankungsfällen sowie zur Durchseuchung von Zecken (*Ixodes ricinus*) mit *Borrelia burgdorferi*. *Dtsch. Med. Wschr.*, (1987) 112: 1730-1736.

Zhioua E., Gern L., Aeschlimann A. Isolement d'un spirochète à partir d'*Ixodes ricinus* de Tunisie. *Bull. Soc. Franç. Parasitol.*, (1989) 7 (1): 107-110.

Zhioua E., Monin R., Gern L., Aeschlimann A. Infection of free-living life-stages of *Ixodes ricinus* with *Borrelia burgdorferi* in Switzerland. *Abstr. Dtsch. Gesell. Parasitol.*, (1988) pp: 293.

Zhioua E., Hu Ch., Gern L., Rais O., Bouali N., Aeschlimann A. Sur une spirochétose à tique (Borréliose de Lyme ?) dans le nord-ouest Tunisien. *Abstr. Congr. Asso. Epidémiol., Monastir* (1990).

TABLEAUX ET FIGURES

Liste des figures

Introduction

Fig.I.1.- Cycle évolutif d' <i>Ixodes ricinus</i>	2
Fig.I.2.- Répartition géographique d' <i>Ixodes ricinus</i>	3
Fig.I.3.- Pourcentages d'infection d' <i>Ixodes ricinus</i> par <i>Borrelia burgdorferi</i> en Suisse.....	4
Fig.I.4.- Cycle de <i>Borrelia burgdorferi</i>	5

Matériels et Méthodes

Fig.III.1- Carte des différents cantons suisses.....	6
Fig.III.2.- Titres d'anticorps anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> chez un patient avec un ECM.....	7
Fig.III.3.- Titres d'anticorps anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> chez un patient avec un ECM suivi d'une arthrite.....	7
Fig.III.4.- Représentation graphique montrant la relation entre le log.dil et la densité optique du sérum positif.....	8

Résultats.

Première enquête

Fig.IV.1.1.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Prise 1).....	9
Fig.IV.1.2.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Contrôle 1).....	9
Fig.IV.1.3.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Contrôle 2).....	9
Fig.IV.1.4.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Prise 1).....	10
Fig.IV.1.5.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Contrôle 1).....	10
Fig.IV.1.6.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Contrôle 2).....	10
Fig.IV.1.7.- Fréquence des titres d'IgG-ELISA (Prise 1).....	11
Fig.IV.1.8.- Fréquence des titres d'IgG-ELISA (Contrôle 1).....	11
Fig.IV.1.9.- Diagramme de dispersion: variations des titres d'IgG (IFI) en fonction des titres d'IgG (ELISA).....	12
Fig.IV.1.10.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le nombre d'années de courses effectuées en forêt.....	13
Fig.IV.1.11.- Fréquences des séropositifs selon la notion de piqûres de tiques.....	13
Fig.IV.1.12.- Fréquences des séropositifs selon le nombre de piqûres de tiques.....	14
Fig.IV.1.13.- Fréquences des séropositifs selon la date de piqûres de tiques.....	14
Fig.IV.1.14.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le nombre d'heures passées par semaine en forêt.....	15
Fig.IV.1.15.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le sexe.....	15
Fig.IV.1.16.- Fréquence des coureurs séropositifs par classes d'âge.....	16
Fig.IV.1.17.- Fréquence des coureurs piqués et des coureurs anciens (> 5ans) par classes d'âge.....	16
Fig.IV.1.18.- Fréquence des coureurs séropositifs selon les cantons.....	18

Deuxième enquête

Fig IV.2.1.- Fréquence des titres d'IgG chez les 307 coureurs.....	19
Fig IV.2.2.- Fréquence des titres d'IgG (Prise II).....	19

Fig.IV.2.3.- Fréquence des titres d'IgG chez les deux groupes confondus.....	20
Fig.IV.2.4.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre d'heures passées par semaine en forêt au cours de la première période.....	20
Fig IV.2.5.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués en fonction des habits portés lors de courses en forêt au cours de la première période.....	21
Fig IV.2.6.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués en fonction du tissu des habits portés lors de courses en forêt au cours de la première période.....	21
Fig IV.2.7.- Fréquence des séropositifs piqués et non piqués au cours de la première période.....	22
Fig IV.2.8.- Fréquence des séropositifs en fonction du nombre de piqûres signalé au cours de la première période.....	22
Fig IV.2.9.- Fréquence des séropositifs (IgG anti- <i>B. burgdorferi</i>) vaccinés et non vaccinés contre le virus F.S.M.E.....	23
 Troisième enquête	
Fig IV.3.1.- Fréquence des titres d'IgG	27
Fig IV.3.2.- Fréquence des coureurs séropositifs, piqués et non piqués pendant la deuxième période d'étude.....	27
Fig IV.3.3.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre de piqûres signalé lors de la deuxième période.....	28
Fig IV.3.4.- Fréquence des coureurs séropositifs (IgG anti- <i>B. burgdorferi</i>), vaccinés et non vaccinés contre le virus F.S.M.E.....	28
 Quatrième enquête	
Fig IV.4.1.- Fréquence des titres d'IgG	30
Fig IV.4.2.- Fréquence des coureurs séropositifs, piqués et non piqués lors de la troisième période d'étude.....	30
Fig IV.4.3.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre de piqûres signalé au cours de la troisième période.....	31
Fig IV.4.4.- Fréquence des coureurs séropositifs (IgG anti- <i>B. burgdorferi</i>), vaccinés et non vaccinés contre le virus F.S.M.E.....	31
 Cinquième enquête	
Fig IV.6.1.- Diagramme en boîte: comparaison des différents seuils en pourcentages des log.dii selon les 4 prises (I, II, III et IV).....	35

Liste des tableaux

Introduction

Tabl I.1.- Systématique des spirochètes	1
Tabl I.2.- Systématique des tiques	2.

Matériels et méthodes

Tabl III.1.- Caractéristiques des prises de sang et des questionnaires effectués de 1986 à 1988	8
---	---

Résultats

Première enquête

Tabl IV.1.1.- Correspondance des titres d'IgG obtenus par IFI et par ELISA	12
Tabl IV.1.2.- Répartition des séropositifs selon les cantons.....	17
Tabl IV.1.3.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains et probables diagnostiqués avant la prise I	18

Deuxième enquête

Tabl IV.2.1.- Titre d'IgG chez les 790 coureurs ayant participé aux prises I et II	23
Tabl IV.2.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises I et II des coureurs ayant présenté une séroconversion réelle durant la première période	24
Tabl IV.2.3.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains et probables diagnostiqués avant la prise I parmi les 307 nouveaux participants à la prise II	25
Tabl IV.2.4.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains diagnostiqués lors de la première période parmi les 307 nouveaux participants à la prise II.....	25
Tabl IV.2.5.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises I et II des coureurs ayant présenté des signes cliniques au cours de la première période.....	26

Troisième enquête

Tabl IV.3.1.- Titre d'IgG chez les 595 coureurs ayant participé aux prises II et III	29
Tabl IV.3.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises II et III des coureurs ayant présenté une séroconversion durant la deuxième période (Prise III)	29

Quatrième enquête

Tabl IV.4.1.- Titre d'IgG chez les 524 coureurs ayant participé aux prises III et IV	32
Tabl IV.4.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises III et IV des coureurs ayant présenté une séroconversion durant la troisième période.....	32

Cinquième enquête

Tabl IV.5.1.- Suivi sérologique des cas cliniques certains et probables diagnostiqués avant la prise I.....	33
Tabl IV.5.2.- Suivi sérologique des cas cliniques diagnostiqués avant la prise I et durant la première période parmi les 307 nouveaux participants à la prise II	34
Tabl IV.5.3.- Suivi sérologique des cas cliniques diagnostiqués parmi les 790 participants aux prises I et II durant la première période d'étude.....	34
Tabl IV.5.4.- Suivi sérologique des cas cliniques observés en 1988.....	34
Tabl IV.6.1.- Seuils correspondants aux différents pourcentages des log ₁₀ dil selon les 4 prises (I, II, III et IV).....	35

Ordre	Spirochaetales
Famille	Spirochaetaceae
Genre	<u>Cristispira</u> <u>Spirochaeta</u> <u>Treponema</u> <u>Borrelia</u>
Famille	Leptospiraceae
Genre	<u>Leptospira</u>

Tableau I.1.- Systématique des spirochètes
(Canale-Parola, 1984)

Embranchement:	<u>Arthropoda</u>	
Classe:	<u>Chelicerata</u>	
Sous-classe:	<u>Arachnida</u>	
Ordre:	<u>Acari</u>	
Sous-ordre:	<u>Metastigmata</u>	
Famille	Sous-famille	Genre
Ixodidae	Ixodinae	<u>Ixodes</u>
	Amblyomminae	<u>Aponomma</u>
		<u>Amblyomma</u>
	Haemaphysalinae	<u>Haemaphysalis</u>
	Hyalomminae	<u>Hyalomma</u>
	Rhipicephalinae	<u>Rhipicentor</u>
		<u>Cosmiomma</u>
		<u>Nosomma</u>
		<u>Rhipicephalus</u>
		<u>Anomalohimalaya</u>
Argasidae	<u>Boophilus</u>	
	<u>Margaropus</u>	
	<u>Dermacentor</u>	
	<u>Otobius</u>	
Nuttalliellidae	<u>Antricola</u>	
	<u>Argas</u>	
	<u>Ornithodoros</u>	
	<u>Nuttalliella</u>	

Tableau I.2.- Systématique des tiques
(Hoogstraal et Aeschlimann, 1982)

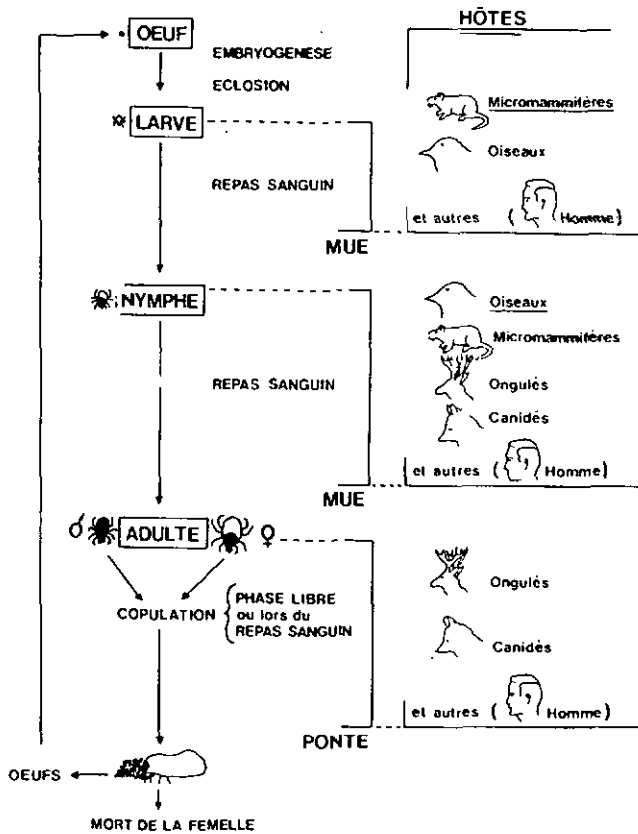


Figure 1.1.- Cycle évolutif d'*Ixodes ricinus* (Aeschlimann et coll., 1990)



Figure I.2.- Répartition géographique d'*Ixodes ricinus*
(Perez et Rodhain, 1977)

