HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Juin 2018

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

DOCUMENT DE TRAVAIL SOUMIS AVANT CORRECTION ORTHOGRAPHIQUE ET TYPOGRAPHIQUE

Table des matières

Abréviations et acronymes 4

Introduction 6

1. Epidémiologie et prévention 8
1.1 Définitions, étiologie, données d'incidence, de prévalence 8
1.2 Epidémiologie et répartition géographique de la borréliose de Lyme 18
1.3 Prévention primaire : éviter les piqûres de tiques 26
1.4 Prévention secondaire 29

2. Phase primaire et formes disséminées précoces de la Borréliose de Lyme 43
2.1 L'érythème migrant (EM) : la phase primaire localisée 43
2.2 Formes disséminées précoces de la Borréliose de Lyme 69

3. Manifestations cliniques, diagnostic et traitement des formes tardives de maladies de Lyme 100
3.1 Les recommandations antérieures : méthodologies 100
3.2 Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années) 105
3.3 Manifestations cliniques multiples des borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années) 120
3.4 Stratégies diagnostiques 152
3.5 Prise en charge médicale antibiotique et non antibiotique des formes disséminées tardives de borréliose de Lyme (> 6 mois, à plusieurs années) 172

4. « Symptomatologie /Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT)» 204

5. Effets secondaires des traitements et complications des traitements de la borréliose de Lyme 243

6. Diagnostics associés et différentiels 266
6.1 Maladies psychiatriques : diagnostics différentiels ou comorbidités ? 266
6.2 Diagnostics différentiels des formes cutanées 272
6.3 Diagnostics différentiels des arthrites inflammatoires 281
6.4 Diagnostics différentiels des formes neurologiques précoces et tardives 282
6.5 Diagnostics différentiels des formes mal déterminées, générales (asthénie, polyalgies, syndrome multiple après piqûres de tique associée ou non à des fièvres récurrentes ou un syndrome inflammatoire ou PTDLS/SPPT) 284
6.6 Autres infections associées 286
6.7 Conclusion et recommandations 292

7. Les autres maladies vectorielles à tiques (MVT) 293
7.1 Erhlichioses 293
7.2 Fièvre Q 293
7.3 Méningo-encéphalite à tiques 293
7.4 Rickettsioses à tiques (groupe boutonneux) 295
7.5 Tularémie 298

7.6 Babésiose 299
7.7 Anaplasmose granulocytaire humaine 300
7.8 MVT d'importation 301
7.9 Autres pathogènes potentiellement impliqués 302

8. Propositions aux décideurs publics 304

9. Validation 306

Annexe 1. Méthode de travail 307
Annexe 2. Recherche documentaire 310
Annexe 3. Photos des différents stades d'une tique 316
Annexe 4. Proposition de cahier des charges pour les centres spécialisés MVT 317
Annexe 5. Proposition de charte pour les futurs centres et réseaux MVT 320
Annexe 6. Point de vue des patients : synthèse des problématiques rencontrées par les malades atteints de MVT au cours de la prise en charge 321
Annexe 7. Point de vue de la FFMVT 323
Annexe 8. Effets secondaires des prises en charge proposées et des traitements 332
Annexe 9. Avis des parties prenantes : résultat de la phase de lecture 333
Annexe 10. Tableaux 366

Références 368

Abréviations et acronymes

ACA ..... Acrodermatite atrophiante

AGH ..... Anaplasmose granulocytaire humaine

AINS ..... Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD..... Affection de Longue Durée

AMM ..... Autorisation de Mise sur le Marché

ATB..... Antibiotique

BAV ..... Baisse d'acuité visuelle

CNP ..... Conseil National Professionnel

CNR ..... Centre National de Référence

CI ..... Contre-indication

CMB..... Concentration minimale bactéricide

CMI ..... Concentration minimale inhibitrice

CT ..... Corticoïdes

CTX..... Céftriaxone

DS ..... Déviation standard

DSM ..... *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EBV..... Virus d'Epstein-Barr

ECG ..... Electrocardiogramme

EIA ..... *Enzyme immunoassay*

ELISA ... *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EM..... Erythème Migrant

FDR..... Facteur de risque

FM..... Fibromyalgie

g ..... Gramme(s)

g/j ..... Gramme(s) par jour

HAS ..... Haute Autorité de Santé

HGA ..... Granulocytose anaplasmose humaine

HTIC..... Hypertension intra crânienne

IC ..... Intervalle de confiance

IDSA ..... *Infectious diseases society of America*

IF..... Immunofluorescence

Ig ..... Immunoglobuline

INRA ..... Institut national de la recherche agronomique

InVS ..... Institut de Veille Sanitaire (Santé Publique France)

ITT..... Intention de traiter

IV..... Intraveineux

J ..... Jour

LCS..... Liquide cérébro-spinal

LES..... Lupus érythémateux systémique

LFSS..... Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MET ..... Méningo-encéphalite à tiques

mg ..... Milligramme(s)

MTX ..... Méthotrexate

MVT ..... Maladie vectorielle à tique

NL ..... Neurolyme

PCR ..... *Polymerase chain reaction*

PF ..... Paralysie faciale

PO..... *Per os*

PP ..... Analyse per protocole

PR..... Polyarthrite rhumatoïde

RC..... Réponse complète

ROT ..... Reflexes ostéo tendineux

RP..... Réponse partielle

SENLAT *Scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite*

SEP..... Sclérose en plaques

SLA..... Sclérose latérale amyotrophique

SPA..... Spondylarthrite ankylosante

SPF ..... Santé Publique France

SPILF ... Société de pathologie infectieuse de langue Française

SPPT..... Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique

TBE..... *Tick Borne Encephalitis*

TIBOLA. *Tick borne lymphadenitis*

VIH..... Virus de l'immunodéficience humaine

WB..... Western blot

Introduction

Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

La Direction générale de la santé a publié en septembre 2016 un « Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques », prévoyant dans l'axe stratégique 3 : « Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades » l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique pour les maladies transmissibles par les tiques (action 9). L'élaboration de cette recommandation de bonne pratique est sous la responsabilité la Haute Autorité de Santé (HAS), en lien avec la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et avec l'ensemble des autres disciplines concernées (médecine générale, neurologie, dermatologie, rhumatologie, cardiologie, microbiologie, immunologie etc.). Les associations de patients et la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT) ont été associées à ces travaux, afin de bien prendre en compte leur ressenti et les problèmes auxquels les patients sont confrontés.

La maladie de Lyme est due à une infection par Borrelia burgdorferi sensu lato. C'est la raison pour laquelle nous parlerons dans la suite du texte de borréliose de Lyme.

L'homme est l'hôte accidentel d'une infection survenant chez les animaux réservoirs (rongeurs, oiseaux, lézards). L'infection est transmise à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre de tique appartenant au genre *Ixodes*.

Les autres maladies transmissibles par des tiques ou maladies vectorielles à tiques (MVT) en France sont : la méningo-encéphalite à tiques, la tularémie, la babésiose, l'anaplasmose granulocytique humaine, certaines rickettsioses, et les infections à Candidatus neoehrlichia mikurensis.

D'autres agents infectieux pourraient être transmis par les tiques mais leur capacité à engendrer une maladie humaine reste à démontrer : certaines ehrlichioses et certaines bartonelloses.

Certains cas sont diagnostiqués tardivement (plus de 6 mois après les premiers symptômes) et présentent des signes cliniques parfois graves (neurologiques, dermatologiques, et articulaires principalement), suivis de séquelles éventuelles, malgré un traitement adapté.

Certaines personnes ayant été potentiellement exposées aux tiques présentent des signes cliniques polymorphes, persistants, généralement diffus, non expliqués, pouvant être invalidants. Il peut s'agir de patients ayant été antérieurement traités pour une borréliose de Lyme ou de patients n'ayant jamais reçu de traitement pour une borréliose de Lyme.

Cela pose le problème de l'attitude diagnostique et thérapeutique, de la recherche anamnestique d'une exposition vectorielle, de la démarche diagnostique différentielle à la recherche de causes infectieuses ou non infectieuses et de la réponse prioritaire à la souffrance et à l'errance des patients.

Controverses

Lors des débats du groupe de travail, plusieurs points ont fait l'objet de controverses. Les données de la littérature, parfois contradictoires, pouvant avoir un niveau de preuve insuffisant, n'ont pas toujours permis de trancher les débats. Ces données, ainsi que les positions des différentes parties, sont colligées dans cet argumentaire scientifique.

Pour consulter le résultat du consensus obtenu au sein du groupe de travail à l'issu des réunions de ce dernier, et les recommandations émises pour la prise en charge des patients ayant une borréliose de Lyme, une autre maladie vectorielle à tiques, ou présentant des signes cliniques évoquant un SPPT, le lecteur est invité à se reporter au texte des recommandations associé.

Objectifs de la recommandation de bonne pratique

Cette recommandation de bonne pratique a pour objectif de faire le point sur :

- les connaissances scientifiques actuelles concernant la borréliose de Lyme, notamment ses manifestations tardives à la fois objectives et subjectives, et les autres maladies potentiellement transmissibles par piqûres de tiques ;
- la stratégie diagnostique à proposer au niveau national ;
- les moyens nécessaires pour assurer une prise en charge thérapeutique globale optimale des patients atteints ou suspects d'être atteints d'une maladie vectorielle à tiques, afin de répondre à la souffrance des patients dont certains se sentent victimes de déni ou de rejet, et d'éviter l'errance diagnostique et thérapeutique et ses dérives potentielles.

► Cinq questions ont été retenues :

- Description des agents pathogènes potentiellement impliqués dans les formes cliniques persistantes polymorphes ou phases décrites comme tardives (quelques mois à années) ;
- Description des manifestations cliniques multiples : physiopathologie et symptômes ;
- Stratégie diagnostique nationale proposée en médecine de ville et en milieu hospitalier ;
- Bilan étiologique devant des manifestations chroniques (SPPT) ; recherche d'agents infectieux, co-infections possibles et stratégie systématique et rigoureuse d'élimination des diagnostics différentiels ;
- Possibilités de prise en charge globale, médicale et psychologique, médicamenteuse et non médicamenteuse, intérêt d'une rééducation, nécessité d'un suivi.

Méthode d'élaboration

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » a été utilisée pour élaborer cette recommandation.

Cette méthode est présentée en annexe 1 et décrite en détail dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site

Cet argumentaire scientifique présente l'analyse critique de toutes les études scientifiques étayant les recommandations et/ou rapportant les controverses. Le lecteur est invité à s'y reporter pour plus de précisions.ou l'absence de consensus ; les éventuelles positions des différentes parties à l'issue du travail, et le point de vue des usagers sur les problématiques qu'ils rencontrent (annexe 6). La méthode de recherche documentaire et d'analyse figurent en annexe 2. Le résultat de la phase de lecture est présenté en annexe 8. La liste des références bibliographiques, la liste des participants et la fiche descriptive figurent en fin de document.

Les avis du groupe de travail et ses recommandations sont reportés dans ce document à la fin de chaque chapitre.

La plupart des recommandations reposent sur un accord d'experts au sein du groupe de travail. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Actualisation de la recommandation

En fonction de l'avancée des recherches scientifiques internationales, le groupe de travail propose une actualisation des recommandations au moins tous les 2 ans, ou lors de l'apparition de données significatives pouvant modifier la prise en charge des patients.

À cette fin, une réunion organisée par la HAS et comprenant la SPILF, la FFMVT et l'association Lyme sans frontières, aura lieu tous les 6 mois.

1. Epidémiologie et prévention

1.1 Définitions, étiologie, données d'incidence, de prévalence

1.1.1 Agents pathogènes transmis par les tiques

La borréliose de Lyme est la plus fréquente des maladies transmissibles par des vecteurs dans l'hémisphère Nord. En Europe, les espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato (Bb sl)* sont transmises par une tique « dure» appartenant au genre *Ixodes* dont il existe différentes espèces en fonction des zones géographiques.

Pour être infecté, l'homme, qui est un hôte accidentel, doit être piqué par la tique. Le risque de transmission de la tique à l'homme dépend de l'abondance et du taux d'infection des tiques, de l'activité saisonnière de la tique, du temps de piqûre de la tique et probablement de facteurs propres à l'individu.

1.1.2 Les vecteurs

► **Vecteurs de *Borrelia* (1)**

Les tiques du genre *Ixodes* (qui font partie des « tiques dures ») sont le principal vecteur des maladies transmises à l'homme en Europe. La tique *Ixodes* ricinus est la plus fréquente en Europe alors que les vecteurs sont *Ixodes scapularis* sur la côte Est des Etats-Unis, I.*pacificus* sur la côte Ouest des Etats-Unis et *I.persulcatus* en Europe de l'Est et Asie. Ces tiques fréquentent les zones humides, surtout les forêts de feuillus.

Le cycle de ce vecteur comporte 3 stases : larve, nymphe et adulte. A chaque stase, la tique prend un unique repas sanguin, sur un hôte différent à chaque fois (animal potentiellement porteur de *Borrelia*). Chaque stase est séparée par une phase de métamorphose, qui se déroule dans le sol ou dans un terrier. Les tiques peuvent vivre jusqu'à trois ans.

Les tiques, existent dans toute la France métropolitaine. Elles ont une activité saisonnière maximale du printemps à la fin de l'automne, avec des cas de piqûres rapportés en hiver en raison de températures douces.

En France les hôtes sont surtout de petits rongeurs et oiseaux pour les larves et les nymphes, et de plus gros mammifères (notamment cervidés) pour les tiques adultes. L'homme est un hôte accidentel, qui peut être piqué par une tique à l'une des trois stases, mais le plus souvent c'est une nymphe qui est en cause en raison de sa présence en grand nombre dans les zones d'endémie.

La probabilité de transmission d'un agent pathogène à l'homme dépend de l'espèce de tique, de la diversité des agents pathogènes contenus dans la tique et de la zone géographique.

Image 1. Les trois stades de la Tique *Ixodes*. De gauche à droite : femelle, nymphe et larve

Tailles moyennes aux différents stades :
Larve : 1 mm
Nymphe : 1,5 mm
Adulte : 3 mm

Image 2. Nymphe gorgée (à gauche.) et non gorgée (à droite)

Tailles moyennes aux différents stades :
3 mm (femelles non gorgées) jusqu'à 1 cm (femelles gorgées)

Ces photos sont la propriété du CNR *Borrelia* ®

Autres vecteurs

D'autres genres de tiques ont été décrits en Europe et en France, et sont également responsables de transmission d'agents pathogènes à l'homme.

Les différentes espèces de tiques et les agents infectieux associés transmissibles présents dans l'hémisphère Nord sont résumés dans le tableau 1.

Les différentes études sur les tiques et les agents infectieux associés en France sont résumées dans le tableau 2.

La répartition des principales espèces de tiques en Europe, selon *l'European Centre for Disease Prevention and Control* (http://ecdc.europa.eu) sont présentées sur les figures 1 à 3.

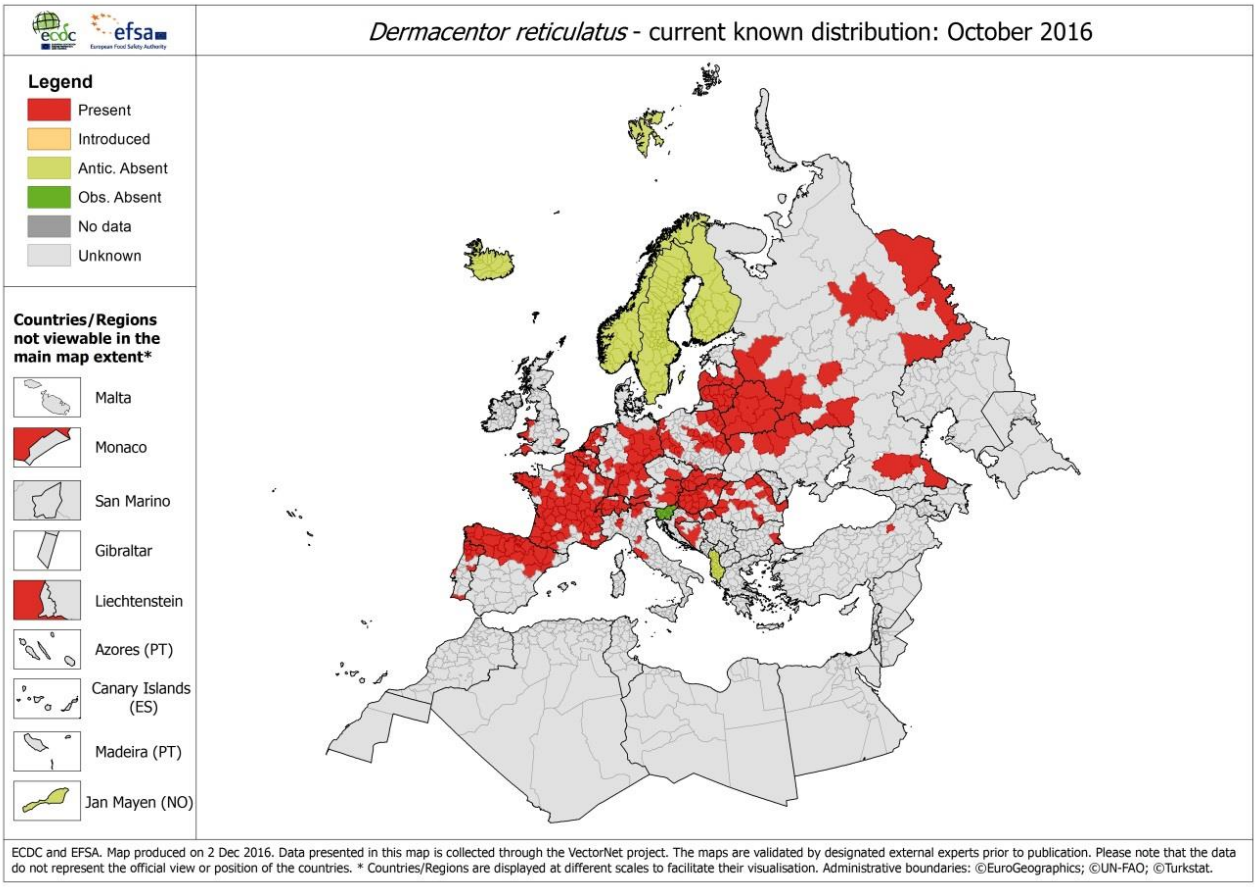

Figure 1. Répartition des tiques de l'espèce *Dermacentor reticulatus* en Europe, selon l'*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2016 (2)

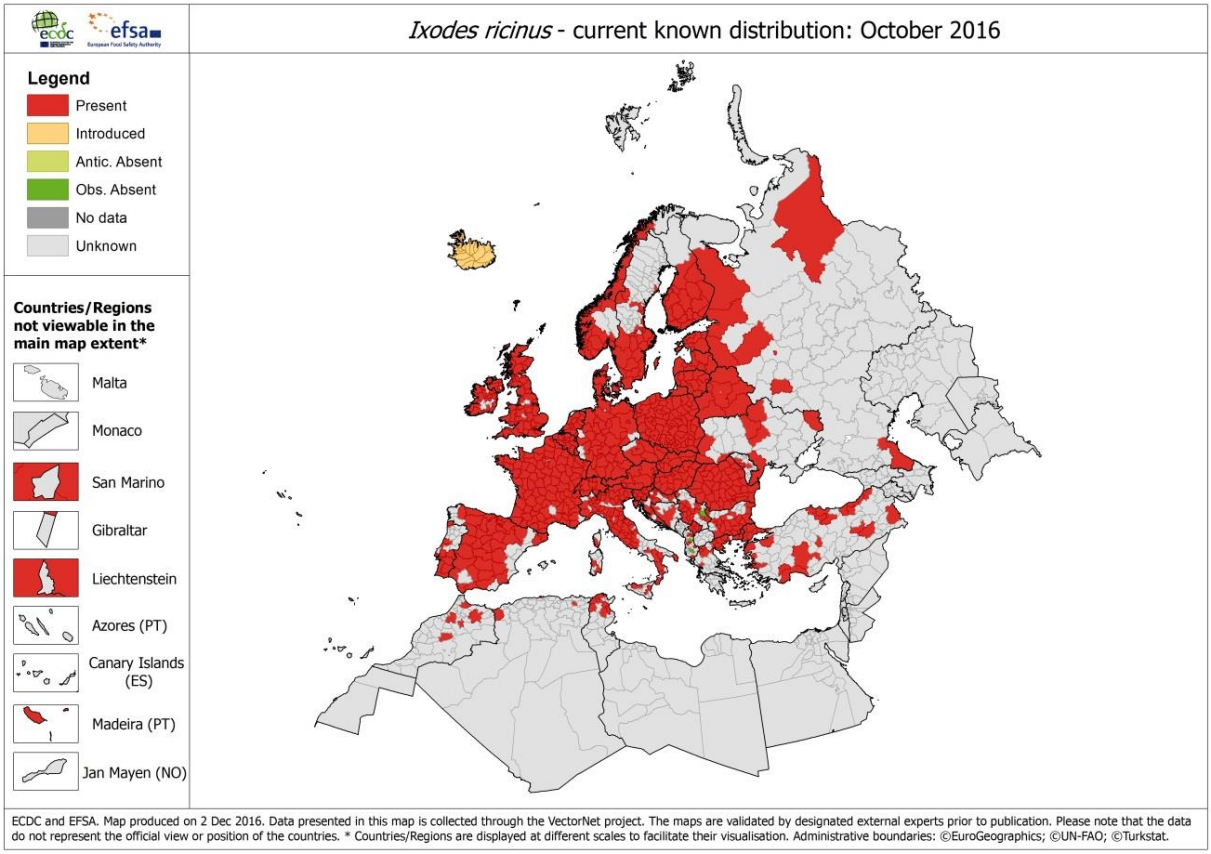

Figure 2. Répartition des tiques de l'espèce *Ixodes ricinus* en Europe, selon l'*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2016 (3)

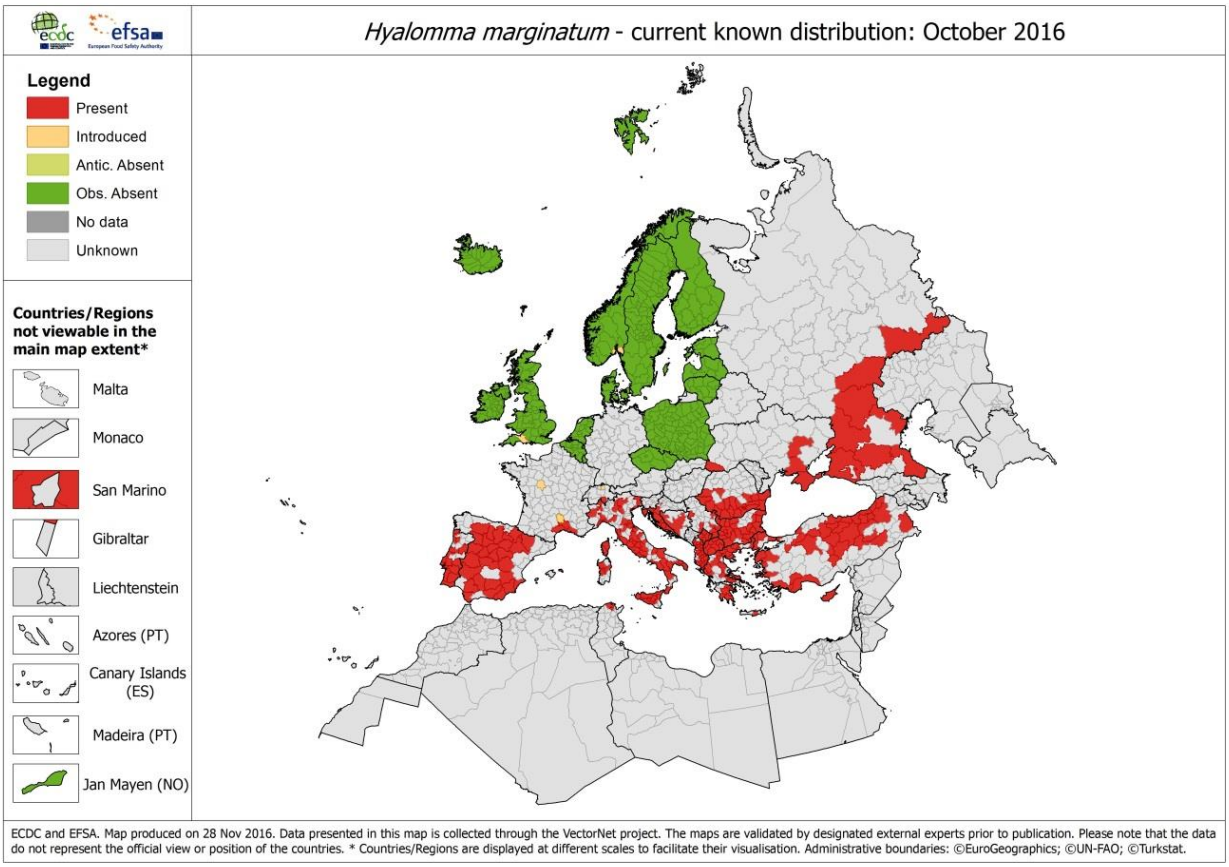

Figure 3. Répartition des tiques de l'espèce *Hyalomma marginatum* en Europe selon l'*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2016 (4)

Tableau 1. Les principales espèces de tiques présentes dans l'hémisphère Nord, les pathogènes transmissibles, et les présentations cliniques potentiellement associées, d'après Vayssier-Taussat *et al*., 2015 (5) et Mancini *et al*., 2014 (6)

Genre	Espèce	Pathogène	Présentation clinique
Ixodes	*I. ricinus,* *I. scapularis, I.pacificus* *I. persulcatus*	*Borrelia burgdorferi sensu lato*	Borréliose de Lyme
		Borrelia miyamotoi	Fièvre récurrente ou borréliose de Lyme
	I. ricinus	*Anaplasma phagocytophilum*	Anaplasmose granulocytaire
	I. ricinus, *I. scapularis,*	*Babesia divergens*	Babesiose
	I. ricinus, *I. scapularis,*	*Babesia microti*	Babesiose
	I. ricinus	*Coxiella burnetii*	Fievre Q
	I.ricinus	*Francisella tularensis*	Tularémie
	Ixodes spp.	*Bartonella henselae*	Bartonellose
	Ixodes spp.	*Bartonella berkhoffii*	Bartonellose
	Ixodes spp.	Virus encéphalite à tique VMET TBEv	Méningo-encéphalite à tique
	I. ricinus	*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*	Fièvre
	I. ricinus	*Rickettsia helvetica (suspecté)*	Fièvre
	I. ricinus	*Rickettsia monacensis*	Fièvre
	Ixodes spp.	Virus Powasan	Fièvre, signes neurologiques
	Ixodes spp.	Virus louping ill	Encéphalite
Dermacentor	*Dermacentor marginatus*	*Rickettsia slovaca*	TIBOLA/SENLAT
	D. silvarum, *D. reticularis,* *D. marginatus,* *D. nutalli*	*Rickettsia raoultii*	TIBOLA/SENLAT
	D.marginatus *D. reticularis*	*Francisella tularensis*	Tularémie
	Dermacentor spp.	*Coxiella burnetii*	Fièvre Q
	Dermacentor spp.	*Virus hemorragique Omsk*	Manifestation hémorragique
	Dermacentor spp.	Virus Powassan	Fièvre, signes neurologiques
Haemaphysalis	*Haemaphysalis spp.*	*Babesia spp.*	Babésiose
	Haemaphysalis punctata	*Coxiella burnetii*	Fièvre Q
Hyalomma	*Hyalomma spp.*	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	fièvre hémorragique de Crimée-Congo
Rhipicephalus	*Rhipicephalus sanguineus*	*Rickettsia conorii*	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
	Rhipicephalus turanicus	*Coxiella burnetii*	Fièvre Q

Tableau 2. Résumé des études sur les tiques et les agents infectieux associés en France.

Auteur, lieu, date	Méthode de recueil	Nombre de tiques	Espèce de tique	Agents infectieux	Taux d'infection des tiques prélevées	Information supplémentaire
Aubry *et al*., France 2016 (7) En France (90%), lieu non précisé.	Tiques retirées après piqûre chez l'humain et envoyées au CNR des rickettsies (90% des tiques ont été collectées en France)	248	*Dermacentor (34%)* *D. marginatus (86%)*	*Rickettsia slovaca (n=22)* *Rickettsia raoultii (n=14)* *Candidatus R. rioja (n=1)* *Bartonella henselae (n=1)* *Coxiella like (n=9)* Anaplasmose (n=1)		6 patients avec syndrome SENLAT (*R. slovaca*) 1 syndrome SENLAT (*B henselae*)
			Rhipicephalus (32%) *R. sanguineus (91%)*	*Rickettsia conorii (n=10)* *Rickettsia massiliae (n=10)* *Coxiella like (n=4)*		2 patients avec fièvre boutonneuse méditerranéenne (*R conorii*)
			Ixodes (28%) *I. ricinus (63%)*	*Rickettsia helvetica (n=1)* *Anaplasmose (n=11)* *Borrelia miyamotoi (n=4)* *Borrelia sp. (n=1)* *Borrelia burgdorferi (n=1)* *Borrelia garinii (n=1)*		
Reis *et al*, 2011, France (8) Région parisienne (Foret de Sénart)	Tiques prélevées dans la nature		*I.ricinus*	*Babesia sp.EUI*	1,25%	
				B. burgdorferi s.l.	32% (adultes) 10% (nymphes)	
				Anaplasma phagocytophilum	1%	
				Rickettsia spp.	6%	
				Francisella tularensis	1%	
Michelet *et al*, 2014, France (9) Alsace (Murbach et Wasselone)	Tiques prélevées dans la nature	7050	*I.ricinus*	*Babesia sp.EU1*	0,2-0,3%	
				Borrelia burgdorferi s.s.	0,1%	
				Borrelia afzelii	1,8%	
				Borrelia garinii	<1%	
				Borrelia miyamotoi	0,9-2,5%	
				Anaplasma phagocytophilum	1,2%	
				Candidatus N. mikurensis	1,3%	
				Rickettsia helvetica	14,3%	
				Bartonella henselae	0,1%	

Tableau 2. Résumé des études sur les tiques et les agents infectieux associés en France.

Auteur, lieu, date	Méthode de recueil	Nombre de tiques	Espèce de tique	Agents infectieux	Taux d'infection des tiques prélevées	Information supplémentaire
Ferquel *et al*, France, 2006 (10) Alsace	Tiques prélevées dans la nature	3729 sur 2 ans		*Borrelia burgdorferi s.l.*	9,6-24,1% (nymphes) 21-36,4% (adultes)	
				Anaplasma phagocytophilum	0,4% (nymphes) 1,2% (adultes)	
Marie *et al*, France, 2012 (11) Var, corse,	Tiques prélevées sur des renards	73	*Rhibicephalus sanguineus*	*Rickettsia massiliae*	45,2%	
Vayssier-Taussat *et al*, 2013, France (12) Alsace (Murbach, Hohbuhl, Wasselonne)	Tiques prélevées dans la nature	1512	*I.ricinus*	*Anaplasma spp.* *A. phagocytophilum* *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*	*C.Neoerhlichia mikurensis* 1,6%(nymphes), 0% (adultes)	
				Borrelia spp. *B.afzelii* *B garinii* *B burgdorferi s.s.* *B miyamotoi*	*B. miyamotoi* 2,2%(nymphes), 3,2-6,4% (adultes)	
				Coxiella spp.		
				Ehrlichia spp.		
				Francisella spp.		
				Rickettsia spp.		
				Bartonella spp.		
Cosson *et al*, 2014, France (13) Ardennes	Tiques prélevées dans la nature	268	*I.ricinus*	*Borrelia miyamotoi*	3%	Co-infection avec *Borrelia garinii* dans 12%

Tableau 2. Résumé des études sur les tiques et les agents infectieux associés en France.

Auteur, lieu, date	Méthode de recueil	Nombre de tiques	Espèce de tique	Agents infectieux	Taux d'infection des tiques prélevées	Information supplémentaire
Moutailler *et al*, 2015, France (14) Ardennes	Tiques prélevées dans la nature	267	*I.ricinus*	*B. burgdorferi s.s.* *B. afzelii* *B. garinii* *B. valaisiana* *B. spielmanii* *B. miyamotoi*	5,6% 9,4% 10,8% 6% 2,2% 3%	Tiques infectées dans 45% des cas (120/267) Co-infection dans 45% des tiques infectées (54/120)
				Bartonella henselae	17,6%	
				Rickettsia helvetica	16,2%	
				A.phagocytophilum	2,6%	
				Candidatus Neoehrlichia mikurensis	1,4%	
				Babesia divergens	0,37%	

1.1.3 Les *borrelia* transmises à l'homme par les tiques en France

► *Borrelia* responsable de la borréliose de Lyme

Borrelia burgdorferi sensu lato, agent de la borréliose de Lyme, est considérée comme le principal pathogène transmis par la tique en Europe (7).

Cinq espèces ont été décrites en Europe comme responsables de la maladie : *B. garinii, B. afzelii, B. burgdorferi stricto sensu, B. bavariensis, et B. spielmanii. (15)*

L'épidémiologie de la borréliose de Lyme sera traitée au chapitre suivant.

Aux Etats-Unis, *Borrelia Mayonii*, qui fait partie de *Borrelia* sensu lato, est reconnu comme agent responsable d'un tableau cutané et articulaire fébrile (16).

► *Autres Borrelia*

Récemment, *B. miyamotoi*, germe responsable de fièvre récurrente ou de maladie de Lyme, a été détecté chez des patients aux Etats-Unis, au Japon, en Russie et aux Pays-Bas (17-20).

En France aucun cas humain d'infection par *B. miyamotoi* n'a été décrit, mais cet agent a été détecté à plusieurs reprises chez des tiques.

D'autres *borrelia* peuvent entraîner une fièvre récurrente et doivent être recherchées en cas de déplacement à l'étranger. Elles sont transmises par les tiques du genre *Ornithodoros* et sont surtout présentes en Afrique, et sur le pourtour méditerranéen. (Figure 4)

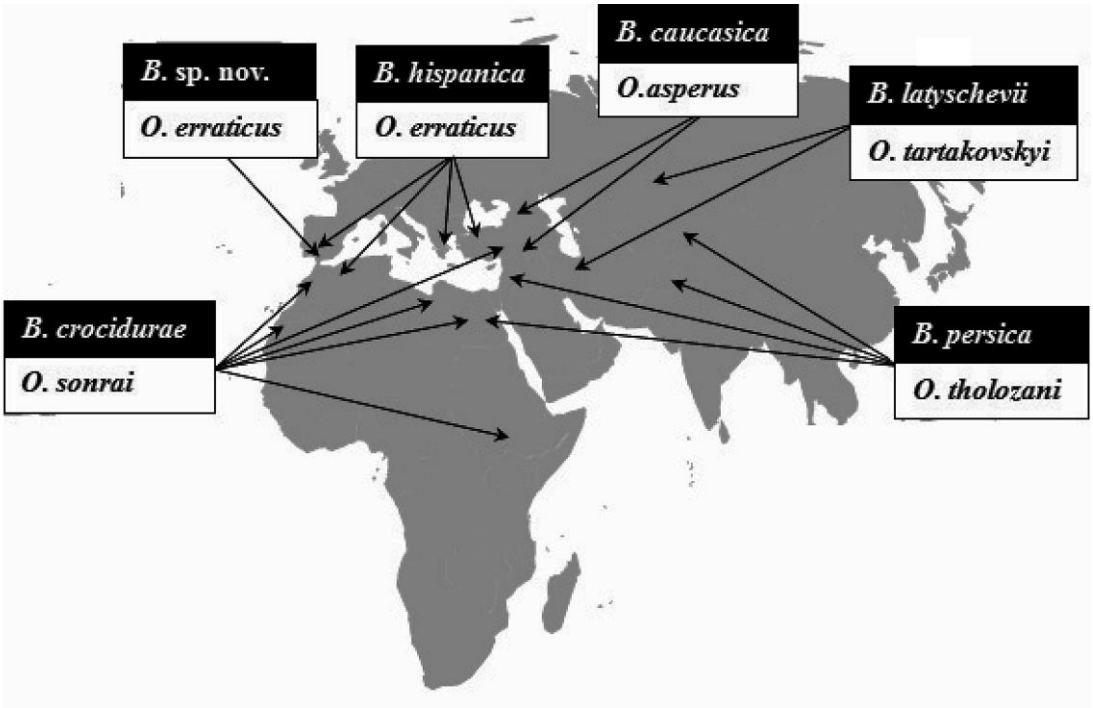

Figure 4. Répartition des *Borrelia* en fonction de l'espèce de tique, responsable de fièvre récurrente, d'après Socolovschi *et al.*, 2009 (21)

1.2 Epidémiologie et répartition géographique de la borréliose de Lyme

1.2.1 En France

Les données concernant l'épidémiologie de la borréliose de Lyme en France sont parcellaires. La difficulté de la surveillance est liée au caractère non systématique de la notification, à la fréquence faible des cas, aux manifestations cliniques très polymorphes, et à l'absence de confirmation biologique simple et formelle.

Parallèlement à l'estimation de l'incidence humaine, la surveillance des populations *d'I.ricinus* et de leur taux d'infection permet d'évaluer le taux de transmission de la borréliose de Lyme dans une région donnée.

Selon le dossier de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) disponible sur internet (22), publié en 2013 et mis à jour régulièrement, en France, au niveau national, le nombre de cas moyen annuel de borréliose de Lyme estimé est de l'ordre de 33 000 cas/ an en 2015 avec une incidence moyenne annuelle estimée à 46 cas pour 100 000 habitants (sur la période 2009-2015).

Il existe une grande disparité régionale et départementale, avec des incidences estimées élevées (>100 cas/100 000) dans l'est et le centre et basses, (<50/100 000) à l'ouest et au sud méditerranéen.

Entre 2009 et 2015, les incidences nationales et régionales de la borréliose de Lyme apparaissent stables.

► Sur le plan national (Cf. tableau 3)

Le taux d'incidence annuel national de la borréliose de Lyme a été estimé lors des deux études réalisées par le réseau Sentinelles en 1988-89 (23) et 1999-2000 (24) respectivement à 16,5 et 9,4 / 100 000. Entre 2009 et 2015, les incidences nationales fluctuaient autour d'une moyenne estimée à 46 cas / 100 000 habitants. En 2016, le taux d'incidence annuel estimé a augmenté significativement par rapport à 2015, de 51 cas/100 000 [38-64] à 84 cas/100 000 [70-98].Ces résultats sont à interpréter en tenant compte des limites de ces études et de la surveillance, liées à la possible non représentativité des médecins volontaires participants et au fait que les incidences sont estimées à partir d'un faible nombre de cas recensés. Par ailleurs, la comparaison entre les incidences estimées par les études 1988-89, 1999-2000 et la surveillance 2009-2016 est limitée par le fait que les méthodes de calcul d'estimation étaient différentes. Les incidences calculées dans les études pourraient être sous-estimées.

► Sur le plan régional ou départemental (22, 25)

Des incidences régionales ou départementales de la borréliose de Lyme ont été estimées à partir de la surveillance du Réseau Sentinelles, des études régionales InVS/Cire et de la surveillance du CNR.

Réseau Sentinelles (Cf. Figures 5 et 6) (22, 25)

Au cours de période 2009-2015, la surveillance du réseau Sentinelles a montré une diversité géographique des incidences régionales. Les taux d'incidence annuels moyens durant cette période étaient les plus élevés dans les régions de l'Est et du Centre de la France.

Les taux d'incidence annuels moyens par région ont été comparés pour deux périodes, 2009-2011 et 2012-2015. Il n'y a pas de différence significative des taux d'incidence annuels moyens entre les

deux périodes. En 2016, une augmentation d'incidence a été observée dans plusieurs régions (Rhône-Alpes, Poitou-Charentes, Lorraine, Limousin, Bourgogne, Auvergne, Alsace).

Etudes InVS/Cire (22, 25)

Les études InVS/Cire réalisées entre 2001 et 2012 montrent une diversité géographique des incidences régionales estimées entre 232/100 000 et 24/100 000. L'incidence était la plus élevée dans les régions de l'Est (Alsace 232/100 000, Haute-Savoie 185/100 000), la plus basse en Aquitaine (24/100 000) et intermédiaire en Franche-Comté (137/100 000) et Limousin (105/100 000).

Les résultats de ces études sont à interpréter en tenant compte de leurs limites liées en particulier à la possible non représentativité de l'échantillon de médecins participants. Par ailleurs, la comparabilité interrégionale est limitée en raison des différences inter-études en termes de périodes d'étude, de définitions de cas, et de tests biologiques utilisés.

Surveillance du CNR (22, 25)

Entre 2002 et 2010, la surveillance du CNR a montré une diversité géographique des incidences départementales estimées, qui variaient de 20 à 200/100 000. Elles étaient élevées et stables dans la Meuse (100-200/100 000), intermédiaires et stables en Auvergne entre 2005-2010 (80-100/100 000) et basses en Haute et Basse-Normandie.

Les limites dans l'interprétation des résultats de la surveillance du CNR sont liées à la représentativité de l'échantillon de médecins participants.

Séroprévalence de la borréliose de Lyme (22, 25)

Entre 1989 et 2003, la Mutualité sociale agricole (MSA) a mené cinq études de séroprévalence de la borréliose de Lyme parmi le personnel affilié. Deux autres études ont été réalisées chez des chasseurs en 1995-1996 et chez des donneurs de sang (1995-1996).

Les séroprévalences de la borréliose de Lyme estimées chez les forestiers étaient comprises entre 14 et 22 %. Celles des donneurs de sang (Ile-de-France, Berry) et du personnel administratif MSA dans l'Est de la France étaient de l'ordre de 3 à 4 %.

Tableau 3. Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme, France, 2009-2015 (Réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018 (22)

Année	Nb de médecins participants*	Nb de cas notifiés	Erythème migrant Proportion (nb)	Nb d'autres formes	Estimation incidence /100 000 [IC95 %]	Estimation du nb annuel de cas
2016	442 (0,7%)	194	95% (n=184)	total : 10 articulaires : 7 neurologiques : 1 cutanées : 2	84 [70-98]	54-647
2015	455 (0,76 %)	105	98 % (n=103)	total : 2 articulaires : 1 cutanées : 1	51 [38-64]	33 202
2014	394 (0,7 %)	76	95 % (n=72)	total : 4 articulaires : 2 neurologiques : 1 cutanées : 1	41 [30-52]	26 146
2013	332 (0,5 %)	113	97 % (n=110)	total : 3 neurologiques : 2 cutanées : 1	55 [43-67]	35 369
2012	375 (0,6 %)	85	93 % (n=79)	total : 6 articulaires : 3 neurologiques : 1 cutanées : 2	44 [32-56]	27 817
2011	359 (0,6 %)	94	90 % (n=85)	total : 9 articulaires : 4 neurologiques : 2 cutanées : 3	41 [31-51]	26 166
2010	372 (0,6 %)	84	98 % (n=77)	total : 2 articulaires : 2	42 [32-52]	26 227
2009	452 (0,7 %)	80	90 % (n=67)	total : 7 articulaires : 1 neurologiques : 4 cutanées : 2	46 [34-58]	29 072
1999-2000	*875* (1,6 %)	86	90 % (n=77)	total : 14 articulaires : 5 neurologiques : 9	9,4 [7,4-11,4] 8,2 [6,3-10,1] si exclusion EM<5 cm	-

Tableau 3. Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme, France, 2009-2015 (Réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018 (22)

Année	Nb de médecins participants*	Nb de cas notifiés	Erythème migrant Proportion (nb)	Nb d'autres formes	Estimation incidence /100 000 [IC95 %]	Estimation du nb annuel de cas
1988-1989	480	73	100 % (n=73)	total : 15 articulaires : 4 neurologiques : 11	16,5 [12,6-20,4]	-

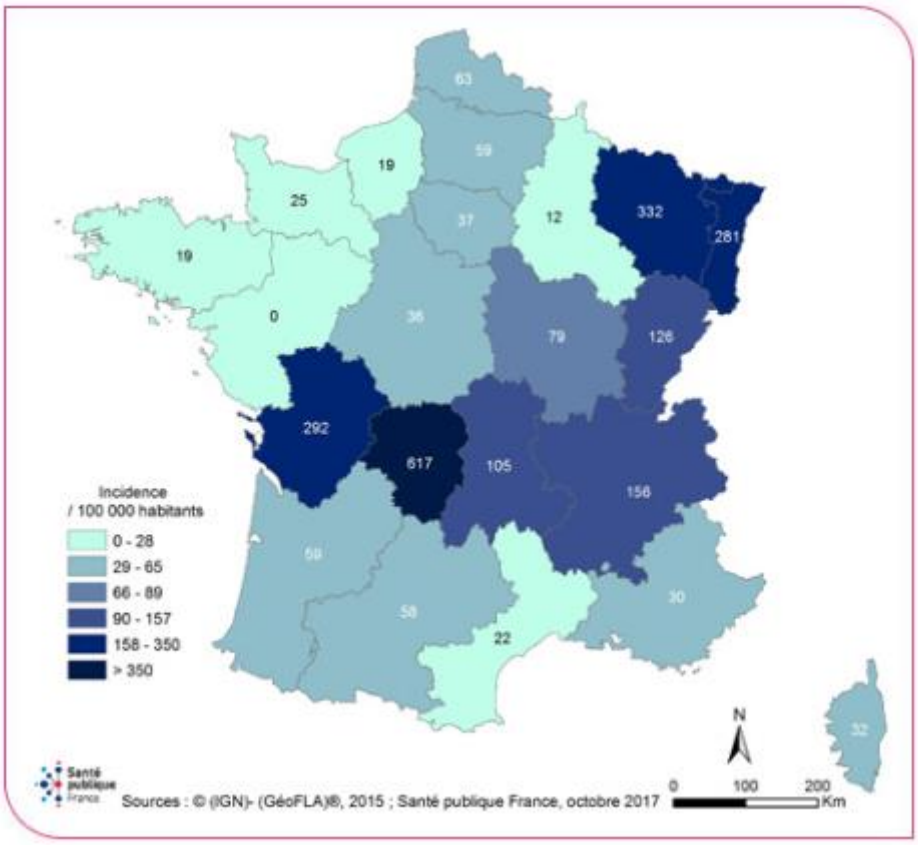

Figure 5. Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France 2016 (réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018 (25)

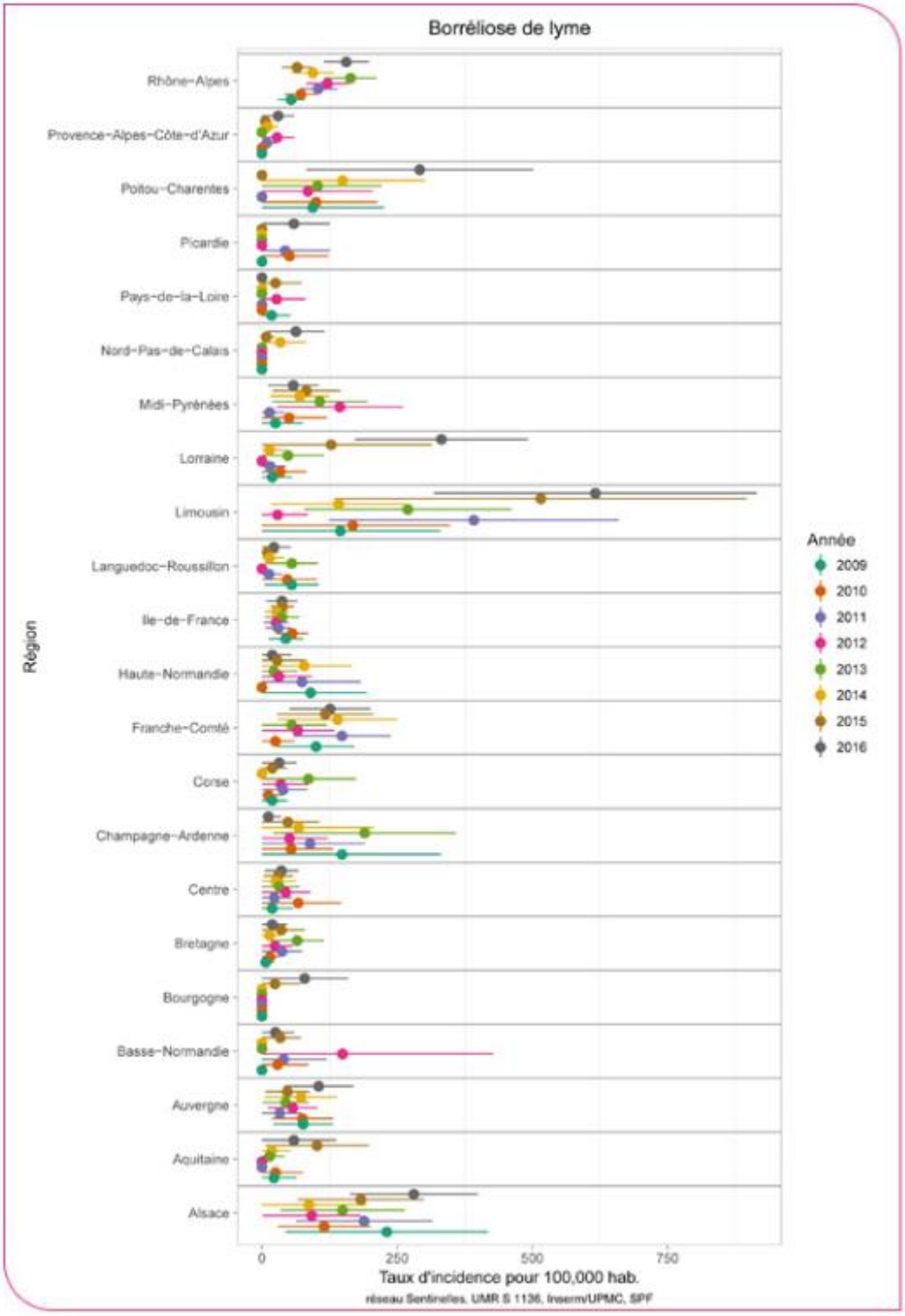

Figure 6. Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France, 2009-2016 (réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018 (25)

1.2.2 En Europe

Il n'existe pas de surveillance européenne centralisée standardisée. La borréliose de Lyme est incluse dans le programme « *Emerging and vector borne diseases* » de l'*European Centre for Disease Prevention and Control*.