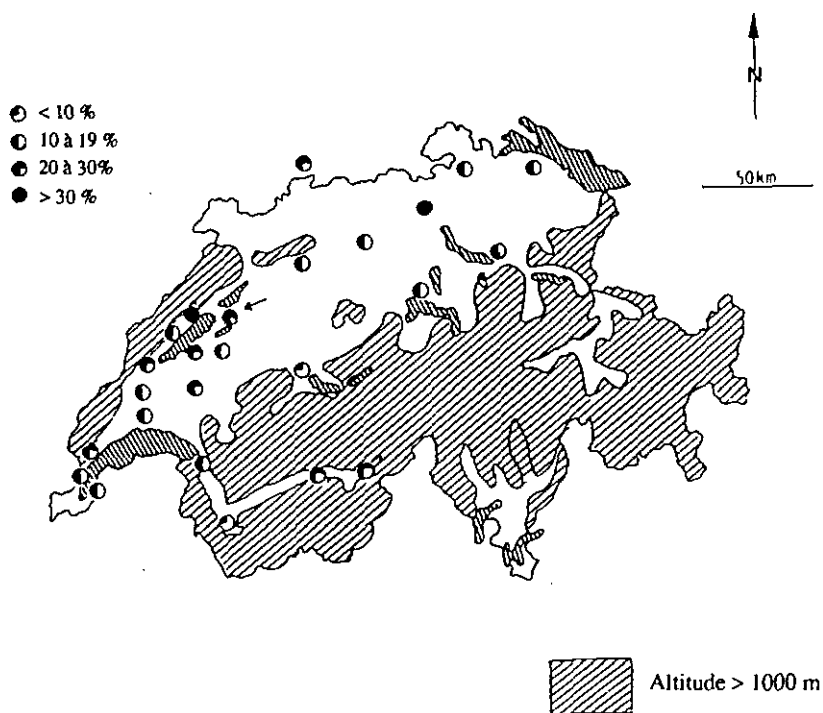


Figure I.3.- Pourcentages d'infection d'*Ixodes ricinus* par *Borrelia burgdorferi* en Suisse, calculés avec des lots de 100 nymphes (→ Staatswald) (Aeschlimann et coll., 1986)

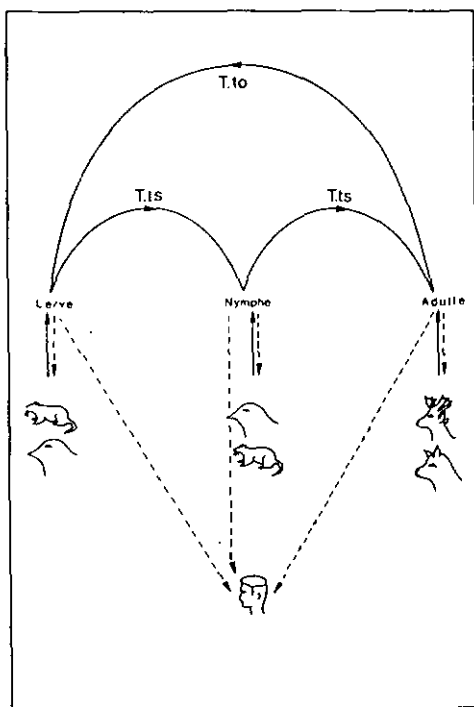


Figure 1.4.- Cycle de *Borrelia burgdorferi*
(d'après Aeschlimann et coll., 1990; modifié)

Légende:

- > Infection de la tique lors de la nutrition sur l'hôte
- > Infection de l'hôte par la tique
- T.to: Transmission transovarienne
- T.ts: Transmission transstadiale

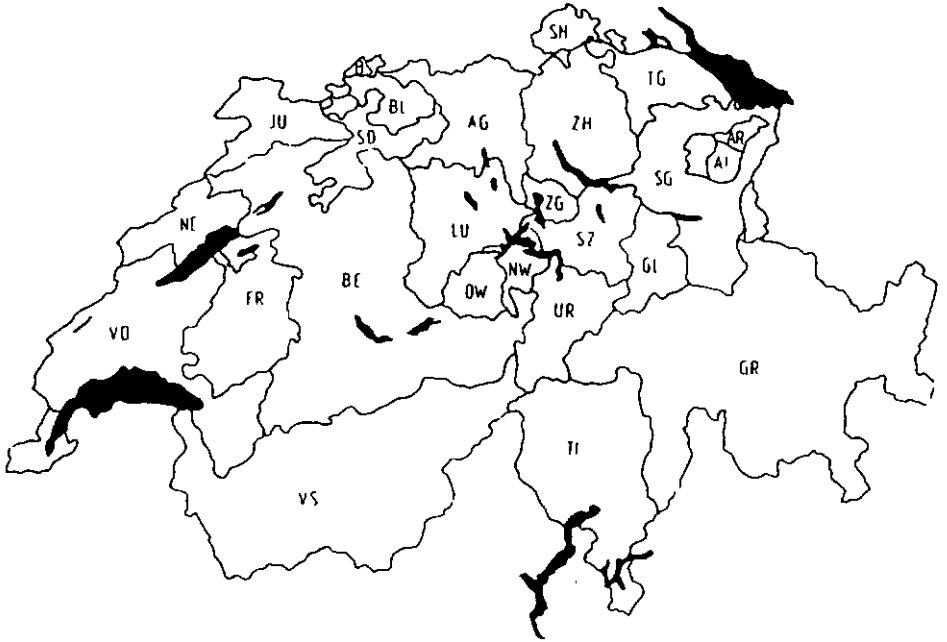


Figure III.1.- Carte des différents cantons suisses

Légende

-  canton
-  lac

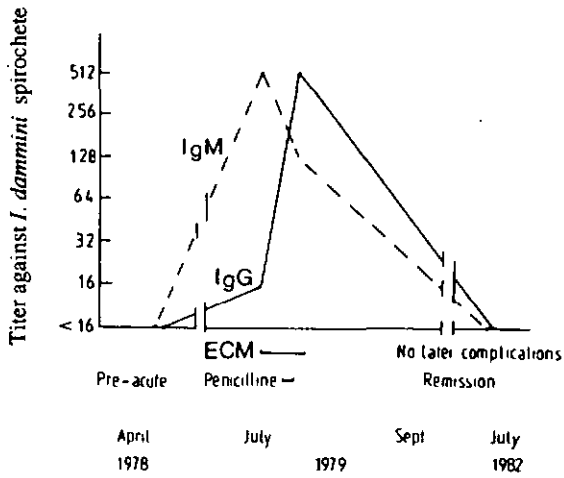


Figure III.2.- Titres d'anticorps anti- *B. burgdorferi* chez un patient ayant développé un ECM
(Steere et coll., 1983)

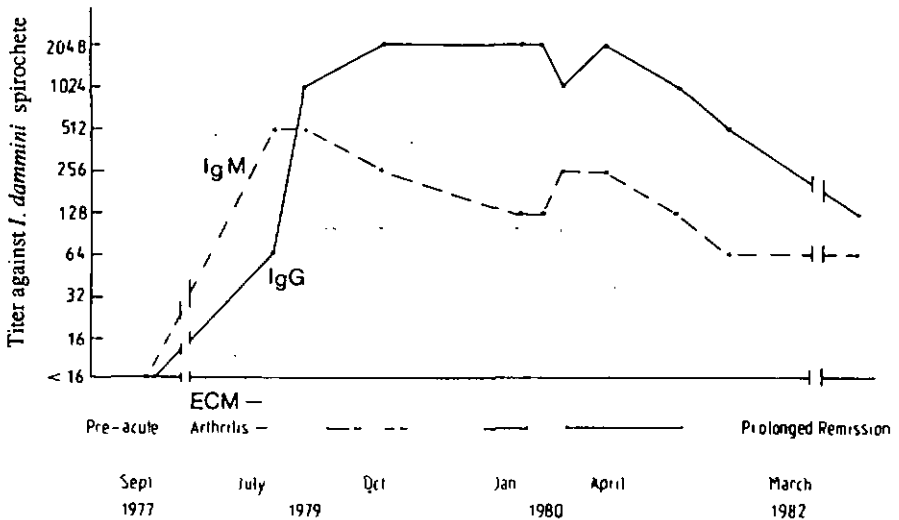


Figure III.3.- Titres d'anticorps anti- *B. burgdorferi* chez un patient ayant développé un ECM suivi d'arthrite
(Steere et coll., 1983)

Date	n° de la prise de sang	n° du questionnaire	nombre de sérums testés
Printemps 86	I	1	983
Automne 86	II	2 (1)	804 (307)
Printemps 87	III	3	795
Automne 87	IV	4	618
Printemps 88	V*	5*	161

Tableau III.1.- Caractéristiques des prises de sang et des questionnaires effectués de 1986 à 1988

Les chiffres entre parenthèses concernent les nouveaux coureurs qui ont participé à l'étude pour la première fois à l'automne 1986 et qui ont répondu au premier questionnaire.

* étude limitée aux seuls coureurs ayant présenté des signes cliniques de Borréliose de Lyme ou un titre élevé d'IgG durant l'une des 4 prises au moins.

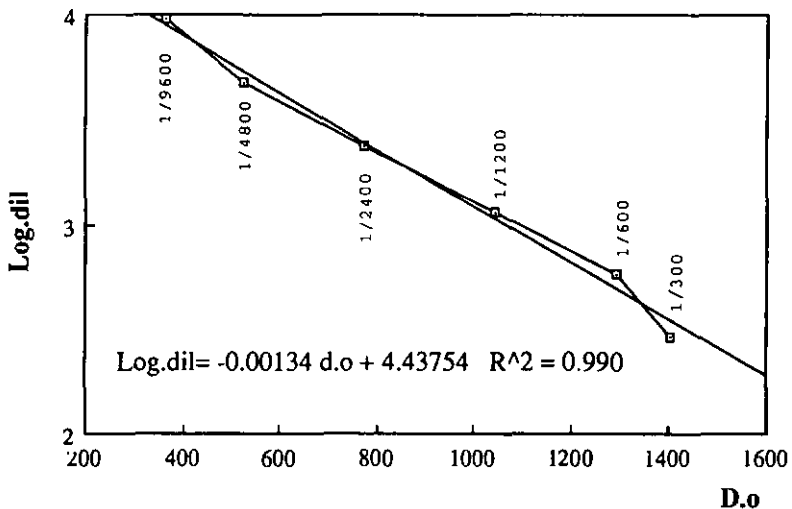


Figure III.4.- Représentation graphique montrant la relation entre le log.dil et le d.o du sérum positif

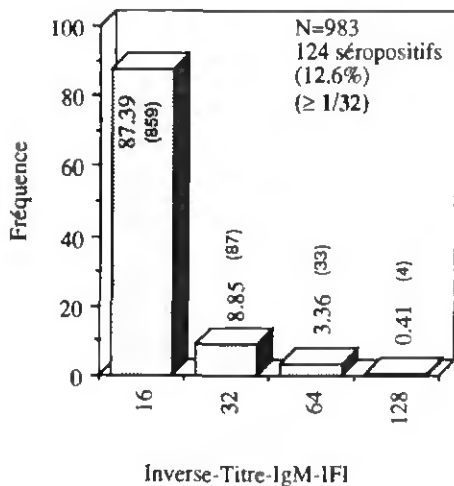


Figure IV.1.1.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Prise 1)

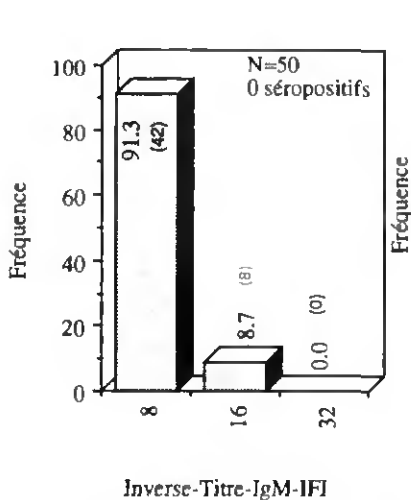


Figure IV.1.2.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Contrôle 1)

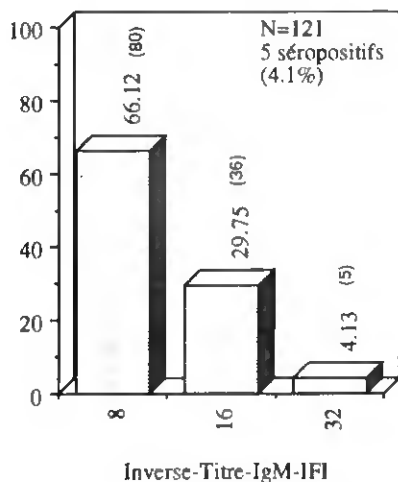


Figure IV.1.3.- Fréquence des titres d'IgM en IFI (Contrôle 2)

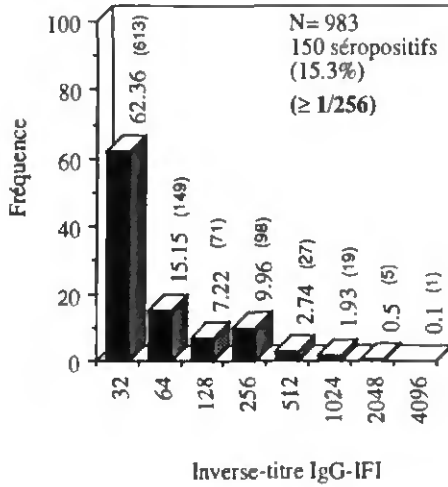


Figure IV.1.4.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Prise 1)

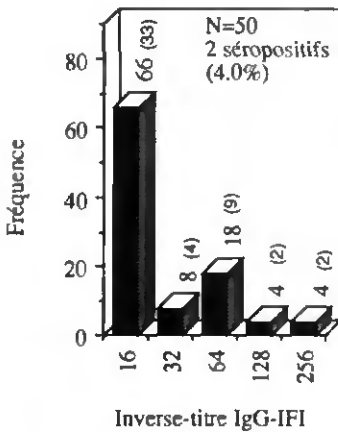


Figure IV.1.5.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Contrôle 1)

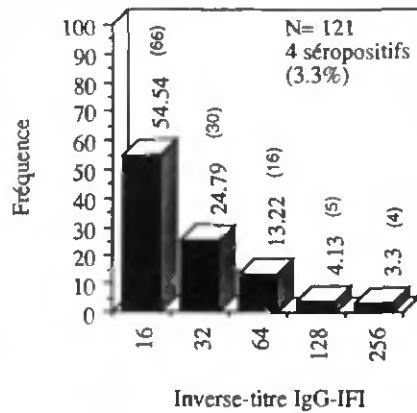


Figure IV.1.6.- Fréquence des titres d'IgG en IFI (Contrôle 2)

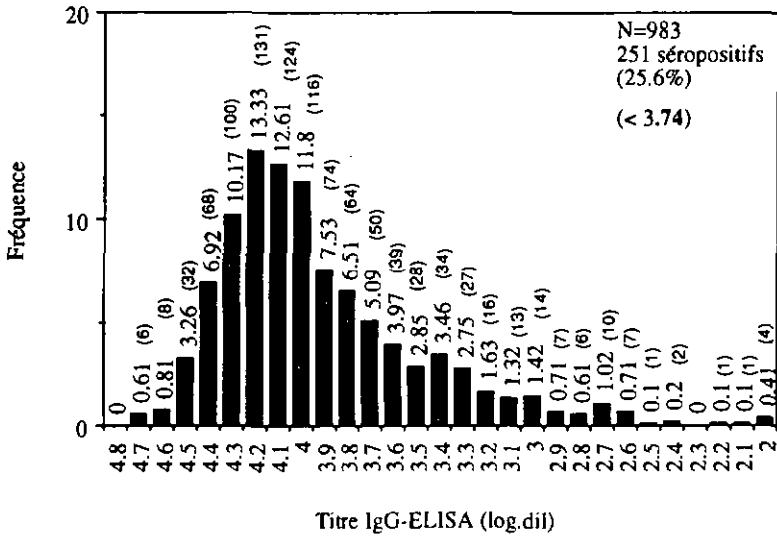


Figure IV.1.7.- Fréquence des titres d'IgG-ELISA (Prise I)

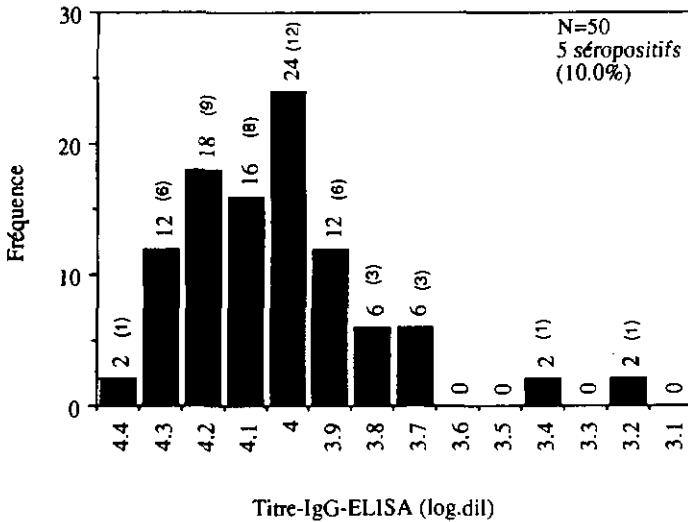


Figure IV.1.8.- Fréquence des titres d'IgG-ELISA (Contrôle 1)

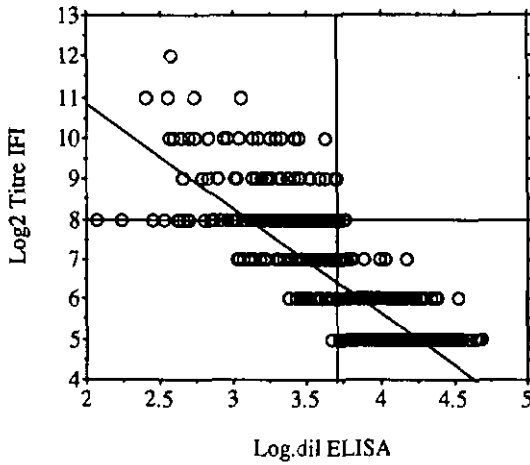


Figure IV.1.9.- Diagramme de dispersion: variations des titres d'IgG (IFI) en fonction des titres d'IgG (ELISA)

ELISA \ IFI	Positif (ELISA)	Négatif (ELISA)	Total
Positif (IFI)	146 (15.0)	2 (0.2)	148 (15.2)
Négatif (IFI)	101 (10.4)	726 (74.5)	827 (84.4)
Total	247 (25.3)	728 (74.7)	975

Tableau IV.1.1.- Correspondance des titres d'IgG obtenus par IFI et ELISA

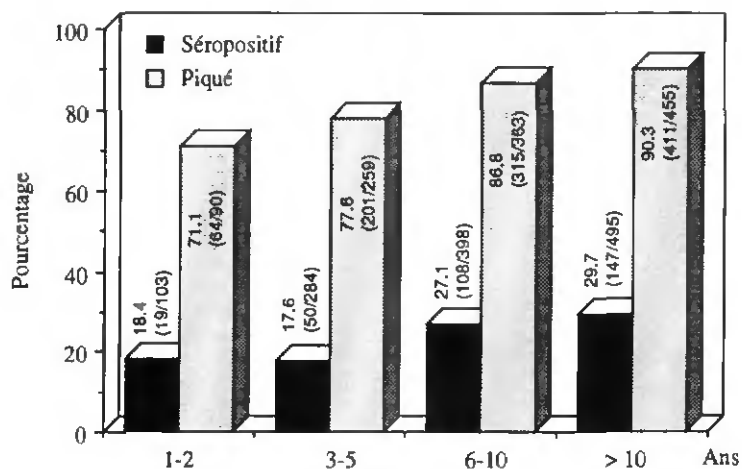


Figure IV.1.10.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le nombre d'années de courses effectuées en forêt (prise I et prise II, n=307)

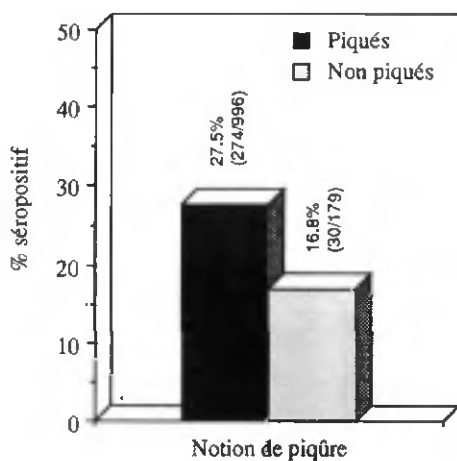


Figure IV.1.11.- Fréquence des séropositifs selon la notion de piqûre de tiques (prise I et prise II, n=307)

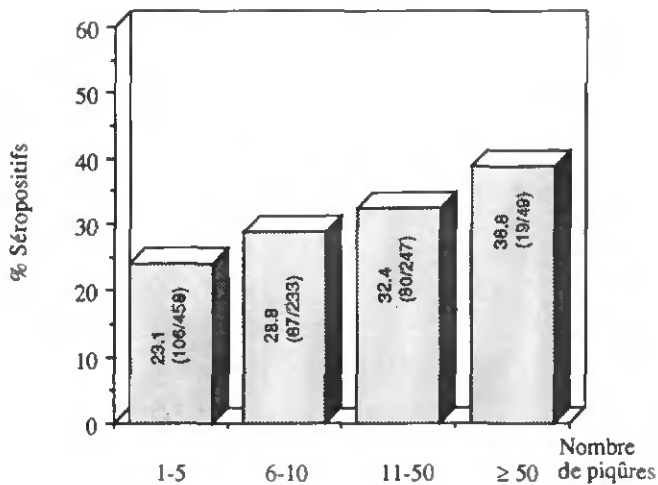


Figure IV.1.12.- Fréquence des séropositifs selon le nombre de piqûre de tiques (prise I et prise II, n=307)

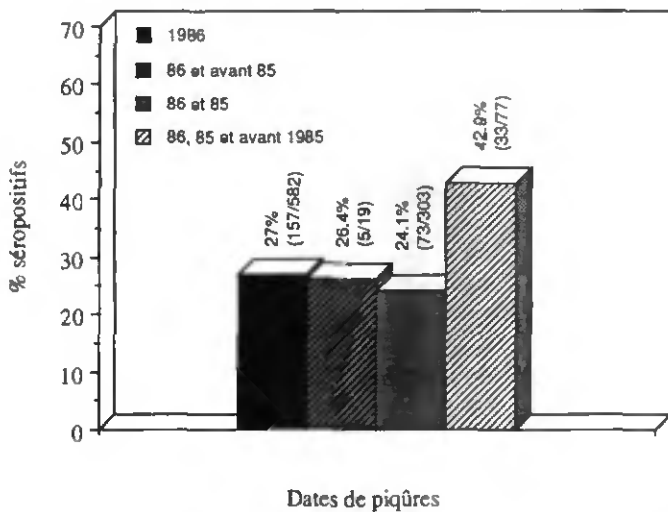


Figure IV.1.13.- Fréquence des séropositifs selon la date de piqûres de tiques (prise I et prise II, n=307)

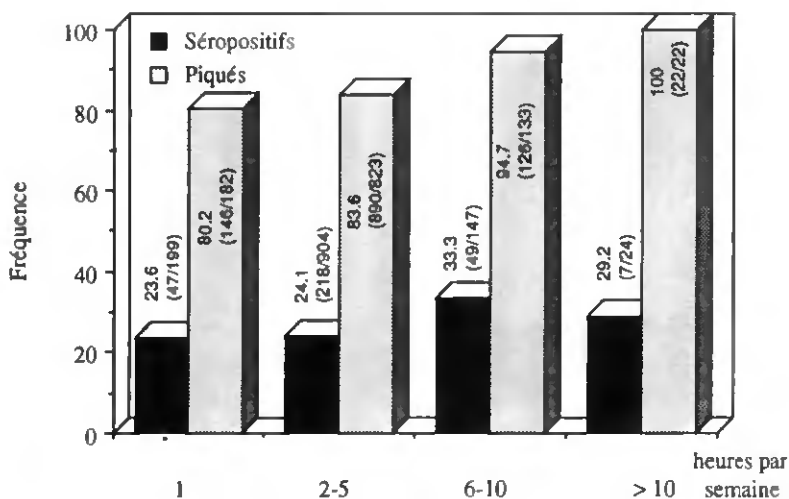


Figure IV.1.14.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le nombre d'heures passées par semaine en forêt (prise I et prise II, n=307)