Les principales sources de données européennes proviennent de quatre revues de la littérature internationale :

- EUCALB[1] : *Epidemiology of European Lyme borreliosis* (26) ;
- OMS Europe, 2006 *Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures* (27) ;
- Hubalek *et al.*, 2009 *Epidemiology of Lyme borreliosis* (28)
- Rizzoli *et al.*, 2011 *Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill* (15)

Voir tableau 4 : cas et incidences reportés ou estimés de borréliose de Lyme en Europe

La comparaison des données entre les pays est limitée par la diversité :

- des sources de données : surveillance laboratoire (notification des tests positifs), déclaration obligatoire, études d'incidence prospectives, études de séroprévalence ;
- du niveau géographique : national, régional, infrarégional ;
- de la période d'étude ;
- de l'hétérogénéité des définitions de cas cliniques et biologiques.

Bien que la borréliose de Lyme ne soit pas une maladie émergente, l'épidémiologie au niveau Européen est difficile à décrire étant donnée l'absence de déclaration obligatoire dans la plupart des pays. La surveillance de l'épidémiologie en Europe est donc basée sur des critères non standardisés et des estimations nationales. De plus, ces données sont sous-estimées puisque tous les patients ayant un érythème migrant ne consultent pas forcément, et les critères biologiques diagnostiques ne sont pas standardisés ni uniformisés.

Les études épidémiologiques ont montré des incidences variant de moins de 1/100 000 habitants à 350/100 000 habitants en fonction des pays.

Le taux d'anticorps serait plus élevé chez les personnes vivant en Europe du Nord et centrale qu'au Sud de l'Europe.

Le taux d'infection est lié au nombre et à l'activité des tiques. Le taux d'infection est donc plus important en juin et juillet dans les pays d'Europe du Nord et centrale, avec un second pic à la fin de l'été et au début de l'automne.

Le nombre de cas de borréliose de Lyme semble augmenter dans certaines régions, mais cette tendance semble très hétérogène en fonction des pays et doit être confirmée. (15)

La notification des formes aigües de la borréliose de Lyme (érythème migrant, atteinte neurologique de borréliose de Lyme et arthrite) est mise en place dans 9 régions d'Allemagne depuis 2009. L'incidence ainsi calculée varie en fonction des régions de 1,2/100 000 habitants à 45/100 000 habitants en 2012 (29). Ces estimations semblent largement sous estimées. Les données de l'assurance maladie pour 2007 et 2008 mettent en évidence en moyenne 15 742 cas/an de borréliose de Lyme tous stades confondus sur 6,04 millions d'assurés (0,26 %). L'incidence calculée est de 261/100 000 patients par an dans cette cohorte (30). Dans les dernières recommandations de la société allemande de dermatologie, il est précisé que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour évaluer l'incidence exacte de la borréliose de Lyme, et qu'elle serait située entre 60 000 et plus de 200 000 cas/an (*Guidelines of the German Dermatology Society 2017* (31)).

[1] [1] Le site internet EUCALB n'existe plus depuis 2017 faute de financement. Le réseau européen développé par l'EUCALB existe toujours sous le nom d'ESGBOR (*ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis*), un groupe de travail sous l'égide de *l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* (ESCMID).

Aux Pays-Bas, de 1992 à 2009 on note une augmentation de l'incidence des diagnostics d'érythème migrant par les médecins généralistes de 39 à 134/100 000 habitants, des consultations pour piqûre de tique de 191 à 564/100 000 habitants, et des piqûres de tiques de 4099 à 7198/100 000 habitants (32).

En Belgique, une étude réalisée grâce aux médecins généralistes volontaires, a montré une incidence d'érythème migrant de 8,32/10 000 patients en 2003-2004 et 9,02/10 000 patients en 2008-2009 (33).

En Pologne, la notification des cas de borréliose de Lyme est en place depuis 1996. Le nombre de cas diagnostiqués était de 751 en 1996 et a augmenté jusqu'en 2009 à environ 10 000 cas, puis s'est stabilisé avec, en 2011, 9159 cas diagnostiqués. En 2010, l'incidence varie en fonction des régions de moins de 10 à 76/100 000 habitants par an (34).

Tableau 4. Cas et incidences reportés ou estimés de borréliose de Lyme en Europe, d'après l'EUCALB, 2009 (26) ; OMS Europe, 2006 (27); Hubalek *et al.,* 2009 (28 Rizzoli et al., 2011 {#532)

Année	2001		2002		2003		2004		2005	
Pays	Incidence	[cas]	Incidence	[cas]	Incidence	[cas]	Incidence	[cas]	Incidence	[cas]
Slovénie	163	[3232]	169	[3359]	177	[3524]	193	[3849]	206	[4123]
Autriche (estimation)	-	-	-	-	-	-	-	-	135	-
Pays bas (estimation)	74	[12000]	-	-	-	-	-	-	103	[17000]
République tchèque	35	[3547]	36	[3658]	36	[3677]	32	[3243]	36	[3640]
Lituanie	33	[1153]	26	[894]	106	[3688]	50	[1740]	34	[1161]
Allemagne	-	-	18	[3029]	24	[3991]	26	[4497]	-	-
Finlande	13	[691]	17	[884]	14	[753]	22	[1135]	24	[1236]
Lettonie	16	[379]	14	[328]	31	[714]	31	[710]	21	[493]
Estonie	25	[342]	23	[319]	42	[562]	36	[480]	21	[281]
Slovaquie	13	[675]	11	[568]	14	[726]	13	[677]	16	[843]
Belgique	9.7	[997]	12	[1269]	11	[1118]	16	[1607]	16	[1644]
Bulgarie	4.5	[364]	6.5	[514]	7	[550]	12	[949]	13	[979]
Pologne	6.4	[2473]	5.3	[2034]	9.4	[3575]	10	[3822]	12	[4406]
Norvège	2.7	[125]	2.4	[111]	3.2	[144]	5.5	[251]	6	[280]
Hongrie	13	[1258]	12	[1238]	12	[1208]	12	[1208]	-	-
Angleterre et Pays de Galles	0.5	[268]	0.6	[340]	0.6	[335]	0.9	[500]	1.1	[595]
Ecosse	0.6	[28]	1.7	[85]	1.6	[81]	1.7	[86]	1.9	[96]
Italie	0.02	[14]	0.05	[29]	0	[0]	0.02	[10]	0.001	[4]
Portugal	0.03	[3]	0.02	[2]	0.01	[1]	0.01	[1]	0.04	[4]

1.3 Prévention primaire : éviter les piqûres de tiques

Une recommandation de pratique clinique pour la protection personnelle anti vectorielle a été rédigée sous l'égide de la Haute Autorité de santé (35, 36). Elle est actualisée tous les ans dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, publié par le ministère français de la santé (37).

La prévention primaire repose essentiellement sur des mesures simples telles que porter des vêtements longs et clairs afin de mieux repérer les tiques, glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, porter un vêtement couvrant au niveau du torse. L'utilisation de guêtres, imprégnées ou non, est utile.

Le principal obstacle à l'efficacité de ces mesures de prévention reste probablement l'acceptabilité, comme en témoignent des enquêtes menées aux États-Unis après publication des recommandations par le CDC (38, 39) où le port de vêtement long est estimé à 50%. En France, en 2004, seulement 27% de la population alsacienne se protégeait lors d'un séjour en forêt, 19% s'inspectant au retour. Aux Pays-Bas, seulement 6% des personnes interrogées utilisaient des acaricides et 37% des vêtements longs (40, 41).

Pour certaines pathologies transmises par les tiques, la prévention peut aussi reposer sur une vaccination : c'est notamment le cas de l'encéphalite à tique.

La vaccination est recommandée pour les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne. Le Haut Conseil de la sante publique (HCSP) ne recommande pas la vaccination systématique des voyageurs en dehors de ces situations (Avis du HCSP du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur dans la prévention de l'encéphalite à tiques (42)). Par ailleurs, le HCSP a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et par le Centre national de référence (CNR), qu'il n'y avait pas lieu de recommander cette vaccination pour les personnes résidant en France.

Une prévention primaire contre les piqûres de tiques peut aussi reposer sur l'utilisation de répulsifs cutanés.

Un répulsif est une substance naturelle ou de synthèse qui présente une propriété répulsive vis-à-vis des arthropodes hématophages. Repoussant le vecteur potentiel, elle limite le contact homme-vecteur. Vis-à-vis des arthropodes, on peut classer les substances répulsives en deux catégories : les extraits de plantes et les produits de synthèse. Mais alors que l'utilisation de ces substances répulsives est largement répandue pour lutter contre les moustiques, elle est encore peu développée contre les tiques (43). Les connaissances dans ce domaine se réfèrent donc aux nombreuses molécules utilisées contre les moustiques dans la lutte contre le paludisme. **Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de différents facteurs dont l'âge de la personne et les conditions dans lesquelles le produit sera utilisé. Pour tous les répulsifs, il convient d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les lésions cutanées étendues, et d'éviter l'utilisation en cas d'antécédents d'allergie cutanée. La fréquence d'application sera fonction de la concentration en principe actif et des conditions d'utilisation (transpiration, bain, chaleur, frottement). Les personnes susceptibles de développer des effets indésirables sont les nourrissons et les jeunes enfants (moins de 2 ans), les femmes enceintes et les personnes allergiques à un des composants du produit. Pour être actif, un répulsif doit être appliqué correctement et il doit contenir un pourcentage précis de principe actif pour être totalement efficace (Tableau 5).** Sa durée d'efficacité peut varier de façon conséquente en fonction du principe actif lui-même, mais également en fonction de l'activité du sujet (transpiration, baignade...).

Les répulsifs actuels sont des molécules à application externe (cutanée ou vestimentaire).

Les répulsifs de synthèse sont utilisés depuis de nombreuses années chez l'homme pour lutter contre les piqûres de moustiques. Le DEET (N,N,-Diethyl—m- toluamide) est le plus largement utilisé depuis 1946 et serait le plus efficace. Cependant, peu de données ont été publiées sur

l'efficacité de ce produit sur la capacité d'attachement de la tique. Les études de laboratoires montrent une efficacité de répulsion, à une concentration de 30%, de 80 à100% mais pour une durée de 2 à 5 heures (44-46). Il faut également noter qu'il altère certains tissus synthétiques (rayonne, spandex, vinyl...) et matières plastiques (lunettes, bracelet-montre). Les effets indésirables du DEET sont bien connus étant donné sa large utilisation dans un but de répulsion des moustiques. Bien que rares, les complications sévères sont neurologiques (encéphalopathies, crises comitiales), dose dépendantes et concernent surtout les enfants (47). Les autres effets indésirables sont des irritations cutanées également dose dépendantes. Deux molécules plus récentes, l'IR35/35 (N-acétyl-N-butyl-ß-alaninate d'éthyle) et le KBR 3023 ou picaridine (carboxylatede Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl ou 1-piperidine carboxylica-cid) pourraient être utilisées comme acaricides et seraient moins toxiques que le DEET. La picaridine est la molécule répulsive la plus utilisée dans les produits répulsifs en Europe. Elle a peu d'odeur, n'est pas grasse et n'abîme pas les plastiques (35, 36). L'IR3535 et le KBR3023 ont fait l'objet de recherches approfondies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (43, 48).

De plus en plus d'études ont pour objet l'évaluation de l'efficacité de répulsifs naturels pour lutter contre les tiques.

Le PMD (P-menthane-3,8-diol), extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*, semble efficace contre les tiques. (49) Son efficacité répulsive contre les tiques serait de 100%, 5 minutes après son application et de 85-91% après 48 heures (étude in vivo sur des oreilles de lapin) (50, 51). Les études réalisées dans des zones infestées par les tiques, montrent qu'un matériel recouvert d'huile contenant du PMD, a une activité répulsive de 74-85%. Cette protection serait durable plusieurs jours, même si la protection est réduite à 42-45% après 3 à 6 jours (51, 52). Une étude prospective en *crossover*, ayant testée du Citriodiol (cis-et-trans-p-methane-3,8-diol) sur des volontaires sains, travaillant dans des zones à risque, a montré un taux d'attachement médian de tiques par personne par semaine de 0,5 pour ceux ayant utilisé le répulsif contre 1,5 pour les contrôles (53). Le PMD est commercialisé en France sans limite d'âge mais peu d'études ont été faites sur sa toxicité potentielle.

D'autres produits d'origine naturelle sont à l'étude comme le 2-undecanone issu de la tomate (48), ou l'acide dodécanoïque, dérivé huileux issu de noix de coco ou de palme (54).

Les huiles essentielles sont peu ou pas recommandées car très volatiles, et leur effet répulsif est limité (20 minutes à 1 heure). Par ailleurs, certains composés de ces huiles essentielles sont des irritants (citral, farnesol, trans-2-hexenal) ou des carcinogènes (eugénol).

L'imprégnation vestimentaire pourrait être une alternative à l'utilisation de répulsifs cutanés.

La perméthrine est particulièrement utilisée. C'est plus un insecticide de contact qu'un répulsif. Le produit peut être appliqué en pulvérisations sur la face externe des vêtements ; il garde alors son effet pendant six semaines. Appliqué par immersion, l'effet répulsif persiste six mois et résiste au lavage et au repassage. Actuellement, certains fabricants proposent des vêtements pré-imprégnés dont l'efficacité est d'au moins 1 an. Initialement créés pour l'armée, ils sont également utilisés par les forestiers. L'efficacité de la perméthrine varie entre 70 et 100% (55-58). Cette différence s'explique par les différents types de vêtements utilisés, les différents critères de jugements (nombre de tique visible sur la peau et/ou les vêtements, nombre de tique ayant piqué), les différentes zones géographiques (naturelles ou expérimentales). Il existe un risque d'absorption transcutanée de la permethrine lors de ports de vêtements imprégnés de manière prolongée (risque maximal au bout d'une semaine). Même si les doses de permethrine absorbés sont minimes, le risque d'exposition au long cours n'est encore pas connu. (59) L'utilisation de bracelets répulsifs n'a pas fait l'objet d'études scientifiques sérieuses et n'est donc pas recommandées actuellement.

Afin que ces moyens de prévention soient mis en place, il est nécessaire d'informer la population sur le niveau de risque et les moyens de transmission de la borréliose de Lyme ainsi que

l'efficacité des moyens de prévention. Même si peu d'études contrôlées randomisées ont été réalisées, plusieurs études suggèrent l'efficacité des moyens d'information sur la prévention de piqûre de tique, avec une efficacité comparable que cela soit par des jeux-vidéos, des vidéo ou des brochures (60-64)

Tableau 5. Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes d'après Boulanger *et al*., 2015 (65) et le Haut Conseil de la Santé Pulbique, 2016 (37)

Substance active	Concentration	Inconvénients	Avantages	Modalités d'utilisation
DEET (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	20-50%	Huileux Altère les fibres synthétiques et les plastiques Irritant pour les yeux	Toxicologie bien connue Bon marché Spectre large	Concentration <30% pour enfants <12 ans et femmes enceintes (une concentration plus élevée peut être utilisée chez l'enfant entre 2 et 12 ans et les femmes enceintes si risque de maladie vectorielle important)
IR3535 (N-acétyl-N-butyl-B-alaninate d'éthyle)	20-35%		Non toxique Serait le plus efficace sur les tiques	Concentration <25% pour enfants <24 mois et femmes enceintes
KBR3023 (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1-carboxylate	20-25%	Pas aussi efficace sur les tiques	Large spectre N'altère pas les plastiques	Concentration <25% pour femmes enceintes Contre-indication chez les enfants de < 24 mois
PMDRBO (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-trimethylcy-clohexanemethanol	19-25%	Contient du citral (irritant cutané) Irritant pour les yeux		Contre-indication chez la femme enceinte
Perméthrine (pyréthrinoides)	0,5%	Plus insecticide que répulsif Application vestimentaire		Ne pas appliquer sur la peau

► **Avis et recommandations du groupe de travail**

Mesures de prévention des piqûres de tique à recommander lors d'une promenade en forêt, d'un séjour en zone boisée ou végétalisée (jardinage) ou d'une randonnée

Mesures simples

Il est recommandé de :

- porter des vêtements longs et clairs afin de mieux repérer les tiques ;
- glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, voire utiliser des guêtres ;
- porter des vêtements couvrants (protection de la tête et du cou, en particulier chez les enfants) et des chaussures fermées ;
- se munir d'un tire-tique.

Utilisation de répulsifs cutanés

Les produits utilisables sont le DEET, l'IR 3535, la picaridine et le citriodiol (se référer aux recommandations officielles des agences nationales ANSM et ANSES et à leurs mises à jour).

Imprégnation vestimentaire par des répulsifs dédiés

Cela constitue un complément à l'utilisation de répulsifs cutanés.
La perméthrine est notamment utilisée. Le produit peut être appliqué en pulvérisations sur la face externe des vêtements ; il garde alors son effet pendant 6 semaines.

Les répulsifs sont des produits potentiellement toxiques qu'il convient d'utiliser avec précaution. Il est recommandé de se conformer aux précautions d'usage indiquées sur la notice du produit.
Voir aussi : http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques

Il existe également des conseils pour l'aménagement des jardins et un éventuel traitement des animaux de compagnie afin de limiter la prolifération des tiques (pour en savoir plus : http://www.jouy.inra.fr/Toutes-les-actualites/Amenager-son-jardin).

Mesures à recommander au retour d'une promenade en forêt, d'un séjour en zone boisée ou végétalisée (jardinage) ou d'une randonnée

Il faut inspecter tout le corps en examinant tout particulièrement les localisations habituelles, c'est-à-dire les sites où la peau est la plus fine, tels que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril, les conduits auditifs et le cuir chevelu.

Il est préférable que l'examen soit réalisé le plus rapidement possible.
Cet examen doit être attentif car le stade du vecteur le plus souvent en cause est la nymphe qui ne mesure que 1 à 3 mm (cf. photos en annexe).
Il est recommandé de refaire cet examen le lendemain car la tique, gorgée de sang, sera mieux visible.

1.4 Prévention secondaire

La prévention secondaire de ces maladies consiste à éviter la borréliose de Lyme et les autres MVT après une piqûre.

Il existe plusieurs raisons qui incitent à conseiller l'inspection systématique de la peau après exposition au risque de piqûre:

- le caractère indolore de la piqûre en raison du relargage de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires par les glandes salivaires de la tique fait que la piqûre est le plus souvent méconnue (66)
- l'existence d'un risque accru de transmission de *B. burgdorferi* en cas d'attachement prolongé de la tique incite à une détection de la piqûre la plus rapide possible (67)
- la mesure est simple et peu coûteuse.

La recherche méticuleuse d'une piqûre de tique après une exposition est fondamentale. Au retour d'une randonnée, il faut inspecter tout le corps en examinant tout particulièrement les localisations habituelles, c'est-à-dire les sites à peau fine, tels que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril et le cuir chevelu. Cet examen doit être attentif car le stade du vecteur le plus souvent en cause est la nymphe qui ne mesure que 1 à 3 mm. En zone d'endémie, il peut être utile de réexaminer les mêmes zones le lendemain car la tique, gorgée de sang, sera mieux visible.

Le retrait de la tique doit être réalisé le plus rapidement possible car il existe une relation entre la durée d'attachement et le risque de transmission de *Bb sl* par la tique.

Dans les études américaines, le risque infectieux apparait faible pour des durées d'attachement inférieures à 72 heures. En fait, les données expérimentales et cliniques ont montré en Europe que ce délai est plus court avec un risque documenté dès la 8ème heure. Ce délai dépend du vecteur et de la bactérie car il a été démontré que la transmission de *B. afzelii* est plus rapide que *BB sensu stricto* (1).

Globalement le risque de transmission à l'homme en zone d'endémie est de 1 à 5 %, dépendant du taux d'infestation des tiques par *Bb sl.* (1, 68)

Le tableau 6 résume les principales études sur le taux d'infection après piqûre de tiques.

Le principal problème de ces études est dû à la faible fréquence de la maladie, et donc au manque de puissance, avec de faibles effectifs.

L'autre problème est le critère de jugement qui varie entre le taux de séroconversion et/ou l'apparition d'un érythème migrant.

Ces études ont tout de même des résultats homogènes avec un taux d'infection qui varie de 1 à 5 % pour l'apparition d'érythème migrant, allant jusqu'à 9 % si on additionne le taux d'érythème migrant et de séroconversion.

Le taux d'infestation de la tique semble être un facteur de risque de transmission de la maladie. La durée d'attachement de la tique est plus difficile à démontrer et ne semble pas être un facteur de risque dans les études. Ceci peut s'expliquer tout d'abord par de faibles effectifs, mais également par la difficulté à auto-apprécier la durée d'attachement de la tique par les patients.

Le risque de transmission est présent même si aucun pathogène n'est mis en évidence dans la tique après la piqûre. La première raison possible est la présence d'inhibiteur de PCR dans la tique rendant l'analyse difficile, et la deuxième hypothèse serait que la tique ait injectée la totalité de la bactérie lors de la piqûre.

► Les techniques d'extraction de la tique

Les techniques d'extraction de la tique sont assez homogènes dans les différentes recommandations (Cf. Tableau 7).

En France il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec un outil appelé tire-tique (1). Ce tire tique, commercialisé en pharmacie et sur internet, existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les adultes. Le retrait à l'aide d'un tire-tique se fait par traction perpendiculairement à la peau, en évitant d'arracher la tête de la tique. Il faut désinfecter le site de piqûre après cette manœuvre (et non pas avant au vu du risque théorique de régurgitation de la tique).

Peu d'études se sont intéressées à la comparaison des méthodes de retrait de la tique.