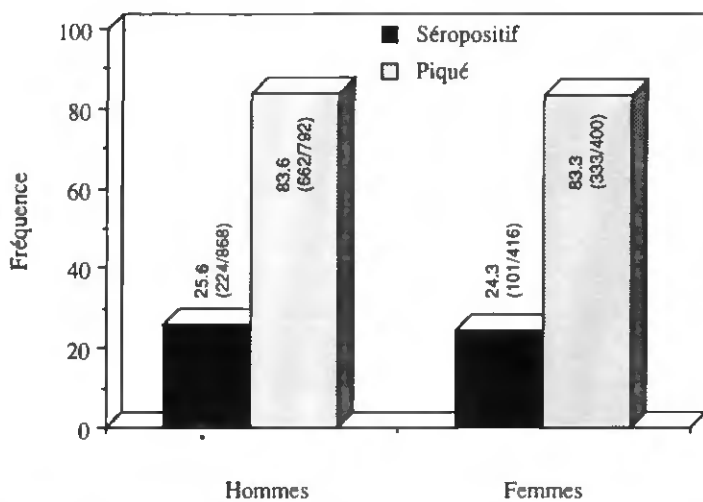


Figure IV.1.15.-Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués selon le sexe(prise I et prise II, n=307)

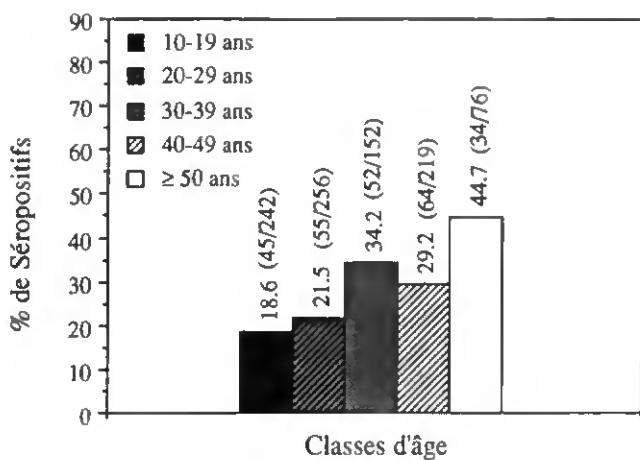


Figure IV.1.16.- Fréquence des coureurs séropositifs par classes d'âge (prise I)

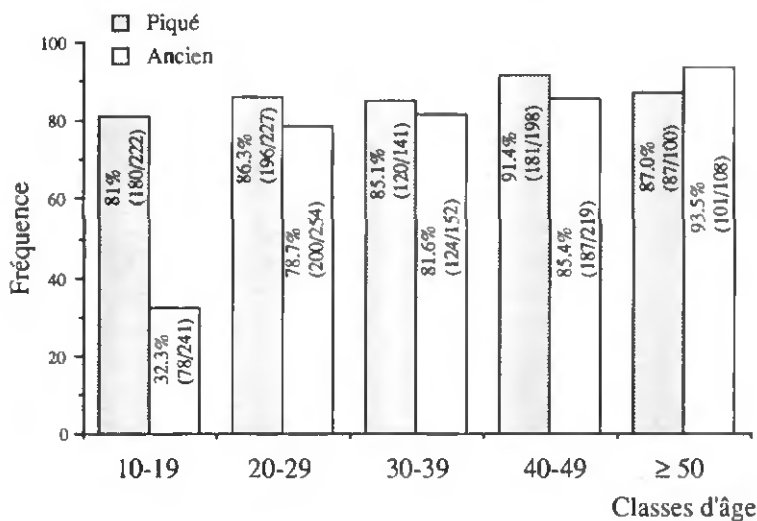


Figure IV.1.17.- Fréquence des coureurs piqués et des coureurs anciens (> 5ans) par classes d'âge (prise I)

Cantons	Positif	Total
Argovie: AG	42	163
Aarau: AR	2	3
Berne: BE	90	377
Bâle: BL	15	88
Fribourg: FR	12	42
Genève: GE	0	2
Grisons: GR	6	28
Lucerne: LU	7	25
Neuchâtel: NE	11	46
Nidwald: NW	2	5
Saint-Gall: SG	2	17
Schaffhouse: SH	4	16
Soleure: SO	7	40
Schwytz: SZ	6	17
Turgovie: TG	12	31
Tessin: TI	3	30
Uri: UR	1	10
Vaud: VD	4	10
Valais: VS	1	4
Zoug: ZG	9	27
Zurich: ZH	84	301
Total	320	1282

Tableau IV.1.2.- Répartition des séropositifs selon les cantons
(prise I et prise II, n=307)

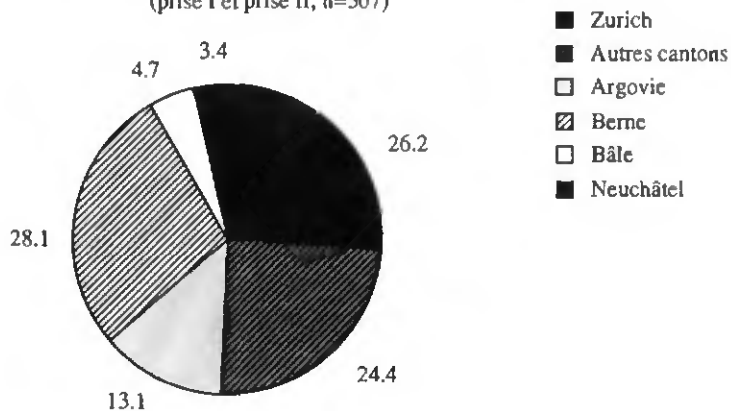


Figure IV.1.18.- Fréquence des séropositifs selon les cantons (prise I et prise II, n=307)

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
C1 Polyarthrite	1972	5 à 10	6 à 10	O 11 à 50	E/A 85	F 40	5400	2.07		
C2 Arthrite	1983	5 à 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	F 50	8196	2.84		
C3 ECM	1980	5 à 10	2 à 5	O 6 à 10	E/A 85	F 52	5611	2.9		
C4 ECM	1976	> 10		O		F 46	3400	3.01		
C5 ECM	1985	> 10	> 10	O 1 à 5	E/A 85	M 32	3054	3.14		
C6 ECM	1985	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 40	3154	3.16		
C7 Méningite	1960	> 10	2 à 5	O 6 à 10	A85	M 54	4052	3.54		
C8 Arthrite	1978	5 à 10		O		F 36	6414	3.64		
C9 ECM-Méningite	1983	5 à 10	2 à 5	O > 50	E/A 85	F 41	2555	3.71		
C10 Méningite	1978	3 à 5	2 à 5	O 1 à 5	A 85	F 45	8344	3.76		
C11 Arthrite	1976	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 49	3250	3.83		
C12 ECM	1985	3 à 5	2 à 5	O	E 85	F 25	5303	4.01		
C13 ECM	1984	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 50	2544	4.05		
C14 ECM	1979	5 à 10	6 à 10	O 1 à 5	E/A 85	M 48	3252	4.13		
C15 ECM (Pénicilline)	1976	3 à 5		O 1 à 5	A 85	M 61	3098	4.16		
C16 ECM	1986	5 à 10	1	O 6 à 10	A 85	F 55	9014	4.23		
C17 Polyarthrite	1985	> 10	1	O 1 à 5	A 85	F 21	3424	4.31		
C18 ECM	1977	> 10	2 à 5	O 11 à 50	A 85	F 40	7000	4.35		
C19 ECM	1984	> 10	2 à 5	O 11 à 50	E85-E86	M 38	7000	2.66		
C20 Méningite	1976	> 10	6 à 10	O > 50	E/A 85	M 23	8405	3.02		
C21 Méningite- Paralyse faciale	1974	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	F 29	8264	3.15		
C22 ECM	1975	> 10	2 à 5	O 11 à 50	A 85	M 33	3437	3.58		
C23 ECM	1985	> 10	2 à 5	O 11 à 50	E/A 85	F 41	3612	3.77		
C24 ECM	1985	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 42	3076	3.97		
C25 ECM	1978	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 55	8037	4.03		
C26 Arthrite	1981	> 10	2 à 5	O 1 à 5	A 85	M 34		4.23		
C27 ECM	1983	> 10	2 à 5	O 11 à 50	E/A 85	F 55	3047	4.27		
C28 LBC	1982	> 10	2 à 5	O > 50	E/A 85-E86	M 25		4.29		
C29 Arthrite	1973	> 10	2 à 5			F 35	5726	4.33		

Tableau IV.1.3.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains (C1-C18) et probables (C19-C29) diagnostiqués avant la prise I

Légende

A: Symptômes

B: Date de la maladie

C: Ancienneté des coureurs

D: Nombre d'heures passées par semaine en forêt

E: Notion de piqûre (O: piqué)

F: Nombre de piqûres

G: Date de piqûres (E:en; A: avant; E/A: en et avant)

H: Sexe (F: féminin; M: masculin)

I: Age

J: Code postal des villes où ces coureurs habitent

K: Titre d'IgG (log.dil I)

(Remarque) blanc : pas de réponse

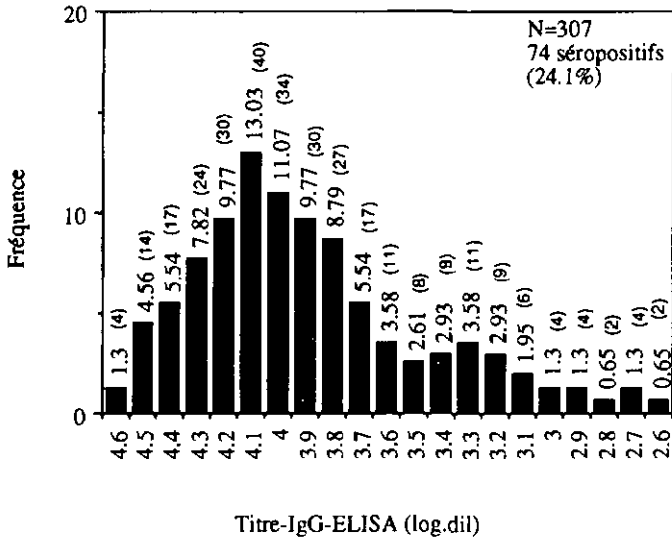


Figure IV.2.1.- Fréquence des titres d'IgG chez les 307 coureurs (prise II)

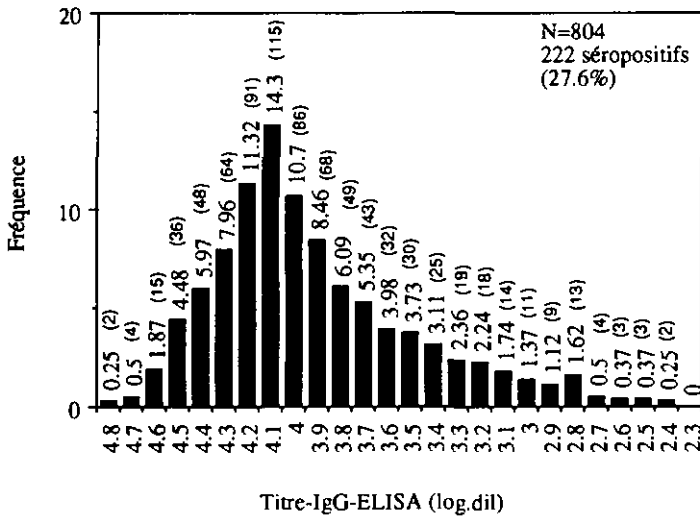


Figure IV.2.2.- Fréquence des titres d'IgG (prise II)