Les techniques chimiques étudiées peuvent être classées en 3 groupes :

- l'application de produits chimiques (essence, alcool à 70%, vernis à ongle) (69, 70) ;
- l'application de chaleur (70) ;
- l'injection ou l'administration de médicaments (antibiotiques ou anesthésiques) (71, 72).

La plupart des produits chimiques ont pour but de provoquer une détresse respiratoire chez la tique (70). Cependant, recouvrir la tique ne permet pas son étouffement car une tique ne respire environ que 3 à 15 fois/heure durant son repas.

Certaines tiques sont résistantes à la chaleur, ce qui explique l'échec de la technique d'application de chaleur (70). De plus, le risque de brûlure cutanée est non négligeable. Même si cela n'a jamais a été démontré formellement, plusieurs articles suggèrent que l'utilisation des techniques chimiques entrainerait une augmentation de la salivation et de la sécrétion intestinale de la tique secondaire à une contraction reflexe, entraînant un risque accru d'anaphylaxie et/ou de transmission de germes (69, 70, 73).

D'autres techniques, plus anecdotiques, ont été publiées sous forme de cas cliniques, tel que le nitrogène liquide ou plus simplement une pince chauffée. (74, 75)

La plupart des études suggèrent que la technique la plus efficace est la technique de retrait mécanique avec une pince ou un tire-tique (76-78). Ces techniques ont pour principe d'attraper la tique au niveau buccal, plutôt qu'au niveau du corps, et de la retirer en exerçant une légère traction-rotation.

Les premières études sur ce sujet ont surtout comparé les méthodes mécaniques (tire-tique, pince fine) et les méthodes chimiques concluant à une supériorité des techniques mécaniques notamment sur le retrait de la tique entière (70, 71, 78).

Les études plus récentes ont surtout comparé les différentes techniques mécaniques et concluent à une meilleure efficacité de retrait par une pince fine ou tire-tique. (72, 76, 77)

L'étude la plus récente est d'origine turque, parue en 2016, et a comparé 4 techniques différentes de retrait de tique :

- avec une pincette en prenant la tête de la tique et en tirant sans tourner la pince ;
- un kit commercial utilisant une méthode de refroidissement ;
- un kit commercial utilisant la technique du lasso ;
- un kit commercial à l'aide d'une carte.

Les 3 kits ne sont pas disponibles en France.

Dans cette étude, 160 patients ont été randomisés dans les 4 groupes. La technique la plus efficace pour retirer la tique entière de manière significative était la pince fine, avec un taux de réussite de 82,5% ($p<0,001$) (79).

► Les autotests de la maladie de Lyme vendus en pharmacie

L'Académie de pharmacie et la Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires recommandent, dans leurs rapports respectifs parus en 2017, de ne pas utilsier les autotests (recherche d'anticorps anti-Borrelia) de la maladie de Lyme vendus en pharmacie (80, 81).

L'Académie de pharmacie (80) relève dans son rapport « Autotests. TROD. Rôle du pharmacien d'officine » qu'il n'existe pas d'étude de fiabilité de ces tests à ce jour (extraits) :

« La maladie de Lyme comporte des symptômes cliniques polymorphes et la confrontation des données cliniques et biologiques peut ne pas s'avérer cohérente, avec un risque élevé de résultats faussement négatifs ou faussement positifs. Les réactifs de sérologie pour la maladie de Lyme posent des problèmes liés aux critères d'évaluation qui ont été utilisés lors de leur développement,

à l'hétérogénéité de leurs performances, à la qualité et à la transparence des informations fournies dans les notices, ainsi qu'au manque de comparaisons inter-réactifs réalisées par des experts indépendants. »

L'Académie de pharmacie ne considère « pas comme favorable la balance bénéfice/risque de l'accès de tout usager à un autotest isolé de détection des anticorps sanguins IgM anti-Borrelia, compte tenu du risque majeur d'interprétation inadéquate. En présence d'un patient alléguant des symptômes compatibles avec une maladie de Lyme, le rôle du pharmacien doit être de le sensibiliser à l'importance d'un diagnostic clinicobiologique précoce et de l'orienter vers un médecin, lequel prescrira sûrement des EBM. Le biologiste médical contribuera au diagnostic de la maladie de Lyme par le choix des tests biologiques appropriés et leur interprétation contextualisée. »

Le « Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique » de la Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaire (81) relève que ces tests sont « inutiles voire dangereux » (extraits) :

« Ces industriels ont par ailleurs profité d'une mauvaise information du public pour les présenter comme des tests fiables, sans études scientifiques valables de comparaison avec les techniques de référence. Ils ne disposent que d'un marquage CE, pour la majorité de classe I qui est une auto-certification ou procédure déclarative sans contrôle par un organisme indépendant. C'est un niveau de contrôle et de qualité très inférieur à celui des automates analyseurs de laboratoires de biologie médicale, accrédités selon la norme ISO 15189 et contrôlés quotidiennement. La sensibilité et la spécificité des auto-tests n'ont donc jamais été réalisées de manière fiable et indépendante, alors que c'est précisément là que réside leur faiblesse. La mention de ces valeurs ne fait pas partie de la norme 98/79/CE. […] Prenons l'exemple de la maladie de Lyme : cette pathologie est particulièrement délicate à détecter et les conséquences d'une erreur de diagnostic peut-être dramatique. Ces auto-tests, dont personne ne connaît la teneur ni les cibles antigéniques, sont moins performants que les tests ELISA de 4ème génération. Leur mise à disposition auprès de la population, à l'heure où il existe une polémique nationale de santé publique sur cette pathologie et son dépistage, est catastrophique ! »

Tableau 6. Principales études récentes sur le taux d'infection après piqûre de tiques

Auteurs année, Pays Niveau de preuve	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif principal et secondaire	Résultats et commentaire
Hofhuis *et al.* , 2015, Pays Bas (32)	Etude transversale rétrospective	8850 médecins généralistes	Questionnaire	- Incidence de piqûre de tique en 2009 en consultation de médecine générale, - Comparaison de l'incidence en population générale entre 1995/1996 et 2006/2007	Consultation en médecine générale : - Taux de réponse des médecins : 51% - Incidence de piqûre de tique : 564/100 000 habitants - Incidence de diagnostic d'érythème migrant : 134/100 000 habitants Population générale : - Incidence en 1996 piqûre de tique : 4099/100 000 habitants - Incidence en 2006 piqûre de tique : 7198/100 000 habitants Ratio d'érythème migrant par piqûre en population générale : 1% en 1996 1,8% en 2007
Hofhuis *et al.*, 2013, Pays Bas (82)	Etude prospective	- 307 médecins généralistes sur 2000 médecins éligibles - 644 patients inclus - 327 mordues par une tique et - 283 avec un EM	Suivi à 3 mois des patients ayant été piqués par une tique	Facteurs de risque d'apparition d'un érythème migrant après piqûre de tique	- Taux d'érythème migrant dans les 3 mois 2,6% - Taux d'EM **ou** de séroconversion : 5,1% - Taux d'EM si tique infectée : 4,4% - Taux d'EM ou séroconversion si tique infectée : 9% - Temps d'attachement et l'engorgement de la tique non significatif pour le risque de développer un EM
Nahimana *et al.*, 2004, Suisse (83)	Etude prospective	1272 patients consultant pour piqûre de tique ou symptômes de borréliose de Lyme. Critères d'inclusion : Tique présente dans la peau ou piqûre récente. 376 patients inclus	Questionnaire au patient et au médecin à M0 et M2 et sérologie à M0 et M2	Facteurs de risque de développer un EM après piqûre	Tiques infectées : 10% Séroconversion : 4,5% Temps d'attachement (> ou< 24 h) et le stade de la tique (nymphe ou adulte) non significatif pour le risque de développer la maladie Mais effectif faible+++

Tableau 6. Principales études récentes sur le taux d'infection après piqûre de tiques

Auteurs année, Pays Niveau de preuve	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif principal et secondaire	Résultats et commentaire
Huegli *et al.*, 2011, Suisse (84)	Etude prospective	474 participants, 255 patients groupe asymptomatique (178 tiques) 14 groupe symptomatique (8 tiques)	Patients ayant une piqûre de tique 2 groupes : symptomatiques ou non Questionnaire + analyse du tique + sérologie à M0 et au moins M4	Risque de développer un EM après piqûre de tique infectée par *Borrelia*	Séroconversion : 9/255 (3,5%) dans le groupe asymptomatique 3/14 (21,4%) dans groupe symptomatique Taux d'érythème migrant : 5,2% Si tique infectée, risque d'EM : 6,6% Si tique non infectée risque d'EM : 3,2% Parmi les patients avec EM, la durée d'attachement varie de 0 à >100h
Fryland *et al.*, 2011, Suede (85)	Etude prospective	397 tiques prélevées sur 394 patients 341 patients ont complété le suivi	Patients ayant été piqués par une tique, et tique analysable Questionnaire + analyse tique + sérologie M0 et M3	Risque de développer une borréliose de Lyme après piqûre de tique infectée : Risque de séroconversion chez les patients asymptomatiques selon infection de la tique	- Seulement 1 seul EM - Tiques infectées : 19% - 91/341 : symptômes aspécifiques (fatigue, myalgie, arthralgie…) - Séroconversion : 4/64 si tiques infectées : 6,25%, (seulement un patient symptomatique) 7/277 si tiques non infectées : 2,5% - Durée d'attachement de la tique <12h pour trois quarts des patients
Wilhelmsson *et al.*, Suede, 2016 (86)	Etude prospective	1896 patients	Patients mordues avec tiques récupérées	Risque de développer une borréliose de Lyme après piqûre de tique	Diagnostic clinique de borréliose de Lyme (n=33) : EM (n=28), atteinte neurologique de borréliose de Lyme (n=2), lymphocytome (n=1), symptômes non spécifiques (n=2) 17/428 (3,9%) si piqué par tiques infectées 16/1118 (1,4%) si piqué par tiques non infectées 4/33 infections avec une durée d'attachement du tique <24h

Tableau 7. Synthèse des recommandations sur les différentes techniques d'extraction des tiques

Recommandation	Prise en charge de la tique sur la peau	Niveaux de preuve
ANAES/SPILF France 2006 (1)	- Rechercher les tiques par un examen minutieux après exposition - En présence de tique, retrait rapide par une technique mécanique (pince fine ou tire-tique) - Il est déconseillé d'utiliser des substances « chimiques » : risque de régurgitation et de transmission majorée - Après retrait de la tique : désinfection	C B C
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	- Examen minutieux de la peau après exposition - Retrait de la tique dès que possible - Améliorer la formation des médecins sur la maladie - Surveillance clinique des personnes piquées pendant 30 jours	B3
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	- Retrait rapide de la tique avec une pince fine ou un tire-tique en maintenant la tique le plus proche de la peau, et en tirant doucement vers le haut, en essayant de ne pas écraser la tête - Le risque d'infection n'est pas augmenté si une partie de la tique est laissée sur la peau - Désinfection cutanée après retrait de la tique	Na
British Infection Association *GB* 2011 (89)	- La plupart des tiques ne transmettent pas de germe, et les tiques infectées ne transmettent pas de spirochètes durant les premières heures de piqûre - Retrait de la tique en utilisant une pince fine et en tirant doucement - Les substances chimiques tel que alcool, pétrole, huiles volatiles, cigarette allumé ne doivent pas être utilisé, risque de dommage cutanée - Désinfection du site de piqûre pour éviter les infections à pyogènes - Surveillance 4 à 6 semaines après la piqûre, de l'apparition d'un érythème migrant ou autres symptômes. - Informer le patient qu'un érythème migrant peut apparaitre à un autre endroit où la piqûre de tique serait passée inaperçu	Na
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis (90) 2014.	Non précisé	Na

Tableau 7. Synthèse des recommandations sur les différentes techniques d'extraction des tiques

Recommandation	Prise en charge de la tique sur la peau	Niveaux de preuve
ESCMID, Tick tests for the detection of *Borrelia* are not recommended by the ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis 2013 (68)	- Si une tique est découverte sur la peau, il faut la retirer immédiatement - Prendre la tique avec une pince, le plus proche possible de la peau, et la retirer - Désinfection du site de piqûre, et noter la date de la piqûre - Si apparition d'un érythème migrant autour de la piqûre quelques jours à semaine après la piqûre et/ou maux de tête, douleurs musculaires, et fièvre, il faut consulter un médecin	Na

► Les traitements post piqûre recommandés

Voir tableaux 8 et 9 : synthèse des recommandations sur les traitements précoces recommandés en post-piqûre et synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre.

Depuis la conférence de consensus de 2006 (1), peu d'études ont été réalisées sur le traitement post piqûre.

Une méta analyse parue en 2011 a été réalisée avec les 4 études randomisées contre placebo disponibles. Les résultats seraient en faveur d'un traitement antibiotique post exposition avec un OR à 0,084. Cependant les 4 études incluses sont hétérogènes avec des molécules, durées et suivis différents. Il est donc difficile d'en tirer une conclusion.

La seule étude de bonne qualité positive a comparé la doxycycline en monodose contre placebo aux Etats-Unis. Cette étude est difficilement transposable en Europe étant donné l'écologie différente, et surtout la zone de forte endémie dans laquelle l'étude a été réalisée.

Une seule étude randomisée contre placebo a été réalisée en Europe, comparant l'administration d'Azithromycine en gel local contre placebo. Le critère de jugement principal était l'échec de traitement à 8 semaines défini par l'apparition d'un érythème migrant au site de piqûre, et/ou une séroconversion en intention de traiter. La méthodologie de l'étude trop restrictive (notamment en prenant en compte les séroconversions asymptomatiques) n'a pas permis de montrer de différence en raison d'un arrêt précoce de l'étude lors de l'analyse intermédiaire (échec 11/505 dans le groupe azithormycine versus 11/490 dans le groupe placebo).

► Avis et recommandations du groupe de travail

Mesures à recommander après piqûre d'une tique

Retrait de la tique

Le retrait d'une tique doit être réalisé le plus rapidement possible.

Il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec un tire-tique, par rotation-traction de façon perpendiculaire à la peau, en évitant d'arracher la tête de la tique.

Ce tire-tique, commercialisé en particulier en pharmacie, existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les adultes.

Il faut désinfecter le site de piqûre après le retrait (et non pas avant car il existe un risque théorique de régurgitation de la tique).

Surveillance

Il est recommandé d'informer le patient et son entourage des signes à surveiller.

En plus d'une évolution du point de piqûre (érythème migrant dans la borréliose de Lyme, tache noire dans d'autres MVT, etc.), les signes cliniques à surveiller dans les semaines qui suivent une piqûre de tique sont notamment :

- signes généraux : douleurs, fièvre, fatigue inexpliquée ;
- signes focaux : atteinte dermatologique (érythème migrant ailleurs qu'au site de piqûre), articulaire, neurologique, etc. (voir ci-après).

De même, il est important de rechercher une exposition aux tiques en présence de ces symptômes.

Il est recommandé de noter dans le dossier médical du patient (et dans le carnet de santé des enfants) la notion de piqûre de tique (date, localisation anatomique), de prendre des photos (et de demander au patient de le faire pour documenter l'évolution), de noter la localisation géographique.

On peut recommander au patient de signaler la piqûre *via* l'application Signalement Tique ! (voir ci-dessous).

Il est recommandé d'informer le patient de ne pas utiliser les autotests sur la maladie de Lyme disponibles en vente libre.

Conduite à tenir en cas de piqûre

L'abstention thérapeutique avec une surveillance rapprochée est recommandée à la condition expresse de l'absence d'érythème migrant ou d'autres symptômes liés à des MVT.

- Aucun risque infectieux supplémentaire n'a été démontré chez la femme enceinte.
- Aucun risque infectieux supplémentaire n'a été démontré chez l'enfant de moins de 8 ans.
- Chez le patient immunodéprimé, il existe un risque accru d'autres MVT.

Il n'y a pas de recommandation spécifique dans ces trois cas particuliers, mais un avis spécialisé peut être demandé auprès d'un infectiologue, d'un gynécologue-obstétricien ou d'un pédiatre.

En savoir plus

- *European Centre for Disease Prevention and Control*. Borrélioses : https://ecdc.europa.eu/en/borreliosis
- Institut national de la recherche agronomique : www.inra.fr ; http://ephytia.inra.fr; www.jouy.inra.fr
- Santé publique France : www.santepubliquefrance.fr
- application Signalement Tique ! : http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement_TIQUE
- rapport de l'Académie nationale de pharmacie de décembre 2017 sur les autotests : http://www.acadpharm.org/avis_propositions/rapports.php

Tableau 8. Synthèse des recommandations sur les traitements précoces recommandés en post-piqûre

Recommandation	Prise en charge post piqûre	Antibiotique recommandée	Niveaux de preuve
ANAES/SPILF France 2006 (1)	- L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée - En zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas (piqûres multiples, long délai d'attachement, fort taux d'infestation connu) - Chez la femme enceinte : pas de recommandations spécifiques - Chez l'enfant de moins de 8 ans : risque de transmission théorique accru - Chez l'immunodéprimé : risque de transmission théorique accru	Doxycycline 200 mg en prise unique Ou Amoxicilline 3g/j pendant 10 à 14 jours Amoxcilline (3g/j) pendant 10j Amoxicilline (50 mg/kg/j) pendant 10 jours Doxycycline monodose 200 mg ou amoxicilline (3g/j) pendant 10 à 21 jours	B A B C C C
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	- L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée - Traitement possible si : ° La tique est du genre *I.scapularis,* attachement >36h, et un engorgement important ° La prophylaxie peut être débutée dans les 72 heures après le retrait de la tique ° L'écologie locale est en faveur d'un taux d'infestation de la tique à *B. burgdorferi* >20% ° La doxycyline n'est pas contre indiquée - Il n'est pas recommandé d'analyser la tique après extraction sauf dans le cadre de recherche	Doxycycline 200 mg en prise unique Pas d'indication à un traitement par Amoxicilline si contre-indication (Manque de données)	E3 B1 D3 D2
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	Pas de recommandation		Na
British Infection Association *GB* 2011 (89)	- Non recommandé sauf si immunodépression - Possibilité de transmission de la maladie (*B.azelii*) en moins de 24h après piqûre de tique : délai pour débuter une antibiothérapie faible	Doxycyline monodose 200 mg (enfant >12 ans 4mg/kg)	Na

Tableau 8. Synthèse des recommandations sur les traitements précoces recommandés en post-piqûre

Recommandation	Prise en charge post piqûre	Antibiotique recommandée	Niveaux de preuve
	- En Grande-Bretagne, 50% des tiques sont infectées par *B.valaisiana,* qui n'est pas pathogène. - Plus de risque que de bénéfice à un traitement post exposition		
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis (90) 2014.	- Non recommandé - Les médecins devraient proposer une antibioprophylaxie si piqûre par tiques de type *Ixodes*, engorgement important, zone avec taux d'infection des tiques importants - Education du patient sur le risque d'infection à Clostridium difficile	Doxycycline 100-200 mg 2/j pendant 20 jours	Niveau de preuve très faible Niveau de preuve très faible Niveau de preuve très faible

Tableau 9. Synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Nadelman 2001 (91)	Etude randomisée contre placebo - Piqûre par *I.scapularis* - Durée d'attachement du tique <72h - Age> 12ans - Zone de forte endémie aux Etats Unis (New York)	482 patients 235 dans le groupe Doxycycline et 247 dans le groupe placebo	Doxycycline 200 mg monodose	Objectifs : Efficacité du traitement antibiotique en préventif 1. Apparition d'un érythème migrant au site de la piqûre 2. Séroconversion	- 1/235 (0,4%) patient dans le groupe doxycycline contre 8/247 (3,2%) dans le groupe placebo (p<0,04) - Séroconversion asymptomatique 5 (2,1%) contre 4 (1,6%) p=0,75 Limites de l'étude : - Zone de forte endémie, - Il faut traiter 40 patients pour éviter une infection - 30% des patients ont eu des effets secondaires : nausée, rash, allergie - Piqûre par *I. scapularis*
Schwameis, 2016 (92)	Etude randomisé, en double aveugle contre placebo multicentrique (Allemagne et Autriche) - Adulte entre 18-79 ans - Piqûre de tique <72h avec tique encore attachée ou collectée	1371 patients 685 dans le groupe Azithromycine et 686 dans le groupe placebo	Azithromycine en application locale 10% 2 fois par jour pendant 3 jours à l'endroit de la piqûre	Objectif : Efficacité du traitement antibiotique en préventif 1. Echec du traitement à 8 semaines avec apparition d'un erythème migrant et/ou seroconversion 2. Tolérance du traitement Analyse en sous groupe avec apparition d'EM seulement défini comme échec et tique infectée par Bbsl	Etude arrêtée lors de l'analyse intermédiaire pour futilité (séroconversion non fiable, diagnostic d'EM mal défini) 11/505 (2%) en analyse en ITT dans le groupe azithromycine contre 11/490 (2%) dans le groupe placebo (p=0,47) Effets secondaires semblables dans les 2 groupes Limites : - Exclusion des patients ayant une sérologie positive au début de l'étude - Analyse en sous-groupe semble en faveur du

Tableau 9. Synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
					traitement par Azithromycine (EM : 0 vs 7 à J30)
Warshafsky 2010 (93)	Revue systématique et méta-analyse Etudes américaines, avec piqûre par *I.scapularis*	4 essais cliniques inclus Au total 1145 patients inclus 1082 patients analyzable, 543 dans le groupe prophylaxie et 539 dans le groupe placebo	Type d'antibiotique et la durée varie en fonction des études - Penicilline 1g/j 10 jours - Amoxicilline 750 mg/j 10 jours - Penicilline ou tetracycline 1g/j 10 jours - Doxycycline 200 mg/j monodose	1. Apparition d'un erythème migrant ou symptômes extra cutanée Suivi de 1,5 mois à 36 mois selon l'étude	OR 0,084 (0,0020-0,57) p=0,0037 Limites : - Etudes hétérogènes avec type d'antibiotique, durée et suivi différent

2. Phase primaire et formes disséminées précoces de la Borréliose de Lyme

2.1 L'érythème migrant (EM) : la phase primaire localisée

L'érythème migrant (EM) a été décrit pour la première fois en 1909 Par Afzelius. Cette lésion définit la phase précoce localisée de la maladie. L'érythème migrant n'est pas systématique puisqu'il est retrouvé dans 40 à 77% des cas selon les études européennes (94-96), chez les patients atteints de borréliose de Lyme. De plus, la lésion n'est pas spécifique d'une espèce de *Borrelia* en particulier. Il semblerait cependant selon des études comparatives assez anciennes, qu'il existe des caractéristiques différentes de l'érythème migrant en Europe et aux Etats-Unis. Les principales différences retrouvées étaient une prédominance féminine, un âge médian des patients plus élevé, une durée plus longue de l'érythème migrant (5 à 6 semaines), des signes généraux dans seulement 50% des cas, et moins d'érythème migrant de localisations multiples et de manifestations tardives associés en Europe (97, 98).
A l'interrogatoire, les patients présentant un érythème migrant ne rapportent pas obligatoirement une piqûre de tique, la proportion de patients se rappelant avoir été piqués varie de 24 à 79% selon les différentes études (82, 96, 98-102).

2.1.1 Description clinique

Se reporter au tableau 10 pour le résumé des recommandations et des études sur les signes cliniques d'érythème migrant.

La forme classique de l'érythème migrant est une lésion erythémateuse de forme ronde à ovalaire, survenant autour du site de la piqûre de tique après une durée d'incubation allant de 3 à 30 jours. Il est évoqué de façon plus rare des durées extrêmes d'incubation de 180 jours.

Les recommandations IDSA 2006 ont retenu comme critère diagnostique le fait que la lésion mesure plus de 5 cm de diamètre. Ce critère est repris par les recommandations de la Société de Dermatologie Allemande et par la SPILF. Cependant, ce critère est discuté dans les recommandations Suisses et par la revue de Lipsker et al. de 2007 (94), sur l'argument qu'une lésion d'érythème migrant débutante peut-être de plus petite taille et que ce critère pourrait entraîner des erreurs diagnostiques.

En effet, le critère clinique semblant le plus spécifique est celui de l'extension progressive centrifuge de la lésion, sur plusieurs semaines, pouvant atteindre parfois plus de 30 cm de diamètre (1, 31). Il est à noter que les réactions cutanées érythémateuses survenant immédiatement après la piqûre ou dans les 24 heures suivant celle-ci et qui régressent en quelques jours ne sont pas compatibles avec le diagnostic d'érythème migrant. L'extension centrifuge s'accompagne le plus souvent d'un éclaircissement central de la lésion, donnant un aspect annulaire typique, mais qui n'est cependant pas systématique. L'érythème migrant est une lésion indolore et non prurigineuse.

Des formes cliniques atypiques d'érythème migrant sont décrites dans l'ensemble des études, avec des lésions de forme triangulaires ou linéaires au niveau des plis. Des lésions prurigineuses ou s'accompagnant de dysesthésies ont également été décrites (1). Des cas d'érythème migrant bulleux, vésiculeux, nécrotiques ou purpuriques ont été rapportés (103, 104). Un aspect violacé, un pourtour infiltré ou pseudo eryspéloïde ont également été décrits (31).

Dans toutes les études de cohorte prospective et rétrospectives on trouve une proportion de patients présentant un érythème migrant à localisations multiples. Ceci est considéré comme un signe de dissémination précoce de la maladie. Chez l'enfant notamment, une étude a montré que la présence d'érythème migrant à localisations multiples était associée à un pléiocytose du LCS dans 26% des cas, et 11% de ces enfants avaient une méningite symptomatique cliniquement

(105). Ce résultat suggère un risque plus élevé de dissémination neurologique chez les enfants présentant un érythème migrant à localisations multiples. Le taux de patients présentant un érythème migrant à localisations multiples semble plus fréquent aux Etats-Unis avec une prévalence autour de 5-6% versus 3-4% en Europe.

On trouve également dans la plupart des cohortes, un certain nombre de patients présentant des signes systémiques associés à l'érythème migrant, tels que fièvre, frissons, céphalées, arthromyalgies, adénopathies isolées. La prévalence de ces signes associés est extrêmement variable en fonction des études, allant de 5 à 35% et semble plus rare dans les études Européennes.

Sans traitement, l'érythème migrant disparaît spontanément, après une durée de plusieurs mois. Avec un traitement adapté, la durée moyenne des signes est de 1 mois. Une étude prospective française sur 56 patients, montrait que l'érythème migrant avait disparu pour 90% des patients à 6 semaines après un traitement adapté (106).

2.1.2 Stratégie diagnostique au stade d'érythème migrant

Se reporter au tableau 11 pour le résumé des études diagnostiques d'érythème migrant.

Au stade d'érythème migrant, la sensibilité des différentes techniques sérologiques n'est pas satisfaisante, du fait d'une fenêtre sérologique avec un risque important de faux négatifs. C'est pour cette raison que l'ensemble des recommandations nationales récentes en Europe et aux Etats-Unis insistent sur le fait que le diagnostic est clinique à ce stade de la maladie. Les recommandations Suisses citent une sérologie positive dans seulement 50% des cas au moment de l'érythème migrant. La SPILF, l'IDSA, la *German Dermatolgy Society* et la *British Infection Association* ne recommandent pas non plus la réalisation de sérologie à ce stade de la maladie. En cas de doute diagnostique, selon les dernières recommandations de l'IDSA, il est possible d'effectuer une sérologie au moins 4 à 6 semaines après le début de l'érythème migrant ce qui augmente la sensibilité de celle-ci.

En analysant la littérature, on constate en effet qu'au stade d'érythème migrant la sérologie est positive dans 30 à 40% des cas à la phase aigue en fonction des études et des techniques de sérologie utilisées. Cette proportion augmente aux alentours de 60% si on répète la sérologie 4 à 6 semaines après le début des signes.

Les techniques de diagnostic direct par PCR et par culture ont également été évaluées sur des biopsies cutanées d'érythème migrant, et sur le sang de patients présentant un érythème migrant. La meilleure sensibilité est obtenue sur la biopsie cutanée, que ce soit pour la culture ou la PCR. Néanmoins, pour la culture et la PCR la sensibilité est très variable en fonction des études, en raison de la diversité des méthodes de culture (milieux de culture différents) et des PCR utilisées (NestedPCR, qPCR.. etc). Ainsi on observe de 24% à 86% de biopsies cutanées positives en culture sur érythème migrant sur 13 différentes études. De la même façon, la PCR est positive dans 18 à 77% des cas sur biopsie cutanée. Lorsqu'une biopsie cutanée est effectuée, il est recommandé de la réaliser en périphérie de la lésion d'érythème migrant.

La phase d'érythème migrant est une phase localisée de l'infection, ce qui explique probablement le fait que la culture et la PCR sur sang semblent être rarement positives à ce stade. Cinq études rétrospectives impliquant de petits effectifs, ont montré des performances très variables de la PCR sur les urines au stade d'érythème migrant, et ces données semblent insuffisantes à ce jour pour recommander cette technique diagnostique.

Tableau 10. Signes cliniques d'érythème migrant

Type d'étude	Auteur, lieu, date	Durée incubation	Durée des signes	Erythème migrant à localisations multiples	Signes associés
Recommandations	SPILF 2006 France (1)	Moy: 7-14j, extrêmes: 1-180j	quelques mois	3-4% en Europe	Arthromyalgies (9-13%) Céphalées
	IDSA 2006 Etats-Unis (87)	3-30j	X	Oui, origine hématogène	X
	Deutsche Borréliose-Gesellschaft e. V., 2008, Allemagne (107)	jusqu'à 8 ans,50% des cas	X	X	< 6 mois d'évolution : Lymphocytome dans l'EM pour *Borrelia afzelli*, arthromyalgies migratrices, céphalées, radiculalgies, paralysies faciales, troubles de la sensibilité, troubles du rythme cardiaque, symptômes oculaires.
	Brittish infection Association, 2011, Grande-Bretagne (89)	Quelques jours à 1 mois	Quelques semaines à quelques mois	Oui hématogène, plus petits que EM initial	EM dans 90% des cas, parfois syndrome pseudo grippal, myalgies, arthralgies
	ILADS 2014, Etats-Unis (90)	X	X	X	X
	Swiss Society of Infectious Diseases 2016 Suisse (108)	3 à 32 j- moy 7 à 10j	Quelques semaines à quelques mois	plus rare en Europe, ovalaire, triangulaire ou linéaire	Syndrome pseudo grippal, plus rare en Europe, 10 à 30% des cas, méningisme, athromyalgies, fièvre
	German Dermatology Society, 2017, Allemagne (31)	3 à 30j	X	Hématogène, dit phase précoce disséminée	Syndrome pseudo grippal: fébricule, arthralgies, myalgies céphalées, ADP
Revues de la littérature	Lipsker *et al*. 2007 France (94)	quelques jours à plusieurs semaines	Vitesse d'extension variable	Rare en Europe < 3%	
	Boyé *et al*. 2007 France (95)	1 à 180 jours, 14 jours en moyenne	plusieurs mois si non traitée, 1 à 35 jours is traitée	Oui	Signes généraux non spécifiques: asthénie fièvre, cervicalgies, céphalées, arthralgies myalgies, dissémination limitée dans le temps.
Etudes prospectives	Kuiper *et al*. 1994, Pays-Bas (99)	moyenne 16 jours	2 mois	Non	
	Bergland *et*	X	X	2%	None

Tableau 10. Signes cliniques d'érythème migrant

Type d'étude	Auteur, lieu, date	Durée incubation	Durée des signes	Erythème migrant à localisations multiples	Signes associés
	al.1995 Suède 1139 patients avec EM (96)				
	Strle *et al*. 1996 Etats-Unis 231 patients (109)	24 jours en moyenne	34 jours en moyenne		5% fièvre, 10% ADP locales
	Strle *et al.* 1999 Etats-Unis 119/85, Slovénie (110)	17 jours	X	7%/3%	6%
	Lipsker *et al.* 2002 France, 56 patients (106)	17 jours (1 à 60)	Pour 90% des patients disparition à 6 semaines	3%%	30% avec fièvre athromyalgies
	Strle *et al.* 2002, prospective 2002/1993 (111)	14 jours en moyenne	8 jours avant consultation	6,7%%	35%
Etudes rétrospectives	Eriksson *et al* 2013, Finlande (102)	X	X	proportion 46% (2 ou 3)	
	Asbrink *et al.* Suède 1985, 161 patients (98)	21 jours	34% <21 jours 33% > 60 jours	6%	signes systémiques entre 23 et 51% en fonction de durée évolution
	Smith *et al*. 2002 Etats-Unis (112)	X	X	X	Fièvre arthromyalgies, 6% des cas
Cas cliniques / séries de cas	Schutzer *et al.* 2013 (104)				EM atypiques positifs en PCR, nécrotiques purpuriques etc….
	Paul *et al*. 2016 (103)				EM vésiculo bulleux, hémorragque purpurique

Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées (érythème migrant : EM)

Type d'étude	Référence	PCR/culture sur biopsie cutanée ou sang	PCR sur urines dans EM	Sérologie
Etudes prospectives	Goodman *et al.* 1995 (113)	76 patients avec EM, 4 positifs en culture sang (5%), 14 positifs en PCR sur sang (18%)	X*	X
	Kuiper *et al.* 1994 Pays Bas (99)	62 biopsies d'EM, culture positive à 84%	X	X
	Schimdt *et al.*1996 (114)	PCR nichée, étude prospective sur 26 patients, sans contrôles:	91% de positifs sur les urines	X
	Picken *et al* 1997(115)	etude prospective sur 2 ans: 758 EM: 24 à 38% de pos en culture, 25% en PCR	X	X
	Hofhuis *et al*. 2013 Pays-Bas (82)	X	X	256 EM avec suivi séro: 63% de nég en séro
Etudes rétrospectives	Berger *et al*. 1992 (116)	Patients traités par doxy (13) zero avec culture positive au site de l'EM.	X	X
	Berger *et al.* 1992 (117)	Culture pos sur biopsie chez 18 de 21 patients avec EM (86%) non traités.	X	X
	Schutzer *et al* 2013 (104)	PCR positive dans 10 cas sur 14 d'EM atypique, sans aspect annulaire	X	X
	Ruzic-Sabljic *et al.* 2013 (118)	235 biopsies cutanées, 43% avec MKP et 25% avec BSKH	X	X
	Strle *et al.* 1995 (100)	Site d'une lésion antérieure d'EM biopsiée chez 48 patients (39 sympto 9 asympto) Culture positive chez 3 patients symptomatiques	X	X
	Mercier *et al* 1997 (119)	X	PCR sur urines positives pour 12 patients avec EM. Pas de contrôles	X
	Aberer *et al.* 2007 (120)	X	PCR sur urines de 70 patients avec EM et 20 avec acrodermatite atrophiante pas de contrôles, 79 vs 63% de pos	X

Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées (érythème migrant : EM)

Type d'étude	Référence	PCR/culture sur biopsie cutanée ou sang	PCR sur urines dans EM	Sérologie
	Robertson *et al*. 1999 May (121)	9 biopsies cutanées, 5 positifs en culture (56%)	X	X
	Nowakowski *et al.* 2001 étude comparative (122)	PCR sur biopsie cutanée (80%), culture peau (51%), hémoc 44%	X	60% à distance, 40% en phase aigue
	Rijpkema *et al.* 1996 (123)	20 EM: 15 positifs en PCR	X	X
	Schwartz *et al*. 1992 (124)	44 patients avec EM (dont 9 sous ATB) 37% positif en culture, 59% en PCR	X	X
	Lebech *et al*. 2000 (125)	71% de biopsie cut pos sur EM en PCR, 29% de pos en culture	13% de pos sur urines dans EM	41% de positifs en sérologie
	Liveris *et al*. 2012 (126)	66 patients avec EM, biopsies cutanées:	X	X
	O'Rourke *et al*. 2013(127)	121 EM, 77,7 %PCR pos, 55ù cultures pos	X	X
	Breitschneider *et al*. 1998 (128)	31 patients EM, pas de conrôles: PCR pos sur biopsie 88%	27% de PCR positives	Positives dans 74% des EM
	Moter *et al* 1994 (129)	Nested PCR 10EM 80% de positifs	X	Positives dans 50% des EM
	Cerar *et al* 2008 (130)	150 EM culture pos à 49%, 2 PCR, nichée 71% et autre 24%	X	X
	Jahfari *et al*. 2016 (131)	2 PCR pos sur sang sur 626 pers avec orsure tique ou EM.	X	X
	Moniuszko *et al*. 2015 (132)	93 patients avec EM, biopsie cutané et sang: 48% de pos sur biopsies cut, 2% dans le sang, 70% des pos avaient été piqué 14 jours avant,	X	35% pos en IgM 30% pos en IgG
	Eshoo *et al* 2012 (133)	21 patients avec EM, 62% pos en PCR sur sang avec technique de préamplification	X	X
	Liveris *et al* 2012 (126)	64 patients avec EM, 45% avaient PCR pos par Nested ou qPCR dans le sang	X	X
	Stupica *et al* 2015 (134)	121 EM, 77,7 %PCR pos, 55ù cultures pos	X	X
	Strle *et al.*1996 (109)	X	X	<50% de sérologie pos
	Lipsker *et al.*2002	X	X	35% de

Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées (érythème migrant : EM)

Type d'étude	Référence	PCR/culture sur biopsie cutanée ou sang	PCR sur urines dans EM	Sérologie
	(106)			sérologie positives
	Smith *et al*. 2002 Etats-Unis (112)	118 Patiente avec EM et PCR ou culture+,	X	En phase aigue 27% IgM 4% IgG. 65% de positifs en sérologie 2 à 4 semaines après début de l'EM
	Branda *et al* 2011 Etats-Unis (135)	X	X	63 EM 37% de positifs en phase aigue, 89% de pos 4 semaines après
	Wormser *et al* 2013 Etats-Unis, C6 ELISA (136)	X	X	64% de pos en C6 ELISA sur 298 EM aigue, 73% en phase de convalescence
	Molins *et al*. 2014 (137)	X	X	40% de pos en phase aigue, 60% en post EM.
	Wormser *et al*. 2013 Etats-Unis (138)	X	X	38% en phase aigue 27% en post EM

*X = aucune information dans l'étude

2.1.3 Traitement de l'érythème migrant isolé (EM)

► Synthèse des recommandations et des données de la littérature sur le traitement de l'érythème migrant isolé

Voir tableau 12 : Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant et tableau 13 : Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant.

L'objectif du traitement antibiotique d'une borréliose de Lyme est la réduction la plus importante possible, voire l'éradication complète des *Borrelia* quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire. En effet, bien que l'érythème migrant disparaisse spontanément en quelques semaines/mois sans traitement dans la plupart des cas, *Borrelia* burgdorferi sensu lato (Bbsl) peut persister dans la peau, (99) avec une évolution possible dans un délai variable, vers la survenue de phénomènes infectieux plus tardifs. L'antibiothérapie est donc indispensable et doit être débutée rapidement dès l'apparition des signes cliniques cutanés. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement. (112, 139).

En pratique, l'objectif est la résolution complète des symptômes en relation avec l'infection à *Borrelia*. Ainsi, le suivi post-thérapeutique sera avant tout clinique et la négativation d'une sérologie borrélienne n'est pas l'objectif du traitement.

Une sérologie n'est pas utile à ce stade.

Le choix du meilleur traitement antibiotique tient compte de la connaissance de la sensibilité in vitro de *Bb sl* aux antibiotiques. Cette détermination rencontre toutefois de nombreuses difficultés, notamment du fait de l'absence de standardisation des méthodes utilisées. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) CMI vis-à-vis de *Bb sl*, des céphalosporines de 3e génération, des macrolides, des aminopénicillines et de la pénicilline G et des cyclines sont en effet souvent basses, bien qu'un peu plus élevées pour ces 2 derniers groupes d'antibiotiques (140, 141). Le céfuroxime a des CMI et des concentrations minimales bactéricides (CMB) supérieures à celles de la ceftriaxone mais des CMB similaires à celles de l'amoxicilline ou de la doxycycline. Plusieurs études ont montré qu'il n'existait pas de différence significative de sensibilité des différentes espèces de *Bb sl* vis-à-vis des principaux antibiotiques actifs.

La diffusion tissulaire des B-lactamines, des cyclines et des macrolides est satisfaisante au niveau cutané et articulaire. Les macrolides et les cyclines ont une excellente diffusion intra-cellulaire.

Les molécules dont l'activité clinique a été démontrée dans des essais thérapeutiques appartiennent à 3 classes :

- les ß-lactamines : pénicilline G, phénoxyméthylpénicilline, amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone ;
- les cyclines : tétracyclines, doxycycline, minocycline ;
- les macrolides : érythromycine, roxithromycine, azithromycine.

Il faut cependant noter que dans ces études, les doses et les durées de traitement ainsi que les critères de jugement étaient différents.

Moins de 20 études ont comparé 2 ou 3 médicaments ou la durée de traitement, mais avec des critères de jugement différents.

Les antibiotiques utilisés sont doxycycline 100 mgx2/j, amoxicilline 500 mgx3/j, ou cefuroxime axetil 500 mgx2/j. L'efficacité de ces 3 antibiotiques a été prouvée dans le traitement de l'érythème migrant unique ou multiple dans des études prospectives, randomisées, contrôlées, avec des effectifs corrects, mais plus souvent réalisées aux Etats-Unis qu'en Europe.

Cependant, les règles générales du bon usage d'un traitement antibiotique conduisent à privilégier les antibiotiques les plus anciens, au spectre le plus étroit, les mieux tolérés et les moins coûteux, ce qui fait proposer en priorité l'amoxicilline et la doxycycline. La plupart des études américaines sur l'efficacité de l'amoxicilline ont utilisé cet antibiotique à la posologie de 500 mg trois fois par

jour chez l'adulte sans tenir compte du poids. Les doses recommandées pour l'amoxicilline dans les RCP du «Vidal» sont de 500mg à 1 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 4 g/jour pendant 10 à 21 jours. Compte tenu de ces disparités et des risques de complications tardives, censées être insuffisamment prévenues par une dose insuffisante, une dose de 1g x3/j est recommandée.

La doxycycline a l'avantage d'avoir une meilleure pénétration dans le système nerveux central, ce qui est important au vu de la possibilité, même si elle est rare, de Bbsl de diffuser dans le système nerveux central chez les patients ayant un érythème migrant (142, 143). De plus, la doxycycline est active contre *Anaplasma phagocytophilum*, transmis également par la tique et responsable de l'anaplasmose granulocytaire.

L'Azithromycine a été évalué dans des essais comparatifs de faibles effectifs, ayant montré une moins bonne efficacité que la doxycycline (109, 139, 144), meilleure efficacité que la phenoxymethilpenicilline (144, 145) mais une moins bonne efficacité que l'amoxicilline (146). La posologie et la durée de traitement varie en fonction des études. En seconde intention, il est recommandé d'utiliser l'azithromycine à la posologie de 1000 mg le premier jour puis 500 mg pendant 6 jours.

La ceftriaxone 2g/j n'est pas plus efficace que le traitement per os mais a plus d'effets secondaires et doit être administrée en intra veineux (147, 148). Elle doit être privilégiée pour le traitement des atteintes neurologiques et cardiaques (Bloc Auriculo-Ventriculaire), et ne devrait pas être utilisée pour traiter l'érythème migrant non compliqué.

Chez l'enfant âgé de moins de 8 ans

Chez l'enfant âgé de moins de 8 ans, la doxycycline est contre indiquée. L'amoxicilline (50mg/kg/jour en 3/jour), le cefuroxime axetil (20-30mg/kg/jour en 2/jour), l'azithromycine (20mg/kg le premier jour puis 10mg/kg/j pendant 4 jours), la clarithromycine (15 mg/kg/j en 2 prises pendant 14 jours) et la phenoxymethylpenicilline (50 000-100 000 UI/kg/jour en 3/j) ont tous montré une bonne tolérance et une efficacité dans ce groupe d'âge dans des études contrôlées (105, 149-151)). La doxycycline peut être donnée aux enfants âgés de plus de 8 ans à la dose de 4 mg/kg/jour en 2 prises.

Chez la femme enceinte

Aucune étude n'a été retrouvée sur les femmes enceintes ou allaitantes

Rien ne suggère qu'il faille traiter différemment les femmes enceintes du reste de la population, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées à partir du deuxième trimestre.

Chez la femme enceinte ou allaitante, le traitement de choix est l'amoxicilline. En cas d'allergie, l'azithromycine est une alternative.