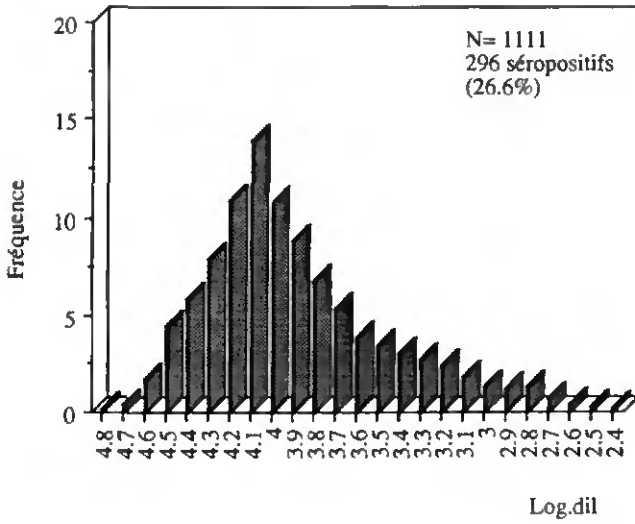


Figure IV.2.3.- Fréquence des titres d'IgG chez les deux groupes confondus (participants de la Prise II et les 307 nouveaux participants à l'étude)

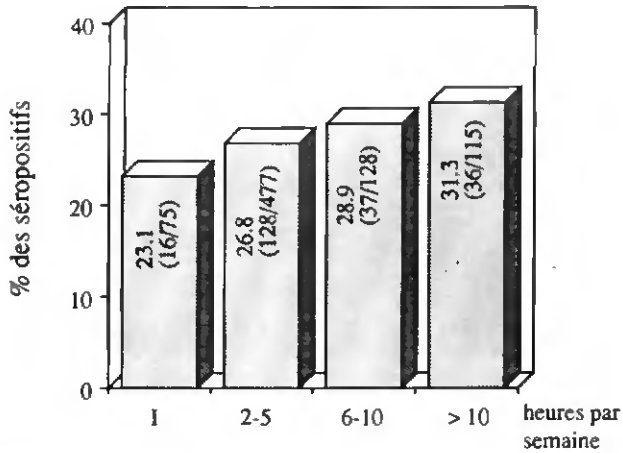


Figure IV.2.4.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre d'heures passées par semaine en forêt pendant la première période (prise II, n=804)

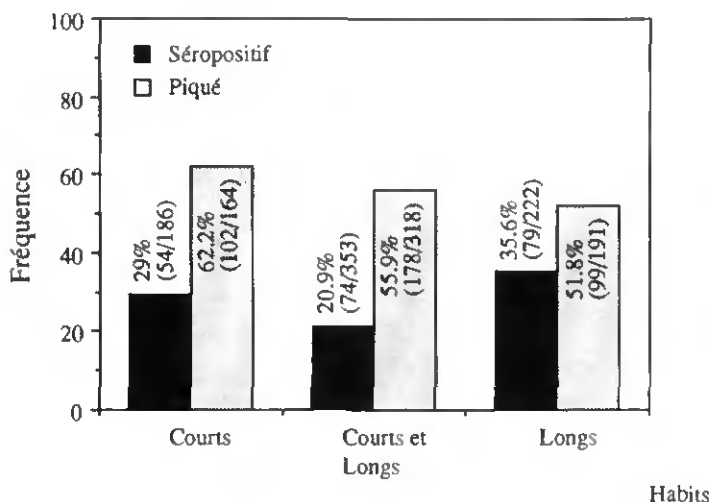


Figure IV.2.5.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués en fonction des habits (pantalons longs ou courts et vêtements à manches longues ou courtes) portés lors des courses en forêt au cours de la première période (prise II, n=804)

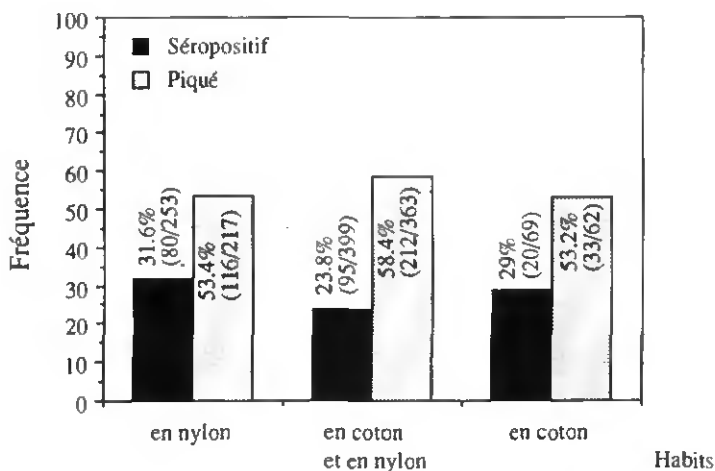


Figure IV.2.6.- Fréquence des coureurs séropositifs et des coureurs piqués en fonction du tissu des habits (pantalons et vêtements à manches en nylon ou en coton) portés lors des courses en forêt au cours de la première période (prise II, n=804)

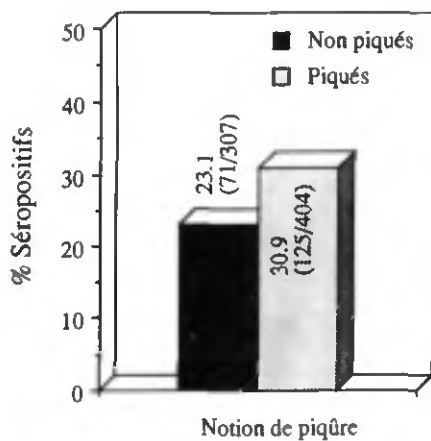


Figure IV.2.7.- Fréquence des coureurs séropositifs piqués et non piqués au cours de la première période (prise II, n=804)

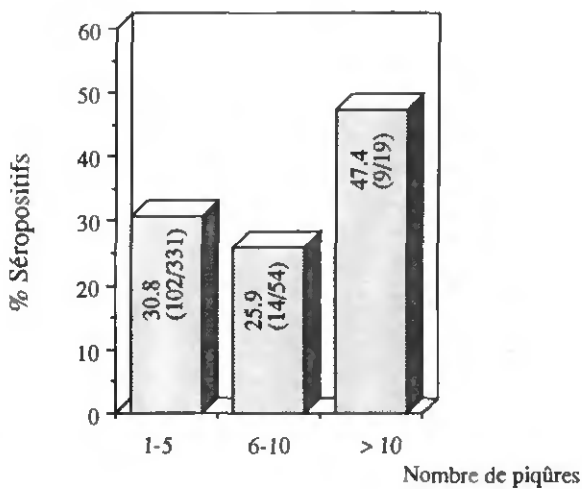


Figure IV.2.8.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre de piqûres signalé au cours de la première période (prise II, n=804)

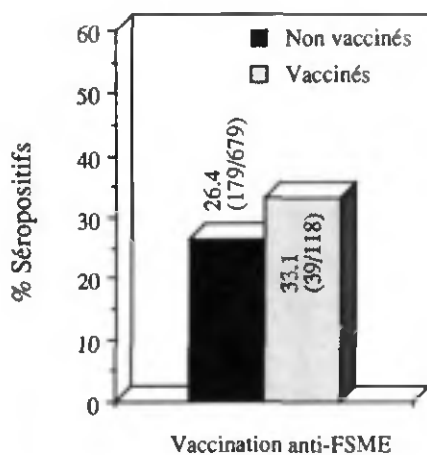


Figure IV.2.9.- Fréquence des coureurs séropositifs (IgG anti- *B. burgdorferi*) vaccinés et non vaccinés contre le virus F.S.M.E (prise II, n=804)

II \ I	Positif	Négatif	Total
Positif	183 (90.6%)	34 (5.8%)	217
Négatif	19 (9.4%)	554 (94.2%)	573
Total	202	588	790

Tableau IV.2.1.- Titre d'IgG chez les 790 coureurs ayant participé aux prises I et II

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
S1	5 à 10	6 à 10				4.17	6 à 10	L/N	C/C	O	1 à 5		1	3.73	M	21
S2	5 à 10	2 à 5	O	1 à 5	A 85	3.81	2 à 5	C/N	C/C	O	6 à 10			3.33	M	22
S3	> 10	2 à 5	O	6 à 10	A 85	4.15	6 à 10	C/C	C/C					3.7	M	33
S4	> 10	6 à 10	O	11 à 50	E/A 85	3.99	6 à 10	L/C	C/C			P.f		2.62	M	47
S5	> 10		1	O	1 à 5	A 85	4.32	> 10	L/N	C/C				3.61	M	48
S6	5 à 10	2 à 5	O	11 à 50	E 85	4.29								3.5	F	36
S7	> 10	2 à 5	O	1 à 5	E 85	3.9	2 à 5	L/N	L/N					2.74	F	36
S8	1 à 2	2 à 5				4.01	2 à 5	L/N	L/N					3.01	F	16
S9	> 10	2 à 5	O	11 à 50	E/A 85	4.12	> 10	L/N	C/C	O	1 à 5			3.38	M	40
S10	1 à 2	2 à 5				4.17	2 à 5	C/N	C/C					3.22	M	24

Tableau IV.2.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises I et II des coureurs ayant présenté une séroconversion réelle durant la première période

Légende

A: Cas de séroconversion

B: Ancienneté des coureurs (Prise I)

C: Nombre d'heures passées par semaine en forêt (prise I)

D: Notion de piqûre de tiques (O: piqué) (prise I)

E: Nombre de piqûre de tiques (prise I)

F: Date de piqûre (E: en; A: avant; E/A: en et avant) (prise I)

G: Titre d'IgG (prise I)

H: Nombre d'heures passées par semaine en forêt (période I)

I: Pantalon (L: long, C: court / N: nylon, C: coton) (période I)

J: Manche (L: longue, C: courte / N: nylon, C: coton) (période I)

K: Notion de piqûre lors de la prise II (O: piqué) (période I)

L: Nombre de piqûre de tiques signalé (période I)

M: Symptômes (P.F: paralysie faciale) (période I)

N: Vaccination contre le virus FSME (1: vacciné) (période I)

O: Titre d'IgG lors de la prise II

P: Sexe (M: masculin, F: féminin)

Q: Age

Remarque. blanc: pas de réponse

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
C30	> 10	2 à 5				Méningite	1966	M	25	2.72
C31	> 10	2 à 5	O	6 à 10	A85	Paralysie faciale	1974	M	29	3.28
C32	> 10	2 à 5	O	>50	E86-E/A 85	Méningite	1970	M	46	3.08
C33	> 10	2 à 5	O	1 à 5	A85	Sclérose en plaques	1977	M	39	3.7
C34	5 à 10	2 à 5	O	11 à 50	E86-E/A 85	Méningite	1966	F	23	4.09

Tableau IV.2.3.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains (C30-C32) et probables (C33-C44) diagnostiqués avant la prise I parmi les nouveaux 307 participants à la prise II

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
C35	> 10		O	1 à 5	E 86	ECM	jui.86	M	63	2.99
C36	> 10	6 à 10	O	11 à 50	E 86	ECM	mai.86	M	26	4.22
C37	> 10	2 à 5	O	1 à 5	E 86	ECM	sep.86	M	40	3.69
C38						ECM	jui.86			3.34
C39						ECM	avr.86			4.04

Tableau IV.2.4.- Caractéristiques séro-épidémiologiques des cas cliniques certains diagnostiqués lors de la première période parmi les 307 nouveaux participants à la prise II