Tableau 12. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Niveaux de preuve
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Amoxicilline 1gx3/j (50 mg/kg) 14 à 21 jours OU Doxycycline 100mg x2/j (4mg/kg/j si > 8 ans) 14 à 21 jours (CI femme enceinte ou allaitante)	Cefuroxime-axétil 500 mgx2/j (30 mg/kg/j en deux prises) 14 à 21 jours Azithromycine 500mg/j (20 mg/kg/j en une prise max 500 mg) 10 jours	B
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	Doxycycline 100 mg x2/j 10 à 21 jours (CI femme enceinte, enfant <8 ans) OU Amoxicilline 500mg x3/j (50 mg/kg) 14 à 21 jours OU Cefuroxime-axetile 500 mg x2/j (30 mg/kg/j en deux prises) 14 à 21 jours	Macrolides non indiqués (Sauf intolérance ou contre-indication aux autres traitements) Azithromycine 500 mg/j 7 à 10 jours Clarithromycine 500mg x2/j 14-21 jours Erythromycine 500 mg x4/j 14-21 jours	A1 E1 (alternative)
British Infection Association *GB* 2011 (89)	Doxycycline 100 mg x2/j 14-21 jours OU Amoxcilline 500 mgx3/j 14-21 jours	2eme ligne : Cefuroxime axetil 500 mgx2/j 14-21 jours 3eme ligne Azithromycine 500 mg/j 10 jours (surveillance étroite, risque d'échec)	Na
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis 2014 (90)	Amoxicilline 1500-2000 mg/j (50 mg/kg, max 1500mg) 4-6 semaines OU Cefuroxime 500 mgx2/j (20-30 mg/kg/j) 4-6 semaines OU Doxycycline 100 mgx2/j (4mg/kg max 200mg CI si âge<8 ans) 4-6 semaines OU Azithromycine 250-500mg/j (10mg/kg max 500mg) 21 Jours	Privilégier doxycycline si coinfection à Anaplasma ou Erhlichia envisagée Le choix de l'antibiothérapie, de la dose et de la durée dépendent de la durée et de la sévérité des symptômes, de la tolérance, de l'âge, d'une éventuelle grossesse, des comorbidités, de l'utilisation récente ou concomitante de corticoïdes, du prix, de la qualité de vie, et de la préférence du patient En cas de rechute, ou de progression de l'infection sous traitement : Nouveau traitement avec la même molécule OU modification du traitement par un autre traitement oral ou Peni G IV/ceftriaxone IV	2b 2e (traitement rechute ou progression de la maladie)

Tableau 12. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Niveaux de preuve
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (108)	Ceftriaxone ou doxycycline dose et durée non précisée		Na
Guideline of the German Dermatology Society 2017 (31)	Amoxicilline 3x500-1000mg/j 10-14j (50mg/kg/j) OU Doxycycline 2x100mg ou 1x200mg 10-14 jours (>9ans 4mg/kg/j) Si EM multiple ou signes associés (sd pseudo grippaux) durée 14-21 jours	Cefuroxime axetil 2x500mg (30mg/kg/j) 14j Azithromycine 2x250mg (5-10mg/kg/j) 5-10jours Clarithromycine 15mg/kg/j en 2/j	

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
Étude prospective bicentrique, contrôlée, ouverte, randomisée. (croate), 2000 (139)	Inclusion : Age>12 ans, >45kgs, EM (lésion >5cm, évolution centrifuge avec centre clair) Exclusion : Femme enceinte ou allaitante Allergie tétracycline ou azithromycine, ATB dans les 10 jours actif sur *Borrelia*, Maladie hépatique ou digestive pouvant interférer dans la pharmacocinétique du traitement	88 patients : 48 traités par azithromycine, 40 traités par doxycycline..	- azithromycine 500mg x2 le premier jour puis 1x/ jour pendant 4 jours - doxycycline 100 mg 2X/ jour pendant 14 jours Examen clinique, ECG à J14 S8 M6 M12	Guérison complète : Disparition de l'EM et des atteintes éventuellement associés (cardiaque, articulaire, méningée) 14 jours après le début du traitement, sans récidive durant le suivi Guérison partielle : Persistance de signes cliniques à J14 mais guérison complète lors du suivi Echec : pas de guérison de l'EM ou des autres signes, ou récidive, ou effet secondaire du traitement	Guérison complète : Azithro : 42 (87,5%) Doxy : 29 (72,5%) Guérison partielle : Azithromycine : 4 (8,3%) Doxycycline : 4 (10%) Echec : Azithromycine : 2 (4,2%) Doxycycline : 7 (17,5%) P=0,0731 Parmi les échecs : Azithro : 1 patient persistance de l'EM, 1 perdu de vue Doxy : 2 patients apparition de manifestation sévère (Arythmie cardiaque à M6, Bloc de branche droit complet à 1 an) 1 patient effet secondaire (diarrhée). 4 patients perdu de vue Disparition plus rapide de l'EM azithro 5,6j vs 7,9 jours doxy p=0,00021 Commentaire : Effectif faible. Pas de « p » donné pour la guérison complète et partielle. Pas d'intervalle

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
					de confiance. Mais analyse en ITT.
Etude prospective, monocentrique, ouverte, randomisée (Slovénie), 2010 (152)	Inclusion : Age>15 ans, consultation dans le centre spécialisé de borréliose de Lyme, entre Juin 2006 et septembre 2006, EM unique selon la définition CDC, Ou EM<5CM + piqûre de tique récente + intervalle entre EM et piqûre + évolution centrifuge Exclusion : Antécédent de borréliose de Lyme, Femme enceinte, Allaitement, Immunodéprimé, Allergie aux betalactamine ou tetracycline, ATB avec activité anti *borrelia* dans les 10 jours, manifestation extracutanée de borréliose de Lyme	285 patients Doxycycline n=145 Cefuroxime n=140	Doxycycline 100 mg Cefuroxime axetil 500 mg x2/J Durée 15 jours Examen clinique à J14, M2, M6 et M12	Efficacité du traitement à J14, M2, M6, M12 Réponse complète : disparition de l'EM avec retour à l'état antérieur Réponse partielle : soit disparition incomplète de l'EM ou apparition ou majoration des symptômes Echec : persistance de l'EM ou rechute	Doxy vs Cefuroxime Réponse complète J14 : 73,1% vs 75% (p=0,82) M2 : 86% vs 89,6% (p=0,49) M6 : 95,1% vs 93,5% (p=0,87) M12 : 97,4% vs 96,5% (p=0,72)

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
Etude prospective randomisée, ouverte multicentrique (Allemagne) 1993 (145)	Inclusion : Pas de critère d'inclusion défini De 1989 à 1991 et Présence d'un érythème migrant Exclusion : Pas de signe neuro/cardiologique/ articulaire	65 patients : 32 patients traités par azithromycine et 33 patients traités par Péni V.	-Azithromycine 500 mg/ jour 10 jours -Péni V 1 MUI 3 X / jour 10 jours. Examen clinique J10, J30, M3 Puis entretien téléphonique >M3	Pas de critère de jugement bien défini Guérison : disparition des signes cliniques et absence d'apparition de signes cliniques 3 semaines après la fin du traitement	Guérison, Azithro vs Peni J10 : 60% vs 88% (p=0,025) M3 : 22% vs 15% (p=NS) Résolution de l'EM plus rapide dans le groupe azithro que péni V (p<0,001). Absence de différence concernant la résolution des symptômes et la prévention des manifestations tardives à 3 et 6 mois. (p > 0,1).
Étude monocentrique, prospective, randomisée, ouverte (Slovénie) (109)	Patients consécutifs consultant en externe dans un centre spécialisé de la borréliose de Lyme, entre 1991 et 1993, age>18 ans, EM unique Exclusion : ATB avant inclusion, critère clinique de borréliose	58 patients Azythromycine 42 patients doxycycline	Azythromycine (500mg x2 à J1 puis 500 mg 1/j pendant 4 jours) Doxycycline (100 mg x2/j 14 jours) Examen clinique J14 M2, M6 et M12 Biopsie cutanée de l'EM avant traitement et 2-3 mois après traitement	Efficacité clinique et effets secondaires Pas de critère de jugement	Durée de l'EM en moyenne : Doxycycline 10,7 jours, Azithromycine 7,8 jours Pas de différence significative (pas de calcul de « p » ni d'IC) 1 patient dans chaque groupe, biopsie sur peau saine au niveau de l'EM,

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
	de Lyme disséminée, femme enceinte. Sélection pour cette étude que les patients ayant une biopsie cutanée avec culture positive initiale, et biopsie de contrôle 2-3 mois après traitement				positive 2 mois après ATB. Pas d'apparition de signes cliniques pour un patient, et signes cliniques mineurs pour l'autre
Étude monocentrique, prospective, randomisée. (Slovénie) (101)	Inclusion EM, âge > 18 ans, consultation dans le centre spécialisé borréliose de Lyme, entre 1990 et 1991, biopsie cutanée de l'EM Exclusion : femme enceinte, ATB préalable, signes cliniques de manifestation tardive de borréliose de Lyme	107 patients : 52 patients dans le groupe doxycycline et 55 dans le groupe azythromicine.	-doxycycline 100 mg X 2 14 jours -azithromycine 500 mg X2 le premier jour puis 500 mg/ j pendant 4 jours. Examen clinique J7, J14, M2, M6 et M12	Pas de critère de jugement bien défini	La durée de l'EM est significativement plus courte avec l'azithromycine : 7,5 ± 5,9 jours (médiane 5 jours) versus 11,4 ± 7,8 (médiane : 9 jours) dans le groupe doxycycline (p<0,05). Apparition de 3 manifestations majeurs (1 meningite, 1 menigoradiculite et 1 arthrite) dans les 12 mois de suivi dans le groupe Doxycycline et 0 dans le groupe azithromycine.
Etude prospective monocentrique, randomisée, ouverte	Inclusion : age>15 ans, EM typique diagnostiqué au	68 patients : 23 (doxy), 23 (penicilline), 22	Doxycycline 100 mg x2/j 14 jours Phenoxymethylpenicilline	Pas de critère de jugement bien défini	Pas en ITT Durée moyenne de résolution de l'EM : 8,8

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
(Slovénie) (144)	centre spécialisé de la borréliose de Lyme, entre le 15/09 et 31/12/1988 Exclusion : ATB préalable, forme tardive de la maladie	(azithro)	1MUI x3/j 14 jours Azithromycine 250 mgx2/J pendant 2 jours puis 250 mg/j 8 jours Suivi de 24 mois		jours (doxy), 10,5 jours (penicilline), 8,6 jours (azithromycine) Durée moyenne de résolution des symptômes locaux et systémique associés : 15,5 jours (doxy), 15,3 jours (penicilline), 9,1 jours (azithromycine) Complication tardive sévère : 2 patients (doxy) arthrite et atteinte méningée, 2 patients (penicilline) arthrite et meningoradiculite, 0 patient (azithromycine)
Etude prospective, randomisée, multicentrique, ouverte (Etats-Unis) (153)	Inclusion : Age >16 ans, EM (>5cm, centre clair, bordure érythémateuse) et/ou syndrome pseudo grippal durant l'été (+ sérologie positive IgG ou IgM à l'entrée de l'étude ou augmentation sur 2 prélèvements à 4 semaines d'intervalle) Exclusion : atteinte méningée	81 patients : 29, amox/probenicid 26, doxy 26, azithro 58 patients avec EM : 3 non analysés car perdu de vue 23 syndromes pseudo grippaux, 21 exclus car sérologie négative Au final : 57 patients analysés (22 doxy, 19 amox, 16 azithro)	Azithromycine : 500 mg le 1er jour puis 250 mg/j pendant 4 jours Amoxicilline + probenicid (500/500) x3/j 10 jours Doxycycline 100 mgx2/j pendant 10 jours Réévaluation à J10 si persistance des symptômes (sauf la fatigue), nouveau traitement ATB Evaluation à M1 et M6	Pas de critère jugement bien défini	Guérison clinique à J10 : 16 patients (amox), 13 (azithro), 15 (doxy) Guérison clinique à J30 : 18/19 (amox), 15/16 (azithro) 21/22 (doxy) 1 patient : PF 1 patient : Trouble de la concentration (PL prot 0,5g/L) 1 patient douleur radiculaire bras gauche (EMG positif, PL normal)
Etude prospective contrôlée, multicentrique, randomisée, en	Inclusion : de juin 90 à octobre 91, EM diagnostiqué par un médecin (>5cm), âge	246 patients dans l'étude 217 sont évalués : 111 (azithro)	- Azythromicine 500 mg + placebo 2 x / j 7 jours puis Placebo 3x/ jours 13 jours	Efficacité à J20 chez les patients ayant pris au moins la moitié de leur	Réponse complète : Azithro 76% (IC 67%-83%) Amox, 88% (IC 80%-

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
double aveugle (Etats-Unis) (146)	> 12 ans (ou >45 kgs), Exclusion : femme enceinte ou allaitante, arthrite, atteinte neurologique centrale (PL GB>7/mm3) ou cardiaque (BAV), allergie beta lactamine, macrolides, ATB préalable dans les 72 heures, ATB dans l'année précédente pour une borréliose de Lyme	106 (amoxicilline Patient stratifié sur la présence de syndrome pseudo grippal dans les 2 groupes	- Amox 500mg 3x/j 20 jours. Evaluation clinique J8, J20, J30, J90, J180 Evaluation subjective par échelle analogique ECG	traitement : - Réponse complète : disparition de l'EM et disparition ou diminution de plus de 75% des symptômes initiaux - Réponse partielle : disparition de l'EM et diminution des symptômes de 50-75% ou persistance de l'EM et disparition des symptômes ou diminution de plus de 75% - Echec : Persistance de l'EM avec symptômes persistants ou diminution <50% OU apparition ou récidive des symptômes avant J20. Objectif secondaire : Rechute à J180 Evaluation non en ITT	93%) Différence significative : 12% (IC 3% à 21%) p=0,024 Réponse partielle : Azithro 22% Amox 12% Echec : Azithromycine, 2% Amoxicilline, 0% Echec=3 patients (EM persistant, arthralgie, méningite) 17 patients (16%) dans le groupe Azythro ont des complications tardives (IC 10%-24%) versus 4 patients (4%) traités par amoxicilline (IC 1%-10%) p=0,005 Arthromyalgie, et oedeme articulaire (+++), raideur de nuque. fatigue, troubles cognitifs, céphalées, paresthésies. Patients avec réponse complète initiale : seulement 6% rechute à J180 vs 27% si réponse partielle initiale (p<0,001)

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
					Pas de différence si sd pseudo grippal ou non.
Etude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique (Etats-Unis) (147)	Inclusion : De mai 1990 à juin 1994, âge > 8 ans, EM (érythème centre claire >5cm) + un critère : - > 1 EM - ou atteinte cardiaque (BAV) - ou atteinte neuro (PF ou radiculite <3mois) - ou arthrite Exclusion : femme enceinte, femme allaitante, syphilis, méningite, antécédent ATB pour une borréliose de Lyme, ATB dans les 48 heures,	140 patients : - 68 : Ceftriaxone - 72 : doxycycline 12 arret prématuré de TTT : 5 ceftriaxone, 7 doxy 4 dans chaque groupe (=8) pour effet secondaire Autres arrêts pour raison administrative 1 patient dans chaque groupe (n=2), n'avaient pas d'EM. Evaluation à M12 = 58 patients ceftriaxone et 62 patients doxycycline	- Ceftriaxone 2g/j (50 mg/kg, max 2g) IV ou IM durée 14 jours - Doxycycline 100mg x2/j (4,4mg/kg max 100 mgx2/j) po 21 jours Examen M3, M6, M12	Evaluation M3, M6, M9 Guérison : disparition des symptômes objectifs Echec : Persistance de symptômes objectifs, incluant arthrite ou atteinte neurologique	ceft vs doxy : Guérison à M3 (n=127) : 92% vs 94% Guérison M6 (n=119) : 88% vs 89% Guérison M9 (n=120) : 97% vs 94% Guérison en ITT fin de suivi (n=140) : 85% vs 88% (différence 3% IC -15.0 ; 10.6) Echec de TTT : 1 patient ceft (PF persistante) 1 patient doxy (apparition d'une arthrite) Symptômes persistants à la fin du suivi : 18/67 ceftriaxone et 10/71 doxycycline (surtout arthralgie, fatigue faible intensité)
Etude multicentrique, controlée, randomisée, ouverte (Allemagne) (148)	De juillet 1987 à Décembre 1988 Inclusion : EM défini par un érythème avec centre claire Exclusion : atteinte cardiaque, neurologique	73 patients : penicilline orale (n=33), C3G (n=40)	- Ceftriaxone 1g IM pedant 5 jorus - Phenoxymethylpenicillin 1Mui x3/j per os 12 jours	Echec : peristance ou apparition de signes associés mineurs ou majeurs Evaluation S3 et M3	Disparition de l'EM (en jours, médiane) 10 jours peni orale ou C3G Disparition des symptomes associés : 7 jours (peni orale) vs 9 jours (C3G) C3G serait supérieur à peni orale si >1 symptômes associé à l'EM initialement

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
					(p<0,01)
Etude monocentrique, prospective, non contrôlée, non randomisée, non en aveugle (Etats-unis) (154)	Printemps/été 1989 Inclusion : Tous les patients vus en consultation au centre de diagnostic de borréliose de Lyme à New-York, EM, avec ou sans symptomes systémiques	86 patients : 27 (tetracycline), 21 (doxy 14 jours), 38 (doxy 20 jours)	- Doxycycline 100 mg 2 à 3/j 14j - Tetracycline 500 mgx4/j 14j - Doxycycline 100 x3/j 20j	Disparition complète de l'EM et des signes associés à M1 Pas de nouveau traitement et absence de symptomes à 1 an	Guérison à J30 : 96% (tetra), 80% (doxy 14 jours) 69% (doxy 20 jours) p>0,05 A 1 an : 96% (tetra), 75% (doxy 14 jours), 72% doxy 20 jours) p>0,05
Etude prospective, contrôlée, en simple aveugle, multicentrique (Etats-unis) (155)	Juin à Septembre 1989 Inclusion : âge>12 ans, EM avec ou sans manifestation systemique Exclusion : grossesse, allaitement, allergie cephalosporine tetracycline, ATB dans les 10 jours, atteinte cardiaque avec BAV2 ou 3, immunodépression	123 patients : 63 cefuroxime axetil et 60 doxycycline	- Cefuroxime-axetil 500mgx2/j - Doxycyline 100mg x3/j Durée 20 jours	Efficacité à M1 : Succès : disparition de l'EM et des SC associés à J5 post traitement et jusqu'à M1 A M12 si succès à M1 Efficacité : absence de SC de lyme tardif (neurologique, cardiaque, arthralgie) Examen clinique J0, J10, J20, M1, M3, M12 Téléphone : M6,M9 Dosage urinaire des antibiotiques (observance)	Succès à M1 : Cefurox 93% (51/55) vs doxy 88% (45/51) p>0,2 Pas en ITT, 17 patients non évaluables à M1 Principaux SC persistants : asthénie, arthralgie, myalgie, paresthésies Succès à M12 : Cefurox 71% (34/49) vs doxy 76% (29/38) p>0,2 10 patients non évaluables à M12

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
Etude contrôlée, randomisée, multicentrique, en double aveugle (Etats-unis) (156)	De Mai à Nov 1990 Inclusion : >12ans ou >45kgs, EM +/- symptômes associés Exclusion : femme enceinte ou allaitante, allergie betalactamine ou cycline, pathologie intestinale interfèrent avec l'absorption, ATB dans les 10 jours, maladies sous-jacentes pouvant induire une mauvaise réponse au traitement	232 patients : 113 (doxy) 119 (cefuroxime)	- Cefuroxime-axetil 500mg x2 /j - Doxycycline 100 mg x3/j Durée : 20 jours Evaluation clinique post traitement J5, M1, M3, M12 Evaluation téléphonique : M6, M9	A M1 : Réponse complète : disparition de l'EM et des signes associés à J5 sans récidive jusqu'à M1 Echec : Absence de guérison de l'EM et signes associé à J5 post traitement Rechute : guérison à J5 mais rechute avant M1	Réponse complète : 67% (cefuroxime) 72,3% (doxy) Echec : 4,3% (doxy) 7% (cefuroxime) Rechute : 1,1% (doxy) 3% (cefuroxime)
Etude prospective, unicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert (Slovénie) (105)	Du 01/01/1998 au 31/12/1997 Enfant < 15, EM >5 cm ou <5cm mais piqûre de tique et intervalle de temps	84 enfants (40 garcons, 44 filles) : 42 azitrho, 42 peniV	- Azithromycine 20 mg/kg/j (max 1000 mg/j) le 1er jour puis 10 mg/kg/j (max 500 mg/j) pendant 4 jours - PeniV 100 000 UI/kg/j (max 3Mui/j) en 3/j toutes les 8 heures 14 jours Evaluation clinique : J7, J14, M1, M3, M6, M12	Efficacité clinique : durée de l'EM et des symtpomes associés) Apparition de symptômes majeurs ou mineurs Tolérance du traitement	Durée de l'EM après TTT (moy) : Azithro : 5,6j PeniV 6,3j P=0,247 Durée SC systemiques associés (moy) : Azithro : 7j Peni V : 11,8j P=0,875 Apparition de SC majeur durant TTT : n=2/81 (2,5%) Azithro : apparition d'un EM multiple à J14 (PL negative) PeniV : Apparition d'une

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
					meningite lymphocytaire avec PF à J3 de traitement Durée de l'EM avant TTT 3j (azithro) vs 4j (peniV) p=0,032
Etude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert (Etats-Unis) (150)	Inclusion : Age 6 mois à 12 ans, EM, en consultation pédiatrique Exclusion : allergie penicilline, ou céphalosporine, atteinte neurologique (hors PF)	43 patients entre 1997-1999 13 patients (amox) 15 (cefurox faible dose) 15 (cefurox forte dose) 39 suivis complets à M12	Amoxicilline 50 mg/kg/j (max 1500 mg/j) en 3 fois/j Cefuroxim axetil 20 mg/kg/j (maximum 750 mg/j) en 2 fois/j Cefuroxime axetil 30 mg/kg/j (max 1000 mg/j) en 2 fois/j Durée : 20 jours Examen clinique J10, S3, M6 puis M12 (téléphone)	Guérison de l'EM et des autres manifestations cliniques Apparition de nouveaux symptômes lros du suivi Effets secondaires	Guérison de l'EM à S3 : 67% (amox), 92% (cefurox faible dose), 87% (cefurox forte dose) Disparition des symptômes de borréliose de Lyme à S3 : 100% (amox), 69% (cefurox faible dose), 87% (cefurox forte dose) Disparition des symptomes à M6 : 100 % dans les 3 groupes
Etude prospective monocentrique, contrôlée, randomisée, ouverte (Slovénie) (151)	Inclusion : de janv 2004 à décembre 2005, enfant <15ans, consultation en maladie infectieuse, EM unique (critère modifié CDC), ou EM unique <5cm si piqûre de tique récente et apparition de symptômes après un intervalle libre ou lésion cutanée d'évolution centrifuge.	135 enfants : 68 filles et 67 garçons, EM traité : 66 clarythro, 69 amox.	-clarithromycine 15 mg/kg en 2 X par jour (max 500 mg/12h) -amoxicilline 50 mg/kg en 3x par jour (max 500 mg/12h) Durée totale : 14 jours Suivi J7, J14, M1, M3, M6, M12	Durée de l'EM et disparition des symptômes associés Apparition de symptômes mineurs ou majeurs Effets secondaires des médicaments	Durée de l'EM et des symptômes l'accompagnant [médiane de 7 jours (IC : 1-30) dans le groupe Clarithro versus 10 jours (IC : 2-40) dans le groupe amox ; p = 0,188. Apparition de symptômes mineurs : 11 enfants (clarithro) vs 16 enfants (amox) p=0,507 Principaux : céphalées, arthralgies

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
					Apparition de symptomes majeurs : 0 (clarithro), 2 (amox) p=0,496 Arthrite, méningite lymphocytaire Pas en ITT (122 enfants analysés, 3 enfants dans le groupe amox perdu de vue)
Étude bicentrique, prospective, non randomisé, non en aveugle. (Autriche) (157)	Entre 1997 et 2001 Inclusion : EM (>5cm), pas de signes neuro Exclusion : grossesse, allergie peni, ATB préalable	102 patients, 83 sont étudiés : 47 groupe 20 jours et 36 groupe 14 jours	Péni V 1.5 million IU 3 X / jour 20 jours vs 14 jours. Evaluation J21 M3 M6 M12	Echec du traitement : persistance ou réapparition d'un EM ou des symptômes associés ou apparition de nouvelles manifestations à M12	Taux de guérison : 91.5% (79.6–97.6) pour les patients traitées 3 semaines versus 91.7% (77.5–98.2) pour les patients traités 2 semaines. Echec : 7 patients Apparition de fatigue, arthralgie, érythème noueux (3sem à 6mois après TTT) Nouveau TTT par doxy : guérison 100% à M12
Étude randomisée, monocentrique, prospective, en aveugle (Etats-Unis) (143)	Inclusion : entre 1992 et 1994, age > 16ans, EM (selon CDC) Exclusion : femme enceinte ou allaitante, allergie Blactamine, cycline, ATB dans les 48 heures, meningite, atteinte cardiaque (BAV)	180 patients : 60 doxy 10 jours + 2g de C3G, 61 patients Doxy 10 jours et 59 patients :20 jours Doxy.	- 1 injection de placebo + 10 jours de Doxycycline, 100 mgx2/j puis placebo 10j 2/j - 1 dose de 2g de Ceftriaxone + 10 jours de Doxycycline 100mg x2/j puis 10 jours de placebo - 1 injection de placebo + 20 jours de Doxycycline 100mgx2/j. Suivi J20, M3, M12, M24,	Précoce (J20), Tardive (M3, M12, M30) Réponse complete : disparition de l'EM et symptomes associés avec retour à l'état antérieur Réponse partielle : disparition de l'EM mais persistance ou apparition de	Pas de différence à J20 (p> 0,2) entre les 3 stratégies. Réponse complète : - 65% (doxy-ceft) - 71% (doxy 10jours) - 64% (doxy 20jours) 1 seul échec dans le groupe doxy 10 jours : A J18 céphalée, PL pleiocytose, TTT par C3G efficace

Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions et d'exclusions	Nombre de patients inclus	Intervention	Critere de jugement principal et secondaire	Résultats et significations
			M30	symptomes subjectifs Echec : soit pas d'amélioration à J10, réapparition de l'EM, apparition de fievre liée à la maladie, apparition d'arthrite, atteinte cardiaque ou neurologique	Durée de l'EM avant traitement plus courte dans le groupe Doxy Analyse en ITT
Étude de non infériorité, prospective, monocentrique, randomisée ouverte (slovénie) (158)	Juin à 0ctobre 2009 Inclusion : EM unique Exclusion : ATB préalable, antécédent de lyme, EM multiple, immunodéprimé, femme enceinte, EM avec atteinte méningée, CI cyclines	225 patients : 117 (52%) dans le groupe 15 jours, et 108 (48%) dans le groupe 10 jours. 81 témoins.	Doxycycline 100 mg 2X / jour : -pendant 15 jours. -pendant 10 jours.	Réponse complète : disparition de l'EM (durée en jours), avec un retour à l'état antérieur Réponse partielle : Disparition incomplète de l'EM ou persistance de signes associés Echec : Apparition de nouveaux symptomes ou persistance de Bbsl sur le site de l'EM (biopsie à M2 du traitement) Groupe contrôle : recherche des même symptomes par questionnaire Evaluation J14, M2, M6, M12	Réponse complète à 2 mois : 86.7% dans le groupe 15 jours, et 84.6% dans le groupe 10 jours. Pas de différence à 12 mois (Différence : 1,6 % ± 9,1 (95% IC)) Pas de différence significatif sur les symptômes subjectifs entre le groupe de 10 jours, le groupe de 15 jours et les témoins (p : 0,18) La présence initiale de symptômes associés à l'EM est un facteur de risque de mauvaise réponse au traitement OR 3,70 (1,92-7,14)

► Avis et recommandations du groupe de travail

Forme localisée précoce de la borréliose de Lyme : l'érythème migrant

Description clinique

La forme classique de l'érythème migrant est une macule érythémateuse, de forme ronde à ovalaire, de plusieurs centimètres de diamètre à croissance centrifuge (atteignant le plus souvent un diamètre supérieur à 5 cm) avec un éclaircissement central, généralement sans prurit[2] .