Légende

- A: Cas cliniques
 - B: Ancienneté des coureurs
 - C: Nombre d'heures passées par semaine en forêt
 - D: Notion de piqûre (O: piqué)
 - E: Nombre de piqûres de tiques
 - F: Date de piqûre (E: en; A: avant; E/A: en et avant)
 - G: Symptômes
 - H: Date de la maladie
 - I: Sexe (M: masculin; F: féminin)
 - J: Age
 - K: Titre d'IgG à la prise II
- Remarque. blanc: pas de réponse

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
C40	3 à 5	2 à 5				3.66	2 à 5	L/N	C/	O	1 à 5	ECM	mai.86	M	48	3.19	
C41	> 10	2 à 5	O	11 à 50	E/A 85	4.27	2 à 5	L/N	L/N	O	1 à 5	ECM	août.86	P	M	55	4.06
C42	> 10	2 à 5	O	1 à 5	E 86	3.14	1	L/	L/N	O	1 à 5	ECM	oct.86	P	M	53	3.22
C43	> 10	2 à 5	O	6 à 10	A 85	3.3	6 à 10	L/N	C/C	O	1 à 5	ECM	mai.86	F	32	2.77	
C44	> 10	2 à 5	O	> 50	E/A 85	3.59	2 à 5	L/N	C/C	O	1 à 5	A.P.P	avr.86	P	F	58	3.88
C45	> 10	6 à 10	O	11 à 50	E/A 85	3.99	6 à 10	L/C	C/C	O		P.f	jui.86	P	M	40	2.62

Tableau IV.2.5.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises I (A-G) et II (H-Q) des coureurs ayant présenté des signes cliniques au cours de la première période

Légende

A: Cas cliniques

B: Ancienneté des coureurs (prise I)

C: Nombre d'heures passées par semaine en forêt (prise I)

D: Notion de piqûre (O: piqué) (prise I)

E: Nombre de piqûre de tiques (prise I)

F: Date de piqûre (E: en; A: avant; E/A: en et avant) (prise I)

G: Titre d'IgG lors de la prise I

H: Nombre d'heures passés par semaine en forêt au court de la première période

I: Pantalon (L: long, C: court / N: nylon, C: coton) (prise II)

J: Manche (L: longue, C: courte / N: nylon, C: coton) (prise II)

K: Notion de piqûre lors de la prise II (O: piqué) (prise II)

L: Nombre de piqûres de tiques signalé lors de la première période (prise II)

M: Symptômes observés lors de la première période

(APP: Atrophoderma Pierini-Pasini; P.f: Paralysie faciale) (prise II)

N: date de la maladie (mois/ année)

O: Antibiothérapie à la pénicilline (p) (prise II)

P: Sexe (M: masculin; F: féminin)

Q: Age

R: Titre d'IgG lors de la prise II

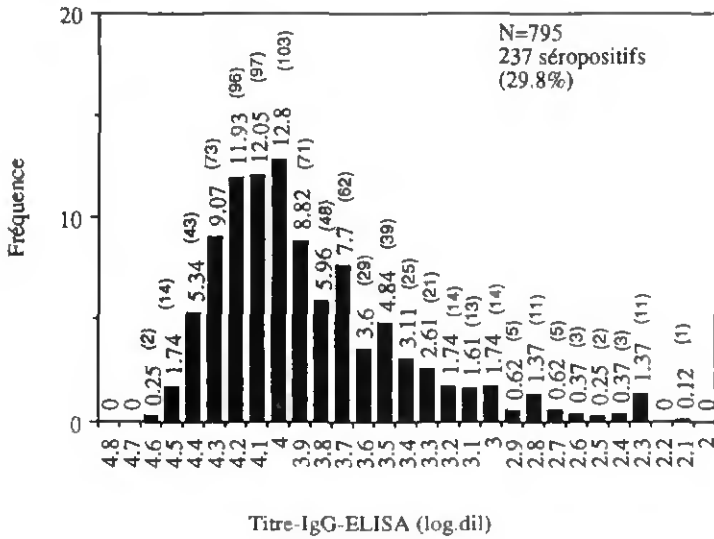


Figure IV.3.1.- Fréquence des titres d'IgG (prise III)

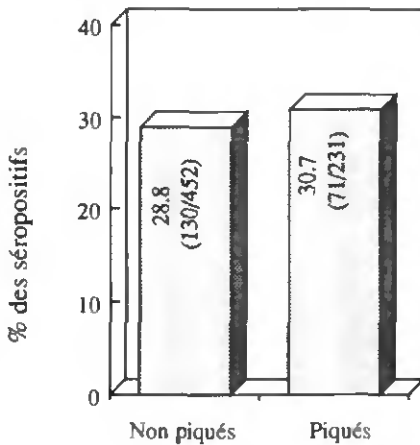


Figure IV.3.2.- Fréquence des coureurs séropositifs, piqués et non piqués pendant la deuxième période d'étude (prise III)

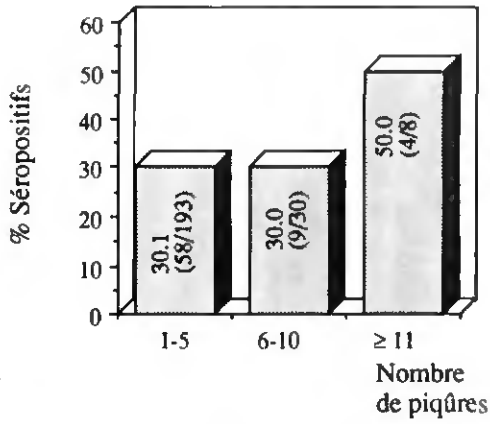


Figure IV.3.3.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre du piqûres signalé lors de la deuxième période d'étude (prise III)

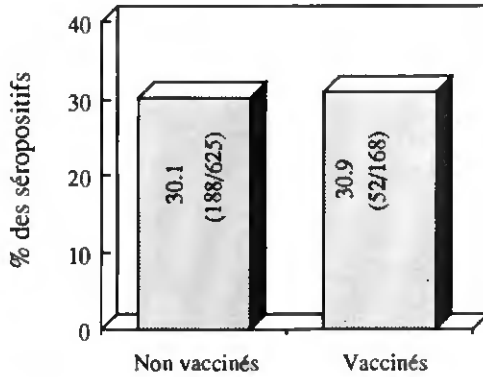


Figure IV.3.4.-Fréquence des coureurs séropositifs (IgG anti-*B. burgdorferi*) vaccinés et non vaccinés contre le virus F.SME (prise III)

	Positif (II)	Négatif (II)	Total
Positif (III)	147 (87.0%)	32 (7.5%)	179
Négatif (III)	22 (13.0%)	394 (92.5%)	416
Total	169	426	595

Tableau IV.3.1.- Titres d'IgG chez les 595 coureurs ayant participé aux prises II et III

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
S11	2 à 5	L/N	C/N	N			4.11	N			M	38	3.71
S12	2 à 5	L/		N			4.05	N			M	49	3.39
S13	> 10	L/N	C/	N			3.83				M	63	3.15
S14	2 à 5	L/N	L/N	O	1 à 5		4.19	O	1 à 5		F	22	3.71
S15		1	L/N	C/C	N		4.05	N			F	35	3.6
S16	2 à 5	L/N	L/N	N			3.78	N		1	F	47	3.3
S17	2 à 5	C/N	C/C	O	1 à 5		4.15	N			F	17	3.02
S18	2 à 5	L/N	L/N	O	1 à 5		3.88				M	41	2.88
S19	6 à 10	L/N	C/C	O	1 à 5		4.02				F	46	3.59
S20	2 à 5	L/N	C/C	N			3.99				M	42	3.52
S21		1		N			4.01	N			F	53	3.42

Tableau IV.3.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors de prises II (A-H) et III (I-N) des coureurs ayant présenté une séroconversion durant la deuxième période (prise III)

Légende

- A: Cas de séroconversion
 - B: Nombres d'heures passées par semaine en forêt lors de la première période
 - C: Pantalon (L: long, C: court / N: nylon, C: coton)
 - D: Manche (L: longue, C: courte / N: nylon, C: coton)
 - E: Notion de piqûre lors de la première période (O: piqué; N: non piqué)
 - F: Nombre de piqûres de tiques signalé lors de la première période
 - G: Vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques
 - H: Titre d'IgG lors de la prise II
 - I: Notion de piqûre lors de la deuxième période
 - J: Nombre de piqûres de tiques signalé lors de la deuxième période
 - K: Vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques (1: vacciné)
 - L: Sexe (M: masculin; F: féminin)
 - M: Age
 - N: Titre d'IgG lors de la prise III
- Remarque. blanc: pas de réponses

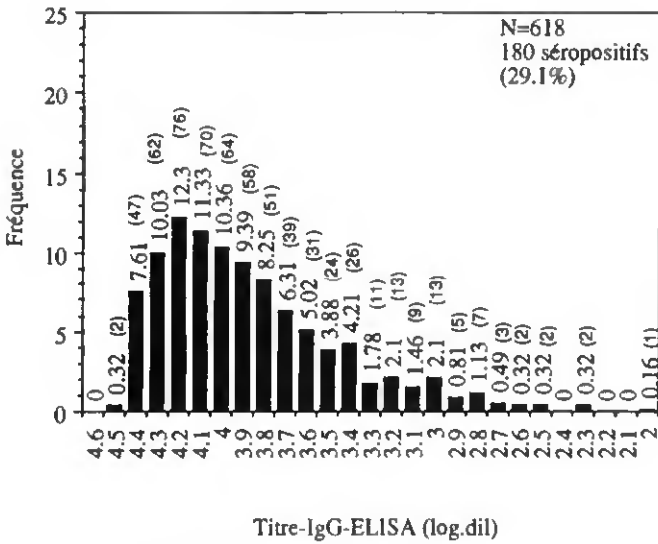


Figure IV.4.1.- Fréquence des titres d'IgG (Prise IV)

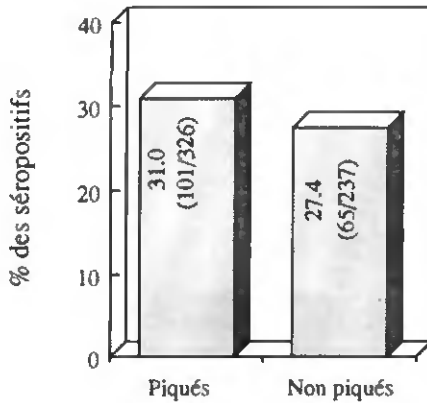


Figure IV.4.2.- Fréquence des coureurs séropositifs, piqués et non piqués lors de la troisième période d'étude (prise IV)

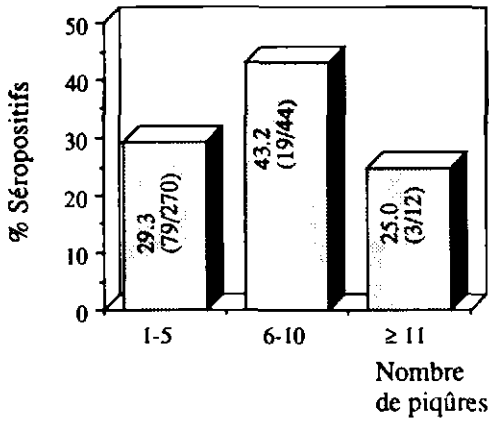


Figure IV.4.3.- Fréquence des coureurs séropositifs en fonction du nombre de piqûres signalé au cours de la troisième période d'étude (prise IV)

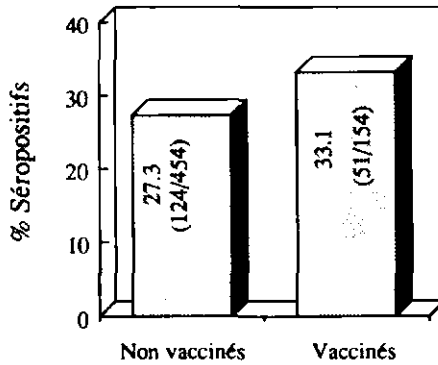


Figure IV.4.4.- Fréquence des coureurs séropositifs (IgG anti-*B. burgdorferi*), vaccinés et non vaccinés contre le virus FSME

	Positif (III)	Négatif (III)	Total
Positif (IV)	137 (86.7%)	19 (5.2%)	156
Négatif (IV)	21 (13.3%)	347 (94.8%)	368
Total	158	366	524

Tableau IV.4.1.- Titres d'IgG chez les 524 participants aux prises III et IV

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
S22	N			4.05	O			M	20	3.58
S23	O	1 à 5		4.01	O	6 à 10		M	44	3.6
S24	N		1	4.03	N			F	53	3.44
S25	O	6 à 10	1	4.07	O	11 à 50		F	56	3.63
S26			0	4.07	N			F	17	3.5
S27				3.94	O	1 à 5		F	27	3.5

Tableau IV.4.2.- Caractéristiques séro-épidémiologiques lors des prises III (A-E) et IV (F-K) des coureurs ayant présenté une séroconversion durant la troisième période

Légende

A: Cas de séroconversion

B: Notion de piqûre lors de la prise III (O: piqué; N: non piqué)

C: Nombre de piqûres signalé lors de la deuxième période (prise III)

D: Vaccination contre le virus de l'encéphalite à tique (prise III)

(1: vacciné; 0: non vacciné)

E: Titre d'IgG lors de la prise III

F: Notion de piqûre lors de la prise IV

G: Nombre de piqûres signalé lors de la troisième période (prise IV)

H: Vaccination contre le virus de l'encéphalite à tique lors de la prise IV

I: Sexe (M: masculin; F: féminin)

J: Age

K: Titre d'IgG lors de la prise IV

Remarque. blanc: pas de réponse

Cas cliniques	Prise I	Prise II	Prise III	Prise IV	Prise V
C1 Polyarthrite	2.07	2.47	2.1	2.32	2.75
C2 Arthrite	2.84	2.92	3.03	2.74	3.4
C3 ECM	2.9	3.15	3.68	3.52	3.66
C4 ECM	3.01	2.97			
C5 ECM	3.14	3.53	3.54		
C6 ECM	3.16	3.06	3.31	3.44	3.5
C7 Méningite	3.54		3.68	3.61	
C8 Arthrite	3.64				
C9 ECM-Méningite	3.71	3.61	3.2	3.32	
C10 Méningite	3.76	3.83	3.66	3.82	3.85
C11 Arthrite	3.83	4.05	3.39*		
C12 ECM	4.01	3.88			
C13 ECM	4.05				
C14 ECM	4.13	4.29	4.25		
C15 ECM (Pénicilline)	4.16	4.06	4.16	4.01	
C16 ECM	4.23	3.88		3.8	
C17 Polyarthrite	4.31		4	4.07	4.23
C18 ECM	4.35	4.05	4.07	4.03	
C19 ECM	2.66	3.21	3.06	2.87	3.11
C20 Méningite	3.02	2.99	3.11	3.19	3.47
C21 Méningite-Paralysie faciale	3.15	3.2		3.44	
C22 ECM	3.58	3.72	3.74	3.69	
C23 ECM	3.77	3.74	3.85	3.83	
C24 ECM	3.97	3.99	3.52*	3.42	
C25 ECM	4.03	3.84	3.78	3.98	
C26 Arthrite	4.23				
C27 ECM	4.27	4.48	3.97	4.21	
C28 LBC	4.29	4.61			
C29 Arthrite	4.33	4.22	4.48	4.06	

Tableau IV.5.1.- Suivi sérologique des cas cliniques certains (C1-C18) et probables (C19-C29) diagnostiqués avant la prise I

* Séroconversion

Cas cliniques	Prise I	Prise II	prise III	Prise IV	Prise V
C30 Méningite		2.72	2.43		2.55
C31 Paralysie faciale		3.28	2.84		3.19
C32 Méningite		3.08	3.61		3.41
C33 Sclérose multiple		3.7	3.46	3.47	3.63
C34 Méningite		4.09			4.23
C35 ECM (Pénicilline)		2.99			
C36 ECM		4.22	4.17		
C37 ECM		3.69	3.16		
C38 ECM		3.34			
C39 ECM		4.04			

Tableau IV.5.2.- Suivi sérologique des cas cliniques diagnostiqués avant la prise I (C30-C34) et durant la première période (C35-C39) parmi les 307 nouveaux participants à la prise II

Cas cliniques	Prise I	Prise II	Prise III	Prise IV	Prise V
C40 ECM (Pénicilline)	3.66	3.19		3.58	3.72
C41 ECM (Pénicilline)	4.27	4.06	3.88	4.04	4.3
C42 ECM (Pénicilline)	3.14	3.22	3.09	2.77	
C43 ECM	3.3	2.77	2.65		3.15
C44 APP (Pénicilline)	3.59	3.88	3.78	4.03	3.98
C45 Paralysie faciale (Pénicilline)	3.99	2.62	2.73	2.98	3.07

Tableau IV.5.3.- Suivi sérologique des cas cliniques diagnostiqués parmi les 790 participants aux prises I et II durant la première période d'étude

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Cas cliniques	date	Prise I	Prise II	Prise III	Prise IV	Prise V	Sexe	Age
C47 ECM	jui.88	3.9	3.56				41	M
C48 Arthrite=C2	oct.88	2.84	2.92	3.03	2.74	3.4	50	F
C49 Arthralgie=C3	déc.88	2.9	3.15	3.3	3.52	3.66	52	F

Tableau IV.5.4.- Suivi sérologique des cas cliniques observés en 1988

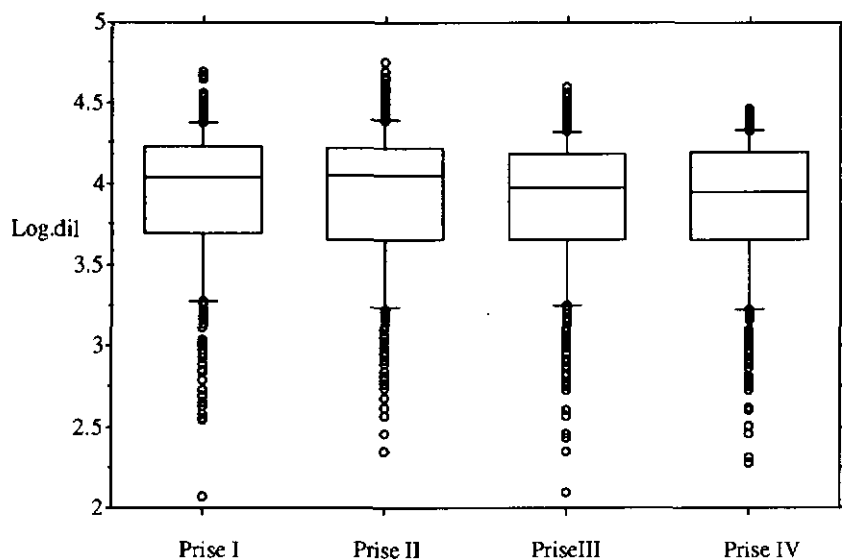


Figure IV.6.1.- Diagramme en boîte: comparaison des différents seuils en pourcentage des log.dil selon les 4 prises (I, II, III et IV)

Seuil	Prise I	Prise II	Prise III	Prise IV
10%	3.27	3.24	3.25	3.22
25%	3.68	3.64	3.63	3.64
50%	4.03	4.04	3.97	3.95
75%	4.23	4.22	4.18	4.19
90%	4.37	4.39	4.32	4.33

Tableau IV.6.1.- Seuils correspondants aux différents pourcentages des log.dil selon les 4 prises (I, II, III et IV)

ANNEXE

PREMIER QUESTIONNAIRE

Maladie de Lyme chez les coureurs d'orientation

Lyme-Erkrankung bei Orientierungsläufern

Institut de Zoologie, Université de Neuchâtel

Rheumatologische Poliklinik, Inselspital Bern

Directeur de projet/Projektleiter: Dr. Heinz Fahrer

1																				
1	3	5	7	9	11	13	15	17	19											

A remplir en caractères imprimés - Bitte in Blockschrift ausfüllen !

Nom Name _____	Prénom Vorname _____
Sexe Geschlecht _____	Date de naissance Geburstag _____
Rue Strasse _____	Ville Ort _____
No de téléphone Telefonnummer _____	/ _____

Cochez la case correspondante - Bitte Zutreffendes ankreuzen

1. Depuis quand faites-vous des courses d'orientation?
Seit wievielen Jahren laufen Sie OL?
1-2 ans/Jahre 3-5 5-10 plus de/mehr als 10
2. Combien d'heures par semaine passez-vous dans le forêt?
Wieviele Stunden pro Woche verbringen Sie im Wald?
1 heure/std. 2-5 6-10 plus de/mehr als 10
3. Où vous entraînez-vous en général? Donnez le nom de la forêt/région
Wo trainieren Sie meistens? Bitte Name des Waldes/Gebietes notieren
4. Avez-vous déjà été piqué par une tique?
Wurden Sie je von einer Zecke gebissen?
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
5. Si oui, nombre de piqûres en total
Falls ja, Zahl der Bisse insgesamt
1-5 6-10 11-50 plus de/mehr als 50
6. Si oui/Falls ja:
en 1986 en 1985 avant/vor 1985
7. Avez-vous déjà souffert de:
Hatten Sie jemals:
a) une inflammation de la peau
eine Hautentzündung (siehe Poster) oui/ja non/nein

Ne pas remplir
S.V.P.
Bitte leer
lassen

21

22

23 25

28

29

30 32

33

voir au verso/Bitte wenden

Ne pas remplir
S.v.p.
Bitte leer
lassen

- b) une inflammation ou un enflure
d'une articulation (ne pas être causée par une blessure)
Eine Gelenkentzündung oder
-schwellung (nicht durch Verletzung
verursacht!) oui/ja non/nein
- c) une encéphalite ou méningite
Eine Gehirn(haut)entzündung oui/ja non/nein
- d) une inflammation de la moelle
épinrière ou une névrite
Eine Rückenmarks- oder Nerven-
wurzelentzündung oui/ja non/nein

35

37

39

Si oui, quand, où, pour quelle raison et par qui avez-vous été traité?
Falls ja, wann, wo, wofür und von wem wurden Sie behandelt?

- Avez-vous souffert durant le mois écoulé
d'une maladie virale (grippe, rhume etc.)?
Hatten Sie während des letzten Monats eine
Viruserkrankung (Grippe, Schnupfen etc.)? oui/ja non/nein

41

Savez-vous si vous avez eu une des maladies suivantes:
Ist Ihnen bekannt, ob Sie je an einer der folgenden Krankheiten litten:

- a) leptospirose/Leptospirose
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
- b) fièvre récurrente/récurrentes Fieber
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
- c) Syphilis
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
- d) Lupus érythémateux/Lupus erythematosus
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
- e) polyarthrite rhumatoïde/chronische Polyarthrititis
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht
- f) maladie de Reiter ou Bechterew/Reiter- oder Bechterew-Erkrankung
oui/ja non/nein ne sais pas/weiss nicht

42

44

46

48

50

52 53

Si oui/Falls ja: traité par qui/von wem behandelt?