L'érythème migrant apparaît au site de la piqûre après une durée d'incubation de 3 à 30 jours.

Une réaction locale précoce prurigineuse et transitoire n'est pas un érythème migrant mais la conséquence d'une réaction à la salive de la tique.

Un érythème migrant peut ne pas être isolé et être associé à des signes généraux (myalgies, fébricule, voire fièvre, fatigue, etc.) ou à d'autres signes cliniques (rhumatologiques, neurologiques, dermatologiques, etc.). Dans ce cas, on se reportera au paragraphe sur les atteintes disséminées précoces. Par ailleurs, il faut évoquer les autres MVT (se reporter au chapitre 7).

Stratégie diagnostique

Le diagnostic d'érythème migrant est clinique, et peut être facilité à l'anamnèse par la notion de piqûre de tique récente (datant de quelques jours à quelques semaines), mais dont l'absence ne doit pas conduire à réfuter le diagnostic.

Il est recommandé de ne pas faire de sérologie sanguine ni de PCR *Borrelia burgdorferi sensu lato* sur le sang ou les urines devant un érythème migrant isolé, en raison d'une mauvaise valeur prédictive négative (pouvant conduire par erreur à écarter le diagnostic).

En cas de doute clinique, il est recommandé de mesurer la lésion et de revoir le patient 48 à 72 heures plus tard : une augmentation progressive du diamètre de la lésion est suffisante pour affirmer le diagnostic et traiter.

Traitement et surveillance

En cas d'érythème migrant isolé sans autre signe clinique, l'antibiothérapie est indispensable et doit être débutée rapidement.

Le traitement recommandé est :

- doxycycline[3] ou amoxicilline pendant 14 jours en première intention ;
- azithromycine pendant 7 jours si première ligne impossible (cf. tableau 14).

Avant et après traitement, il est recommandé de demander au patient de prendre en photo l'érythème migrant aux différentes phases d'évolution.

En général, la réponse au traitement est excellente, avec une disparition rapide et complète de l'érythème migrant entre 1 semaine et 1 mois après le début de l'antibiothérapie.

En l'absence de réponse clinique après 1 mois, il est recommandé de :

[2] Voir photos de différentes formes d'érythèmes migrants: https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/resources/lyme-disease-rash-images-pdf-4792273597, éditées dans le cadre des recommandations anglaises : National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. London: NICE; 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/resources/lyme-disease-pdf-1837756839877)

[3] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

- s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient ;
- discuter un diagnostic différentiel.

Il est recommandé de surveiller et revoir les patients traités pour un érythème migrant simple en cas d'évolution atypique, de symptômes persistants ou d'apparition de nouveaux symptômes.

L'échec thérapeutique nécessite un examen spécialisé, notamment par un dermatologue.

Tableau 14. Traitement recommandé en cas d'érythème migrant isolé

		Antibiotique	Posologie	Durée
Adultes				
1re ligne à privilégier		Doxycycline	200 mg/j en 1 ou 2 prises	14 jours
		ou Amoxicilline	1 g x 3 par jour, toutes les 8 heures (soit 50 mg/kg, sans dépasser 4 g/j)	14 jours
2e ligne si impossibilité de 1re ligne		Azithromycine	1 000 mg le 1er jour Puis 500 mg/j	7 jours
Enfants				
1re ligne	< 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 heures* (sans dépasser 4 g/j)	14 jours
	≥ 8 ans	Doxycycline	4 mg/kg/j en 2 prises (maximum 100 mg/prise)	
		ou Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 heures* (sans dépasser 4 g/j)	
2e ligne		Azithromycine	20 mg/kg/j en une prise (sans dépasser 500 mg/prise)	7 jours
Femme enceinte ou allaitante				
1re ligne		Amoxicilline	1 g x 3 par jour, toutes les 8 heures (soit 50 mg/kg, sans dépasser 4 g/j)	14 jours
2e ligne (à partir du 2e trimestre)		Azithromycine	1 000 mg le 1er jour Puis 500 mg/j	7 jours

* Si l'intervalle des 8 heures n'est pas faisable : 25 mg/kg, 2 fois par jour toutes les 12 heures

2.2 Formes disséminées précoces de la Borréliose de Lyme

2.2.1 Erythème migrant à localisations multiples

► Description clinique

Voir tableau 10 (signes cliniques d'érythème migrant).

Dans toutes les études de cohorte prospective et rétrospectives on trouve une proportion de patients présentant un érythème migrant à localisations multiples. Ceci est considéré comme un signe de dissémination précoce de la maladie. Chez l'enfant notamment, une étude a montré que la présence d'un érythème migrant à localisations multiples était associée à un pléiocytose du LCS dans 26% des cas, et 11% de ces enfants avaient une méningite symptomatique cliniquement (105). Ce résultat suggère un risque plus élevé de dissémination neurologique chez les enfants présentant un érythème migrant à localisations multiples. Le taux de patients présentant un érythème migrant à localisations multiples semble plus fréquent aux Etats-Unis avec une prévalence autour de 5-6% versus 3-4% en Europe.

On trouve également dans la plupart des cohortes, un certain nombre de patients présentant des signes systémiques associés à l'érythème migrant, tels que fièvre, frissons, céphalées, arthromyalgies, adénopathies isolées. La prévalence de ces signes associés est extrêmement variable en fonction des études, allant de 5 à 35% et semble plus rare dans les études Européennes.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Description clinique

De façon beaucoup plus rare que l'érythème migrant isolé, il est possible d'observer en Europe des érythèmes migrants de localisations multiples, parfois très à distance du site de la piqûre de tique, dans les jours ou semaines après la piqûre.

Les caractéristiques cliniques des lésions d'érythème migrant multiple sont les mêmes que celles de l'érythème migrant isolé.

Ce type d'érythème migrant multiple peut éventuellement être accompagné d'autres symptômes (fièvre, asthénie, céphalées, myalgies, etc.).

Le tableau d'érythème migrant multiple est un signe de dissémination précoce de la maladie.

En cas de symptômes extra-cutanés (articulaires, cardiaques, ophtalmologiques, neurologiques) associés à un érythème migrant multiple, se reporter aux paragraphes correspondants.

Stratégie diagnostique

Le diagnostic d'érythème migrant multiple est clinique et repose, comme pour l'érythème migrant isolé, sur l'aspect des lésions et surtout la notion de leur extension progressive centrifuge.

Si la sérologie sanguine est souvent positive, elle peut cependant être également négative. Sa réalisation n'est donc pas recommandée.

Stratégie thérapeutique

Au stade d'érythème migrant multiple, le traitement doit être débuté en cas de suspicion clinique forte (notion de piqûre de tique quelques jours à semaines avant, identifiée par le patient) sans réaliser de sérologie sanguine.

Le traitement de première intention recommandé en l'absence d'atteinte extra-cutanée (notamment neurologique ou cardiaque, qui impacterait la prise en charge) est la doxycycline[4] (200 mg/j en 1 ou 2 prises) ou l'amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour) pour une durée de 21 jours.

Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte le traitement de première intention recommandé est l'amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour chez l'adulte ; 50 à 100 mg/kg/j en 3 prises chez l'enfant) pour une durée de 21 jours.

En deuxième intention, l'azithromycine est recommandée pendant 10 jours :

- 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j chez l'adulte et la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en une prise ;
- 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j chez l'enfant, en une prise.

Surveillance

En général, le pronostic après traitement est bon, avec disparition des lésions cutanées.

En cas de non-régression des signes :

- s'assurer de l'observance du traitement ;
- demander un avis dermatologique.

[4] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

2.2.2 Lymphocytome borrélien

Voir tableau 15 pour les signes cliniques et les tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Description clinique

Le lymphocytome borrélien est une lésion unique le plus souvent nodulaire ou en plaque, indolore, de couleur rouge ou violacée. Elle est plus fréquente chez les enfants et les localisations préférentielles sont le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire, le scrotum, et plus rarement le tronc, le visage ou les membres.

Stratégie diagnostique

Devant une suspicion de lymphocytome borrélien, la sérologie sanguine est recommandée : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot. Il est à noter que la sérologie peut être négative dans environ 10 % des cas, notamment en cas de lésion récente; dans ce cas, le contrôle de la sérologie à 3 semaines peut être contributive.

Comme au stade de l'érythème migrant multiple, des manifestations extra-cutanées neurologiques, articulaires, cardiaques ou ophtalmologiques peuvent être présentes et doivent être recherchées à l'examen.

En cas de doute diagnostique et notamment si la sérologie est négative, un avis dermatologique est recommandé, qui conduira généralement à la réalisation d'une biopsie cutanée pour analyse histologique, éventuellement complétée par une recherche de Borrelia burgdorferi sensu lato par culture/PCR.

L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire avec un aspect de pseudolymphome.

Stratégie thérapeutique

En cas de lésion clinique de lymphocytome, il est recommandé de traiter par doxycycline[5] (200 mg en 1 ou 2 fois par jour) ou amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour chez l'adulte ; 50 à 100 mg/kg/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 21 jours.

En deuxième intention, l'azithromycine est recommandée pendant 10 jours :

- 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j chez l'adulte et la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en une prise ;
- 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j chez l'enfant, en une prise.

Surveillance

En général, le pronostic après traitement est bon, avec disparition des lésions cutanées en 2 à 4 mois.

[5] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Tableau 15. Signes cliniques et tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien

Type d'étude	Référence	Lymphocytome cutané	Diagnostic
Recommandations	France, Société de pathologie infectieuse de langue française, 2006 (1)	Délai 2 jours à 6 mois, rare (0,3% à 2,8%), + fréquent chez l'enfant Plaque infiltrée/ nodule de 1 à 5 cm Couleur : rose/rouge/bleu/brun ADP satellite associée	Biopsie avec aspect histologique+ sérologie. PCR et culture sur biopsie optionnelles
	Etats-Unis Infectious Diseases Society of America, 2006 (87)	Rare, lésion de couleur bleutée de quelques centimètres, lobe de l'oreille chez l'enfant, poitrine chez l'adulte	Sérologie positive dans la majorité des cas, localisation évocatrice, biopsie recommandée ++ si localisation atypique
	Allemagne Deutsche Borreliose-Gesellschaft, 2008 (107)	Parfois à l'intérieur de l'érythème migrant, sinon lobe de l'oreille.	localisation évocatrice, *Borrelia* parfois isolées à partir de biopsie
	Royaume-Uni British Infection Association, 2011 (89)	Rare en Europe <1% Lobe oreille téton, scrotum Nodule rougeâtre ou plaque, biopsie : infiltrat lymphocytaire	Sérologie positive dans 90% des cas, PCR sur biopsie positive dans 80% des cas et anapath

Tableau 15. Signes cliniques et tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien

Type d'étude	Référence	Lymphocytome cutané	Diagnostic
Recommandations	Allemagne Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2017 (31)	Au site de la piqûre ou dans l'érythème migrant. Solitaire ou disséminé+ fréquent chez enfant (7% vs 2%) Lobe Oreilles, tétons, génito-anal. + Fréquent avec Borrlia afzelii. Infiltrat lymphocytaire B majoritaire. Sérologie positive en IgG. Nodule sous cutané ou plaque, violacé.	Sérologie positive dans la plupart des cas. Si douteuse, faire biopsie pour anapath et PCR et culture, PCR positive dans 70% des cas
	Etats-Unis International Lyme and Associated Diseases Society, 2014 (90)	X	X
	Suisse Swiss Society For Infectious Diseases, 2016 (108)	Rare, 1% des cas. Entre 2 et 10 mois après la piqûre Nodule violacé, rouge ou brunâtre, lobe Oreille, téton scrotum, nez bras épaules ++ chez enfants Régression en 3 semaines sous traitement, sinon biopsie	Sérologie positive dans 80% des cas

Tableau 15. Signes cliniques et tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien

Type d'étude	Référence	Lymphocytome cutané	Diagnostic
Revues de la littérature	France Lipsker *et al.,* 2007(94)	Plus fréquent en Europe et chez l'enfant. Nodule rosé, violacé, violin, rouge, rouge brun, bleu, de 1 à 5 cm de diam, plus souvent lobe de l'oreille. Tronc, face, helix et scrotum. Surtout lié à Afzelli et Garini	Sérologie positive. Biopsie cutanée pour PCR et culture possible
	France Boye *et al.,* 2007 (95)	Nodule ou plaque solitaire, rouge bleutée de quelques cm de diamètre, parfois ADP associée, localisation la plus fréquente lobe de l'oreille, sein, scrotum délai incubation moyen 23 jours après piqûre	PCR positive dans 67%, sérologie dans 35à 75 % des cas culture sur biopsie positive dans 23,9%
	Autriche Mulleger *et al.,* 2008 (159)	Lésion subaiguë, 5% des lésions de borréliose cutanée, prédominante chez l'enfant. Plus fréquente en Europe. Localisation: lobe de l'oreille, aréole mammaire, scrotum, axillaire. Nodule mou bleuâtre à rouge, de 1 à 5 cm, bien démarqué, avec une surface légèrement atrophique. Lésion solitaire dans la plupart des cas	Sérologie positive dans 70 à 90% des cas. Anapath recommandée quand sérolgie indétermiéne

Tableau 15. Signes cliniques et tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien

Type d'étude	Référence	Lymphocytome cutané	Diagnostic
Etude prospective	Slovénie,étude prospective 144 patients avec lymphocytome Maraspin *et al.*, 2016(160)	Durée moyenne incubation 27 jours. Concomitant érythème migrant dans 72 % des cas, localisation au sein dans 73% des cas, lobe de l'oreille 18,8% des cas, 7,6% autre localisation. Durée des signes 21 jours après le début de l'antibiothérapie	50% de sérologies positives, culture positive dans 33% des cas sur biopsie cutanée,
Etudes rétrospectives	Autriche Plörer *et al.*, 1993 (161)	X	Sérologie positive dans 69% des cas
	Slovénie, 36 cas Strle et al., 1992 (162)	prédominance lobe de l'oreille, enfants < 14 ans	
	Colli *et al., 2004*(163)	Etude rétrospective de biopsies cutanées e lymphocytome: n=108/ Sein/lobe oreille, génital, tronc extrémités,	PCR sur biopsie dans 67% des cas, sérologie positive dans 95% des cas
Rapports de cas	Llamas-Velasco *et al., 2017* (164)	Lymphocytome atypique mimant un rash malaire de lupus érythémateux disséminé	PCR positive sur biopsie cutanée
	Autriche Grange *et al., 2002* (165)	diagnostic différentiel lymphome cutané B primitif. 2 cas cliniques, d'abord traités par IS	PCR positive sur biopsie cutanée et sérologie positives

2.2.3 Les atteintes neurologiques précoces

Voir la description clinique formes neurologiques précoces dans le tableau 16.

Les atteintes neurologiques, nommées parfois neuroborrélioses de Lyme dans la littérature, peuvent être centrales et périphériques.

Atteintes du système nerveux périphérique

La forme clinique la plus fréquente est une atteinte radiculaire douloureuse dans le cadre d'une méningoradiculite, (syndrome de Garin, Bujadoux, Bannwarth) associée à des paresthésies et/ou à une hypoesthésie et/ou à une diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) dans la région concernée (celle-ci correspondant le plus souvent au site de la piqûre de tique).

La paralysie faciale périphérique uni ou quelquefois bilatérale (très évocatrice en cas de diplégie) est la plus fréquente des atteintes des nerfs crâniens et la deuxième manifestation neurologique en fréquence de la borréliose de Lyme. Des cas d'atteinte des nerfs III, IV, V, VI, et VIII sont possibles. Ces atteintes peuvent être associées entre elles ou avec une atteinte radiculaire spinale.

Des atteintes multi-radiculaires et multi-tronculaires et des atteintes plexiques ont aussi été décrites

Atteintes du système nerveux central

Les atteintes méningées peuvent se manifester par des céphalées témoignant d'une hypertension intracrânienne, surtout chez l'enfant, où elles peuvent être isolées.

Mais elles sont le plus souvent mises en évidence lors du bilan d'une atteinte neurologique, centrale ou périphérique.

Des cas de méningo-myélites et méningo-encéphalites ont aussi été décrits, associant une atteinte neurologique centrale à une méningite.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Description clinique

Les atteintes neurologiques de borréliose de de Lyme (parfois nommées neuroborrélioses de Lyme), peuvent être centrales et périphériques. Elles sont de l'ordre de 5 % après un érythème migrant.

Atteintes du système nerveux périphérique

La forme clinique la plus fréquente est une atteinte radiculaire douloureuse associée à des anomalies du liquide cérébro-spinal (LCS) (réaction méningée) dans le cadre d'une méningo-radiculite, associée à des paresthésies et/ou à une hypoesthésie et/ou à une diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux dans la région concernée (celle-ci correspondant le plus souvent au site de la piqûre de tique).

La paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale (très évocatrice en cas de diplégie) est la plus fréquente des atteintes des nerfs crâniens et la deuxième manifestation neurologique en fréquence de la borréliose de Lyme. Des cas d'atteinte des nerfs I, II, III, IV, V, VI, et VIII sont possibles. Ces atteintes peuvent être associées entre elles ou avec une atteinte radiculaire spinale.

Des atteintes multiradiculaires et multitronculaires et des atteintes plexiques ont aussi été décrites

Atteintes du système nerveux central

Les atteintes méningitiques sont souvent muettes (révélées uniquement par la ponction lombaire), mais celles-ci peuvent aussi se manifester par des méningites aiguës typiques ou par des

céphalées isolées témoignant d'une hypertension intracrânienne, surtout chez l'enfant.

Elles sont le plus souvent mises en évidence lors du bilan d'une atteinte neurologique centrale ou périphérique, notamment avec la ponction lombaire.

Des cas de méningo-myélite et méningo-encéphalite ont aussi été décrits, associant une atteinte neurologique centrale à une méningite.

Stratégie diagnostique

La survenue d'une atteinte du système nerveux, quelle qu'elle soit, justifie un avis neurologique spécialisé en urgence.

En cas de paralysie faciale, un examen oto-rhino-laryngologique est recommandé, afin d'éliminer une atteinte pétreuse et de l'oreille moyenne.

Une sérologie sanguine de borréliose est recommandée en cas de suspicion d'atteinte neurologique précoce et notamment en cas de paralysie faciale : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot.

Une ponction lombaire concomitante est recommandée à la moindre suspicion d'atteinte infectieuse accessible à un traitement spécifique (infection virale, VIH, ou autre) avec cytologie et biochimie du LCS et établissement de l'index anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato* (comparatif LCS/sérum) selon un protocole validé.

La présence d'une méningite lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie doit faire évoquer le diagnostic de borréliose de Lyme, ainsi que les autres étiologies. La positivité de l'index anticorps confirme le diagnostic de borréliose de Lyme.

La négativité de ces tests n'élimine pas le diagnostic en phase précoce. Cependant en cas de tests négatifs (sérologie sanguine et LCS et/ou cytologie négatives), des diagnostics différentiels doivent être évoqués.

Cas particuliers : enfants

Chez l'enfant, en cas de paralysie faciale périphérique isolée et unilatérale, sans notion d'antériorité d'érythème migrant et sans signe méningé, même frustre, il est recommandé de pratiquer en première intention une sérologie sanguine (et non une ponction lombaire) :

- en cas de sérologie positive, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite ;
- en cas de sérologie initiale négative, un suivi clinique rapproché est nécessaire (recherche d'autres étiologies ou apparition de nouveaux signes neurologiques), de même qu'une nouvelle sérologie sanguine de contrôle à 3 semaines. En cas de séroconversion, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite.

Stratégie thérapeutique

En cas d'atteinte neurologique précoce de borréliose Lyme, les corticoïdes ne sont pas indiqués dans les paralysies faciales isolées à *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Chez l'adulte et l'enfant de plus 8 ans (en présence ou absence de réaction méningée), le traitement recommandé en cas d'atteinte neurologique précoce est la ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) ou la doxycycline *per os* (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg par jour chez l'enfant sans dépasser 200mg/j), pendant 21 jours.

Pour le cas particulier de l'enfant avec paralysie faciale périphérique isolée et en en l'absence de réaction méningée, il peut être proposé un traitement per os par amoxicilline 100 mg/kg/j réparti en 3 prises toutes les 8 heures, pendant 21 jours[6].

Surveillance

L'évolution est généralement favorable sous traitement, mais il existe un risque de séquelles, notamment en cas de paralysie faciale.

Une prise en charge rééducative (kinésithérapie, orthophonie et orthoptie en cas de paralysie faciale périphérique) doit être proposée concomitamment au traitement antibiotique, dès le diagnostic.

Aucun examen de contrôle n'est indiqué quand l'évolution est favorable.

[6] Il existe un certain nombre d'études en faveur d'une bonne tolérance de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans. Un traitement par doxycycline pourrait être discuté au cas par cas avec des pédiatres infectiologues dans certaines circonstances particulières (contre-indication aux bêta-lactamines) au cours de la forme disséminée de la borréliose de Lyme, après information des parents de l'absence d'AMM en France de cette molécule chez l'enfant de moins de 8 ans.

Tableau 16. Description clinique des formes neurologiques précoces

Référence	Méningoradiculite	Paralysie faciale	Atteinte des autres paires crâniennes	Méningite isolée	Myélite	Encéphalite	Autres
France Société de pathologie infectieuse de langue française, 2006 (1)	67 à 85% des cas, douleurs radiculaires+ méningite	50% des cas	NORB, diplopie, surdité, atteinte vestibulaire, du trijumeau	4-5%	5% des cas, Paraparésie, troubles proprioceptifs et urinaires	Rare, Troubles cognitifs, syndrome confusionnel, signes de focalisation, crises comitiales	
Etats-Unis Infectious Diseases Society of America, 2006 (87)	Oui	Fréquente, souvent bilatérale	Rares	Peu fébrile, >7 j, œdème papillaire chez l'enfant	X	Rare	
Allemagne Deutsche Borreliose-Gesellschaft, 2008 (107)	« de Bannwarth » et Guillain Barré	La plus fréquente	Oui	Oui avec pléiocytose du LCS	Oui	X	Polyneuropat aigue,vascula cérébrale
Europe European Federation of Neurology Societies, 2010 (166)	Syndrome de Bannwarth= douleur radiculaire dans 86% des cas, Parésie à 61%, migratrices et exacerbées la nuit	Fréquente	Oui, oculo moteurs et abducens	Oui	Oui	Confusion, ataxie cérébelleuse, Myoclones, apraxies, Parkinso like syndromes	Céphalées da 46% des ca Mononévrite multiples e « plexus neur », Vascularit cérébrale

Tableau 16. Description clinique des formes neurologiques précoces

Référence	Méningoradiculite	Paralysie faciale	Atteinte des autres paires crâniennes	Méningite isolée	Myélite	Encéphalite	Autres
GB (89)	Radiculopathie douloureuse	Oui	Oui	Oui	X	X	
Allemagne Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2017 (31)	Douleur radiculaire à prédominace nocturne	Oui	Oui	Chez 26% des enfants avec un érythème migrant à localisations multiples	X	X	X
Etats-Unis International Lyme and Associated Diseases Society, 2014 (90)	X	X	X	X	X	X	X
Suisse Swiss Society For Infectious Diseases, 2016 (108)	Douleurs nocturnes	Bilatérale chez l'enfant	Souvent associé à méningo radiculite	Oui,plus fréquente chez l'enfant	X	X	Céphalées

Tableau 16. Description clinique des formes neurologiques précoces

Référence	Méningoradiculite	Paralysie faciale	Atteinte des autres paires crâniennes	Méningite isolée	Myélite	Encéphalite	Autres
France Blanc *et al.*, 2007 (167)	Douleurs radiculaires. Brûlures paresthésies, arrachements. Insomniantes et topographie radiculaire non sticte. RT diminués ou abolis	PF unilat dans 2/3 des cas et bilat dans 1/ 3	Nerfs craniens II,II V VI et VIII	4/10 patients, plus fréquente chez enfant	Oui	Oui	1/4 des cas fébricule asso
France Créange *et al., 2007* (168)	37% des cas, dite de Bannwarth, douleur neuropathique ou hypoesthésie, areflexie	29%, atteinte la plus fréquente	III, IV V VI VIII, chez l'enfant, HTIC	4% plus fréquente aux Etats-Unis photophobie, céphalées, nausées	4%	4%	Neuropathie périphérique associée à l méningite dans à 50% des c

2.2.4 Les atteintes articulaires précoces et tardives

La borréliose de Lyme peut donner lieu à des atteintes articulaires précoces et tardives avec un délai de 4 jours à plusieurs années après l'érythème migrant. C'est une des atteintes les plus fréquentes (jusqu'à 20% selon les études).