1. Souffrez-vous d'une allergie?
Leiden Sie an einer Allergie? oui/ja non/nein

54

Nous vous prions de nous remettre ce questionnaire rempli et vous en remercions
d'avance
Geben Sie bitte den ausgefüllten Bogen bei uns ab. Herzlichen Dank

La société Wander SA a eu l'amabilité de prendre en charge les frais d'impression
de ce questionnaire
Die Druckkosten dieses Fragebogens wurden von der Firma Wander AG, Bern, freundlicher-
weise übernommen

DEUXIEME QUESTIONNAIRE

Lyme-Erkrankung bei Orientierungsläufern
Maladie de Lyme chez les coureurs d'orientation

Rheumatologische Poliklinik, Inselspital Bern
Institut de Zoologie, Université de Neuchâtel

Projektleiter/Directeur de projet: Dr. Heinz Fahrner

2																			
1	3	5	7	9	11	13	15	17	19										

Bitte in Blockschrift ausfüllen - A remplir en caractères imprimés :

Bitte leer lassen

Nur ausfüllen bei Adressänderung

Ne pas remplir s.v.p.

A remplir seulement en cas de changement d'adresse

Name	Vorname
Nom	Prénom
Strasse	PLZ
Rue	No distr. postal
Ort	Telefonnummer
Ville	No de téléphone 0 /

Bitte Zutreffendes ankreuzen - Cochez la case correspondante

1. Wieviele Stunden pro Woche haben Sie diesen Sommer im Wald verbracht?
Combien d'heures par semaine avez-vous passé cet été dans la forêt?

1 Std./1 heure (1) 2-5 (2) 6-10 (3) mehr als 10/plus de 10 (4)

21

2. Welche Bekleidung tragen Sie normalerweise im Training/Wettkampf?
Quels habits portez-vous habituellement pour la course d'orientation?

a) Hose/pantalons kurz/courts (1) lang/langs (2)
Kunstfasern/Nylon (1) (Baum-)Wolle/ (2)
coton/laine

22

23

b) Oberteil, Aermel/manches kurz/courtes (1) lang/langes (2)
Kunstfasern/Nylon (1) (Baum-)Wolle/ (2)
coton/laine

24

25

3. Sind Sie seit der Frühlingsuntersuchung von einer Zecke gebissen worden?
Avez-vous été piqué par une tique depuis la prise de sang de ce printemps?

ja/oui (1) nein/non (2) weiss nicht/ne sais pas (3)

26

4. Falls ja, Zahl der Bisse insgesamt?
Si oui, nombre des piqûres au total?

1-5 (1) 6-10 (2) 11-50 (3) mehr als 50/plus de 50 (4)

27

Bitte wenden - voir au verso



Bitte leer
lassen
Ne pas rempl
s.v.p.

5. Hatten Sie seit der letzten Blutentnahme:

Depuis la première prise de sang avez-vous souffert:

- a) eine Hautentzündung (siehe Poster)
d'une inflammation de la peau (voir photos) ja/oui ④ nein/non ③ ← 28
- b) eine Gelenkentzündung oder -schwellung
(nicht durch Verletzung verursacht)
d'une inflammation ou d'une enflure d'une
articulation (sans rapport avec une blessure) ja/oui ④ nein/non ③ ← 30
- c) eine Gehirn(haut)entzündung
d'une encéphalite ou méningite ja/oui ④ nein/non ③ ← 32
- d) eine Rückenmarks- oder Nervenwurzel-
entzündung
d'une inflammation de la moelle épinière
ou d'une névrite ja/oui ④ nein/non ③ ← 34

Falls ja, wann, wo, wofür und von wem wurden Sie behandelt?
Si oui, quand, où, pour quelle raison et par qui avez-vous été traité?

6. Hatten Sie während des letzten Monats eine Viruserkrankung (Grippe, Schnupfen etc.)?

Avez-vous souffert durant le mois écoulé d'une maladie virale (grippe, rhume etc.)?

ja/oui ④ nein/non ③

36

7. Wurden Sie geimpft gegen Frühsummermeningoencephalitis FSME (Zecken-encephalitis)?

Avez-vous été vacciné contre l'encéphalite à tiques?

ja/oui ④ nein/non ③

37

8. Falls ja/si oui,

- a) 1 Spritze ④ 2 Spritzen ② 3 Spritzen (= vollständige Impfung) ①
1 piqûre 2 piqûres 3 piqûres (= vaccination complète)

38

b) Ungefähres Datum der letzten Spritze

Date approximatif de la dernière piqûre _____

Geben Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen bei uns ab. Herzlichen Dank

Nous vous prions de nous remettre ce questionnaire rempli et vous en remercions d'avance

Die Druckkosten dieses Fragebogens wurden von der Firma Wander AG, Bern, freundlicherweise übernommen

La société Wander SA, Berne, a eu l'amabilité de prendre en charge les frais d'impression de ce questionnaire

TROISIEME QUESTIONNAIRE

Lyme-Erkrankung bei Orientierungsläuffern
Maladie de Lyme chez les coureurs d'orientation

Rheumatologische Poliklinik, Inselspital Bern
Institut de Zoologie, Université de Neuchâtel

Projektleiter/Directeur de projet: Dr. Heinz Fahrer

WANDER
sport

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Bitte in Blockschrift ausfüllen - A remplir en caractères imprimés !

Bitte leer lassen
Ne pas remplir
s.v.p.

Name Nom	_____	Vorname Prénom	_____
Strasse Rue	_____	PLZ No distr. postal	_____
Ort Ville	_____	Telefonnummer No de téléphone	0 / _____

Bitte Zutreffendes ankreuzen - Cochez la case correspondante

1. Sind Sie seit der letzten Untersuchung (Frühling oder Herbst 1986) von einer Zecke gebissen worden ?
Avez-vous été piqué par une tique depuis la dernière prise de sang (printemps ou automne 1986) ?

ja/oui nein/non weiss nicht/ne sais pas

21

2. Falls ja, Zahl der Bisse insgesamt ?
Si oui, nombre des piqûres au total ?

1-5 6-10 11-50 mehr als 50/plus de 50

22

3. Hatten Sie während des letzten Monats eine Viruserkrankung (Grippe, Schnupfen etc.) ?
Avez-vous souffert durant le mois écoulé d'une maladie virale (grippe, rhume etc.) ?

ja/oui nein/non

23

Bitte wenden / voir au verso

Die neue Generation der Sporternährung.

La nouvelle génération d'aliments pour sportifs.

WANDER
sport
buster
perform
powerplay

HINWEIS: Die genaue Beantwortung dieser 4 Fragen ist besonders wichtig!

ATTENTION: Une réponse précise à ces 4 questions est très importante !

Bitte leer
lassen
Ne pas remplir
s.v.p.

4. Hatten Sie seit der letzten Blutentnahme:

Avez-vous eu depuis la dernière prise de sang:

a) eine flächenhafte Hautrötung von mindestens 3 cm Durchmesser und mindestens 1 Woche Dauer, die eventuell im Laufe der Zeit noch grösser wurde ?

une rougeur de la peau en plaque dépassant 3 cm de diamètre, ayant duré au moins une semaine et qui s'est éventuellement étendue peu à peu ?

ja/oui

nein/non

24 25

b) eine Gelenkentzündung oder -schwellung (nicht durch Verletzung oder Ueberbelastung verursacht) ?

une inflammation ou une enflure d'une articulation (sans rapport avec une blessure ou une surcharge de l'articulation) ?

ja/oui

nein/non

26 27

c) eine Gehirn(haut)entzündung ?

une encéphalite ou méningite ?

ja/oui

nein/non

28 29

d) eine Rückenmarks- oder Nervenwurzelentzündung ?

une inflammation de la moelle épinière ou une névrite ?

ja/oui

nein/non

30 31

Falls ja, wann, wo, wofür und von welchem Arzt (Dr. X in Y) wurden Sie behandelt? Andere Beobachtungen?

Si oui, quand, où, pour quelle raison et par quel médecin avez-vous été traité ? Autres observations ?

5. Wurden Sie geimpft gegen Frühsommermeningoencephalitis FSME (Zeckenencephalitis) ?

Avez-vous été vacciné contre l'encéphalite à tiques ?

ja/oui

nein/non

32

6. Falls ja, bisher

Si oui, jusqu'à présent

a) 1 Spritze 2 Spritzen 3 Spritzen (= vollständige Impfung)
1 piqûre 2 piqûres 3 piqûres (= vaccination complète)

33

b) Ungefähres Datum der letzten Spritze

Date approximative de la dernière piqûre _____

Geben Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen bei uns ab. Herzlichen Dank !

Nous vous prions de nous remettre ce questionnaire rempli et vous en remercions d'avance !

Lyme-Erkrankung bei Orientierungsläufern
Maladie de Lyme chez les coureurs d'orientation

Rheumatologische Poliklinik, Inselspital Bern
Institut de Zoologie, Université de Neuchâtel

Projektleiter/Directeur de projet: Dr. Heinz Fahrner

WANDER
sport

3																			
1	3	5	7	9	11	13	15	17	19										

Bitte in Blockschrift ausfüllen - A remplir en caractères imprimés :

Nur ausfüllen bei Adressänderung

A remplir seulement en cas de changement d'adresse

Name Nom	Vorname Prénom
Strasse Rue	PLZ No distr. postal
Ort Ville	Telefonnummer No de téléphone

Bitte Zutreffendes ankreuzen - Cochez la case correspondante

1. Sind Sie seit der letzten Untersuchung (Frühling oder Herbst 1986) von einer Zecke gebissen worden ?

Avez-vous été piqué par une tique depuis la dernière prise de sang (printemps ou automne 1986) ?

ja/oui nein/non weiss nicht/ne sais pas

2. Falls ja, Zahl der Bisse insgesamt ?

Si oui, nombre des piqûres au total ?

1-5 6-10 11-50 mehr als 50/plus de 50

3. Hatten Sie während des letzten Monats eine Viruserkrankung (Grippe, Schnupfen etc.) ?

Avez-vous souffert durant le mois écoulé d'une maladie virale (grippe, rhume etc.) ?

ja/oui nein/non

Bitte leer lassen

Ne pas remplir s.v.p.

21

22

23

Bitte wenden / voir au verso

Die neue Generation der Sporternährung.

La nouvelle génération d'aliments pour sportifs.

WANDER
sport
bestar
perform
powerplay

QUATRIEME QUESTIONNAIRE

Bitte leer
lassen
Ne pas remplir
s.v.p.

4. Hatten Sie seit der letzten Blutentnahme:

Avez-vous eu depuis la dernière prise de sang:

- a) eine flächenhafte Hautrötung von mindestens 3 cm Durchmesser und mindestens 1 Woche Dauer, die eventuell im Laufe der Zeit noch grösser wurde ?

une rougeur de la peau en plaque dépassant 3 cm de diamètre, ayant duré au moins une semaine et qui s'est éventuellement étendue peu à peu ?

ja/oui nein/non

24 25

- b) eine Gelenkentzündung oder -schwellung (nicht durch Verletzung oder Ueberbelastung verursacht) ?

une inflammation ou une enflure d'une articulation (sans rapport avec une blessure ou une surcharge de l'articulation) ?

ja/oui nein/non

26 27

- c) eine Gehirn(haut)entzündung ?

une encéphalite ou méningite ?

ja/oui nein/non

28 29

- d) eine Rückenmarks- oder Nervenwurzelentzündung ?

une inflammation de la moelle épinière ou une névrite ?

ja/oui nein/non

30 31

Falls ja, wann, wo, wofür und von wem wurden Sie behandelt ?

Andere Beobachtungen ?

Si oui, quand, où, pour quelle raison et par qui avez-vous été traité ?

Autres observations ?

Dr. tel.

5. Wurden Sie geimpft gegen Frühsommermeningoencephalitis FSME (Zecken-encephalitis) ?

Avez-vous été vacciné contre l'encéphalite à tiques ?

ja/oui nein/non

32

6. Falls ja, bisher

Si oui, jusqu'à présent

- a) 1 Spritze 2 Spritzen 3 Spritzen (= vollständige Impfung)
1 piqûre 2 piqûres 3 piqûres (= vaccination complète)

33

- b) Ungefähres Datum der letzten Spritze

Date approximative de la dernière piqûre _____

Geben Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen bei uns ab. Herzlichen Dank !

Nous vous prions de nous remettre ce questionnaire rempli et vous en remercions d'avance !