L'atteinte articulaire précoce se manifeste sous forme de mono ou oligoarthrite clinique des grosses articulations, survenant de façon plus fréquente au niveau des genoux.

Le tableau est caractérisé par des épisodes inflammatoires spontanément résolutifs en quelques semaines, évoluant par poussées, avec épanchement articulaire plus ou moins important. L'articulation la plus proche du site de la piqûre est touchée préférentiellement.

L'évolution sans traitement se fait par poussée brève, s'espaçant avec le temps, avec des douleurs modérées contrastant avec le caractère inflammatoire majeur de l'arthrite.

► Synthèse de recommandations internationales

Les recommandations concernant le traitement antibiotique des atteintes articulaires précoces et tardives de borréliose de Lyme sont résumées dans le tableau 17.

Le rapport du HCSP (France) (169), les recommandations l'ILADS (Etats-Unis) (90) et les recommandations suisses (108) ne précisent pas le protocole antibiotique pour les atteintes articulaires.

Les cyclines apparaissent comme un traitement possible des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme dans toutes les recommandations (en première intention dans les recommandations anglaises, françaises, allemandes et celles de l'EUCALB (88)) pour une durée de 21 à 60 jours. Les recommandations de la *Deutsche Borreliose-Gesselschaft* proposent un traitement supérieur 4 semaines ; les recommandations anglaises proposent un traitement pouvant aller jusqu'à 60 jours ; et les recommandations de la *German Borreliosis Society* proposent un traitement de durée non déterminée jusqu'à amélioration des symptômes.

Les C3G injectables sont en première intention pour EFNS et IDSA (87) et dans les recommandations allemandes.

Les recommandations antérieures sont divisées sur la possibilité de retraiter par antibiotique un patient ayant déjà été traité de façon efficace et avec les symptômes résiduels. La possibilité d'un nouveau traitement antibiotique est évoquée par la SPILF (1) chez les patients souffrant d'atteintes articulaires notamment en cas de symptômes persistants à deux mois du premier traitement et dans la limite d'une seule cure. Elles proposent alors de changer de classe d'antibiotique. Pour l'IDSA, comme pour les recommandations suisses, un deuxième traitement antibiotique oral peut être proposé lors de l'amélioration incomplète d'une arthrite en phase tardive, un traitement IV doit être privilégié. Le retraitement ne doit être réalisé que si la PCR intrarticulaire reste positive et seulement plusieurs mois après le premier traitement (B3). Pour l'EUCALB (88), cela est envisageable uniquement en cas de rechute bactériologiquement prouvée ou si le premier traitement n'a pas été bien conduit (notamment en cas d'utilisation de macrolide). Les recommandations anglaises (89) envisagent un deuxième traitement notamment par ceftriaxone IV en cas de persistance de la bactérie prouvée dans le liquide synovial des arthrites tardives. Les recommandations de la *German Borreliosis Society*, et celles de l'ILADS se démarquent. Celles de la *German Borreliosis Society* proposent de poursuivre après les 4 semaines initiales en cas de persistance des symptômes avec la possibilité d'associer des traitements sans limites de durée (accords d'experts) (170). L'ILADS conseille un traitement de 4 à 6 semaines qui peut-être soit la reprise du traitement antérieur, si le patient a répondu de façon adéquate, ou un changement de traitement, voire une combinaison, en cas d'absence de réponse antérieure ou de réponse jugée faible, et cela devant tout patient présentant des signes persistants de la maladie (recommandation forte, évidence scientifique très faible) (90).

L'atteinte articulaire tardive de la borréliose de Lyme se présente comme une ou des arthrites préférentiellement des grosses articulations, et est particulièrement inflammatoire. Cette inflammation peut persister plusieurs mois après le traitement initial et cela même après la disparition de la bactérie. (Cf § signe clinique). Les recommandations nationales et internationales proposent donc des traitements non antibiotiques pour soulager le patient pendant ce laps de temps. Les infiltrations par corticoïdes intra_articulaires sont évoquées par la SPILF (1) et les recommandations suisses (108). Les immunosuppresseurs, comme les corticoïdes par voie générale, ne sont pas recommandés par la SPILF (1). Le HCSP propose l'utilisation des AINS (169). Les recommandations suisses évoquent la possibilité de l'utilisation du méthotrexate ou des AINS. Les recommandations la *Deutsche Borreliose-Gesselschaft* recommandent un traitement par corticoïdes généraux en prévention de la réaction d'Herxeimer avant le premier traitement antibiotique (170). La synovectomie chirurgicale est considérée par les recommandations anglaises, par la SPILF et par les recommandations suisses en dernier recours. Dans toutes les recommandations (sauf les recommandations de la *German Borreliosis Society* (170)), il est précisé que ces traitements ne sont possibles qu'après un traitement antibiotique bien conduit et en l'absence de preuve de persistance de la bactérie dans le liquide synovial (PCR négative). Les recommandations allemandes en cours d'élaboration (31) proposent deux cures antibiotiques complètes avant de proposer des AINS (IIIC) et des infiltrations de corticoïdes intra articulaire (IIIA) dans les formes réfractaires articulaires de la maladie Lyme. La durée d'évolution va jusqu'à 3 mois. Selon les recommandations belges (171), l'arthrite réfractaire est définie comme ayant résisté à deux cures d'antibiotiques orales de 30 j ou une cure orale de 30 j et une cure de 14 j ou plus de ceftriaxone, avec une PCR sur le liquide intraarticulaire négative. Dans cette situation, l'antibiothérapie n'aurait plus d'intérêt. Ces recommandations insistent sur une évolution lente plusieurs mois après d'antibiothérapie initiale, et proposent un traitement par corticoïdes locaux ou AINS dans ces cas.

► Synthèse des données de la littérature

Les études concernant le traitement des atteintes articulaires précoces et tardives de borréliose de Lyme sont résumées dans le tableau 18.
Nous avons inclus l'ensemble des essais randomisés, non randomisés, des cohortes prospectives, rétrospectives et les séries de cas (> à cinq cas) incluant des patients souffrant de borréliose de Lyme de forme articulaires certaine (mono arthrite ou oligoarthites inflammatoire associée à une PCR dans le liquide positive pour *Borrelia burgdorferi*) ; ou seulement suspecte (mono arthrite ou oligoarthites inflammatoire associé à une sérologie positive selon CDC pour la maladie Lyme). Les études incluant les patients de cette dernière catégorie étaient les plus anciennes (PCR non disponible) ou avaient inclus des patients avec des atteintes des plus petites articulations (la ponction articulaire n'a pas été possible). Nous avons exclu les études dans lesquelles les patients présentaient uniquement des arthralgies ou des douleurs articulaires sans épanchement intraarticulaire objectivable.

Antibiothérapie

Nous avons retenu une revue de la littérature, 5 essais randomisés, 2 cohortes prospectives et 2 rétrospectives. L'arthrite de Lyme est un phénomène restant relativement rare. Les études ont donc de petits effectifs. La totalité des études présentées a inclus des patients avec des arthrites de Lyme uniquement suspectées et non certaines (signes cliniques et patient séropositif pour la maladie de Lyme et exclusion des diagnostics alternatifs). La revue de littérature publiée en 2015 par Arvikar *et al.* a permis de résumer l'ensemble des essais et des études concernant le traitement antibiotique de la borréliose de Lyme dans son expression rhumatologique (172).

Un essai randomisé contre placébo montrait la supériorité de l'antibiothérapie (doxycycline ou amoxicilline et probénécide) *vs.* placebo (réponse complète 48 % vs 0 % p<00,2) (173).

Deux essais randomisés menés par Dattwyler ont étudié l'efficacité comparée de la doxycycline *vs*. la pénicilline d'une part et deux durées d'antibiothérapie (14 j vs. 28 jours) d'autre part (174, 175). Les résultats sont peu interprétables, car les auteurs ont inclus toutes formes de maladie de Lyme tardive et les résultats selon le type d'atteinte n'ont pas été décrits. La gestion des données manquantes est particulièrement problématique dans ces essais où près d'un tiers des patients sont perdus de vue et non analysés. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas décrit de façon précise les atteintes cliniques incluses et la définition des cas ne répondait pas au standard suscité.

L'étude d'Oksi en 2007 décrite dans le paragraphe concernant le traitement des formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme comportait également 45 patients avec des arthrites cliniques parmi les 145 patients (176). Pour mémoire, l'objectif était, après un traitement de trois semaines par ceftriaxone pour l'ensemble des patients, de montrer l'efficacité d'un traitement adjuvant par amoxicilline pendant 100 j vs placébo. L'évolution était favorable pour 37 des 45 patients avec une atteinte articulaire et cela, quel que soit le groupe de traitement.

Plusieurs cohortes ont étudié le devenir des patients traités pour arthrite tardive de Lyme lors des soins courants (177-179). Les traitements proposés étaient essentiellement la doxycycline, la ceftriaxone et l'amoxicilline. L'évolution était complètement favorable après une ligne d'antibiothérapie dans 45 à 75 % des cas. Le traitement était toujours inférieur à 4 semaines.

Selon les études, entre 20 et 25 % des patients sont répondeurs après un deuxième traitement antibiotique (177-179). Le deuxième traitement est envisagé selon les études, deux à trois mois après le premier. On constate, notamment dans l'étude Vaselova, que l'amélioration après le traitement antibiotique est très lente. Les patients avaient reçu 2 semaines de ceftriaxone parentérale. Trois mois après le traitement, 5 patients sur 35 étaient en rémission complète, ils étaient 18 à 2 ans, et cela sans notion de retraitement (180).

Parmis ces essais les principaux biais retrouvés étaient :

Valesova a inclus 35 patients séropositifs pour la Lyme avec des arthrites sans notion de diagnostic différentiel, mais 11 d'entre eux avaient d'autres arguments microbiologiques (PCR + dans les tissus ou culture +). Le protocole de randomisation n'était, dans la majorité des cas, pas décrits (sauf pour (174)). Les critères de jugement sont souvent imprécis, dans la plupart des cas c'est la persistance de l'épanchement articulaire jugé par le médecin. L'analyse a été faite, dans la majorité des cas, per protocole. La gestion des données manquantes n'a jamais été précisée. Les essais étaient en ouverts, seuls deux essais étaient en aveugle (173, 176)

Les traitements non antibiotiques

Malgré le traitement antibiotique, selon les études, entre 25 et 50 % des patients présenteraient des arthrites réfractaires. La physiologie de ces arthrites est encore mal connue. Il existe des arguments plaidant en faveur d'une persistance possible de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans la synovie qui serait alors un sanctuaire pour la bactérie. Mais la persistance d'ADN de la bactérie dans le liquide articulaire ne signifie pas que l'affection soit active et d'autres auteurs plaident plus pour une réaction immunologique postinfectieuse (181). Pour ces patients, l'efficacité des traitements anti-inflammatoire a été étudiée. Puechal *et al* (181) d'une part et Arvikar *et al* (172) d'autre part ont réalisé une revue de la littérature des traitements non antibiotiques à proposer aux patients souffrant d'arthrite réfractaire. Ces résultats sont à interpréter à la lumière de l'évolution spontanément favorable de la majorité des arthrites de Lyme, en moyenne en 4 ans, et cela même en l'absence d'antibiothérapie (181).

Positionnement FFMVT :

Malgré le traitement antibiotique, selon les études entre 25 et 50 % des patients présentent des arthrites réfractaires. La physiologie de ces arthrites est encore mal connue. Il existe des arguments plaidant en faveur d'une persistance possible de *B. burgdorferi* dans la synovie qui serait alors un sanctuaire pour la bactérie. D'autres auteurs plaident plus pour une réaction immunologique postinfectieuse (181). Pour ces patients, l'efficacité des traitements

antiinflammatoire a été étudiée. Puechal *et al* (181) d'une part et Arvikar *et al* (172) d'autre part ont réalisé une revue de la littérature des traitements non antibiotiques à proposer aux patients souffrant d'arthrite réfractaire. Ces résultats sont à interpréter à la lumière de l'évolution spontanément favorable de la majorité des arthrites de Lyme en moyenne en 4 ans et cela même en l'absence d'antibiothérapie (181).

Les traitements adjuvants utilisés dans les arthrites réfractaires n'ont pas fait l'objet d'essai randomisé. Les données d'efficacité sont connues essentiellement grâce à des études descriptives.

L'efficacité des **corticoïdes** en infiltration intraarticulaire chez les patients souffrant d'arthrite de Lyme réfractaire a été longuement débattue. Les patients réfractaires de l'étude Steere *et al.* avaient reçu plus de corticoïdes en infiltration avant l'antibiothérapie que les autres. L'absence de contrôles ne permet pas de déterminer si c'était un facteur confondant (patients avec une forme plus sévère) ou la cause de l'échec thérapeutique (182). Elle a néanmoins montré son efficacité dans de nombreuses études notamment non randomisées (178, 183). Les infiltrations soulageaient notamment 6 des 9 patients avec une arthrite réfractaire à deux lignes danse l'étude de Nimmrich *et al*.(179).

L'utilisation **d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs** dans cette indication a fait l'objet d'une seule étude. Steere *et al*. ont comparé deux stratégies thérapeutiques chez 63 patients avec arthrite réfractaire aux antibiotiques. La première stratégie associait AINS, infiltration de corticoïdes et synovectomie en cas d'échec à 12 mois. La seconde stratégie utilisée associait, après négativation de la PCR dans le liquide articulaire, 3 mois hydroxychloroquine, puis, en cas d'échec, 3 mois de méthotrexate et enfin un anti-TNF, l'infliximab, si échec à 3 mois. En cas d'échec à 12 mois les auteurs discutaient la synovectomie. Neuf synovectomies ont été réalisées sur 20 patients du 1er groupe contre 3 chez 42 patients de la seconde stratégie. Les immunosuppresseurs permettraient d'éviter le recours la chirurgie dans un nombre important de cas.

L'évolution naturelle de l'arthrite de Lyme est spontanément favorable en quatre ans en moyenne. De ce fait, Steere *et al*. ont comparé les deux attitudes thérapeutiques dans une cohorte historique de 21 patients non traités par antibiotiques. L'évolution était de 43 mois sans traitement contre 16 mois dans les deux stratégies de traitement ($P < 0,001$).

La synovectomie (ablation chirurgicale du pannus) est une option de dernier recours dans les arthrites réfractaires. Dans l'expérience de Steere *et al*. chez les patients avec une arthrite de Lyme réfractaire d'une durée de 38 mois en moyenne, la résolution de l'épanchement articulaire après synovectomie était obtenue dans 80 % des cas (183, 184).

Synthèse

Au total, les données la littérature permettent de montrer que plusieurs protocoles d'antibiotiques sont actifs. Les antibiotiques qui semblent être efficaces sont la doxycycline, la ceftriaxone et la pénicilline. Les données suggèrent une supériorité d'un traitement de 28 jours comparé à un traitement de 14 jours (niveau de preuve faible). Environ un quart des patients présenterait une arthrite réfractaire après deux lignes de traitement antibiotique. Parmi ces arthrites réfractaires, il existe une faible part de patients présentant des arguments pour une persistance bactérienne. Cependant, dans la majorité des cas, en l'absence de bactérie détectable par les moyens actuels, on peut supposer que la persistance des symptômes soit en lien avec une inflammation dérégulée. Il existe des données de faible évidence en faveur d'un traitement par infiltration locale de corticoïdes, de traitements immunosuppresseurs ou antiinflammatoires généraux et, en dernier recours, de la synovectomie. Ces traitements ne sont envisageables qu'une fois la PCR *Borrelia* dans le liquide synovial négative. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la place des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs dans cette indication. Il n'existe pas de donnée concernant l'efficacité de la corticothérapie générale chez l'humain.

Il n'existe pas actuellement d'étude, notamment comparative ou randomisée, permettant de montrer qu'un traitement supérieur à 4 semaines, d'emblée ou secondairement, serait plus efficace.

Des études comportant différentes durées d'antibiothérapie, ou des retraitements antibiotiques, comparées à une prise en charge symptomatique, sont nécessaires.

► Avis du groupe de travail

Le groupe de travail était en accord avec les données de la littérature.

L'infiltration de corticoïdes est assez efficace en dans le cadre des arthrites réfractaires aux traitements antibiotiques.

La Ceftriaxone est utilisée en pédiatrie.

En cas d'atteinte articulaire réfractaire : remettre en question le diagnostic. Un diagnostic différentiel fréquent en pédiatrie est l'arthrite juvénile idiopathique (qui relève d'n traitement immunosuppresseur). Se reporter au chapitre des diagnostics différentiels.

► Recommandations du groupe de travail

Description clinique

La borréliose de Lyme peut donner lieu à des atteintes articulaires précoces et tardives avec un délai de 4 jours à plusieurs années après l'érythème migrant. C'est une des atteintes les plus fréquentes (jusqu'à 20 % selon les études).

L'atteinte articulaire précoce se manifeste sous forme de monoarthrite (parfois d'oligoarthrite) clinique des grosses articulations, survenant de façon plus fréquente au niveau des genoux.

Le tableau est caractérisé par des épisodes inflammatoires spontanément résolutifs en quelques semaines, évoluant par poussées, avec épanchement articulaire plus ou moins important. L'articulation la plus proche du site de la piqûre est touchée préférentiellement.

L'évolution sans traitement se fait par poussées, avec des douleurs modérées contrastant avec le volume de l'épanchement, sans impotence fonctionnelle majeure.

Stratégie diagnostique

Il est recommandé de prendre un avis rhumatologique, en particulier pour la ponction articulaire.

Devant une mono ou oligoarthrite survenant dans les 6 mois après une piqûre de tique, le diagnostic de borréliose de Lyme articulaire repose sur la notion d'une piqûre avérée de tique récente, un érythème migrant récent, et/ou une sérologie sanguine, associée si besoin à la ponction de liquide articulaire pour une PCR.

La sérologie sanguine est recommandée : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot ;

Le diagnostic peut être évoqué dans les situations suivantes :

- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire négative (et en l'absence d'autre cause) ;
- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire non faite (et en l'absence d'autre cause) ;
- PCR sur liquide articulaire positive à *Borrelia burgdorferi sensu lato.*

Stratégie thérapeutique

Le traitement recommandé de l'atteinte rhumatologique de la borréliose de Lyme est une antibiothérapie par doxycycline[7] (200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans, sans dépasser 200 mg), pendant 28 jours.

En cas de contre-indications à la doxycycline (enfant de moins de 8 ans ou femme enceinte aux 2e et 3e trimestres), une céphalosporine de 3e génération injectable sera proposée : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours.

Surveillance

Il est recommandé un suivi de l'observance et une réévaluation clinique mensuelle par le médecin traitant.

L'évolution de l'épanchement est lente : disparition au bout de 3 mois à 6 mois.

En cas de récidive des symptômes ou de nouveaux symptômes :

- rechercher un diagnostic différentiel (se reporter au paragraphe sur les diagnostics différentiels) ;
- prendre un avis rhumatologique sur l'intérêt d'un nouveau prélèvement de liquide articulaire ;
- si la PCR est toujours positive 3 semaines après la fin du traitement antibiotique, une deuxième ligne de traitement antibiotique doit être proposée avec une molécule différente de la première.

L'arthrite réfractaire est définie comme ayant résisté à deux cures d'antibiotiques bien conduites avec une PCR sur le liquide intra-articulaire négative (environ 10 % des arthrites de Lyme aux États-Unis). Dans cette situation, un diagnostic différentiel doit être évoqué et un avis spécialisé est indispensable.
Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent constituer un traitement d'appoint des arthrites réfractaires après deux lignes d'antibiothérapie, sur avis spécialisé. Ces thérapeutiques ne doivent pas être proposées :

- tant que la PCR est positive dans le liquide synovial ;
- moins de 3 semaines après la fin d'un traitement antibiotique.

Le traitement par corticothérapie générale n'est pas recommandé.

[7] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Tableau 17. Récapitulatif des recommandations de traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Niveaux de preuve	Commentaires éventuels
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Doxycycline 200mg 28J (4mg/kg en deux doses > 8 ans)	Ceftriaxone 2g 14J (75 à 100 mg/kg)	Accord C professionnel	
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	Ceftriaxone 2G (50 à 75 mg/k/J) j 2 à 4 semaines	Doxycycline 100 mg X2/J 4 semaines (4mg/kg en 2 doses > 8 ans) Amoxicilline 500 mg X3 J semaines (50 mg/kg en 3 doses)	Accord C professionnel Na	
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	Doxycycline 100mg X2 Po 21J	Ceftriaxone 2 G/J IV 21 J Amoxicilline 3 X de 500 à 100 mg/J pour 21 J	Na	Possibilité d'utilisation d'autre C3G comme la cefotaxine est proposée (dose non précisée)
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016 Belgique (171)	Doxycycline 100mg X2 28 J (4mg/kg en deux doses > 8 ans) Amoxicilline 500 mg X3 (50mg/kg/J) 28 J	Ceftriaxone 2 G/J IV 100Mg/kg 14 à 21 J (100mg/kg)	Na	Ceftriaxone réservée aux formes réfractaires, se discute également la reprise d'un traitement per os
Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Allemagne 2017 (31)	pénicillines IV ceftriaxone 50 mg/kg max 2 G/J cefotaxine 2g X3 durée 14 j	doxycycline 4 mg/kg dans 1-2 doses max 200 g J Amoxicilline 50 mg/kg en 3 doses (dose maximale 3x500 mg/jour) durée 14J enfant de moins de 9 ans allergique pénicilline et céphalosporine discuter azithromycine ou roxithromycine	IA	
Deutsche Borreliose-Gesselschaft 2010 (170)	Ceftriaxone 2 g/j Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Cefotaxine 2-3 X 4 g Minocyciline 200mg introduit de façon graduelle Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Na	
European Lyme neuroborreliosis (EFNS) 2010 2010 (166)	Ceftriaxone 2 g IV/J 3 semaines	Doxycycline 200 mg/J 3 semaines (uniquement en cas d'atteinte périphérique isolée)	Accord professionnel	

Tableau 17. Récapitulatif des recommandations de traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Niveaux de preuve	Commentaires éventuels
Haut conseil de la santé, 2013 associé aux Richtlijnconsortium Nederland Pays-Bas 2011 (185, 186)	Doxycycline 100mg X2 30 J (4mg/kg en deux doses > 8 ans) Amoxicilline 50mg/kg/j en 3 dose 30 jours en dessous cet âge	En cas d'échec de la doxycycline ceftriaxone 2gIV 14J (100mg/kg)	Niveau 1 (choix de molécule) Niveau 3 (durée)	
British Infection Association *GB* 2011 (89)	Doxycycline 100 mg X2/J 30à à 60 J	Ceftriaxone 2g IV 14 à 21 J	Na	
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) France, 2014 (169),	Non traité reprise des recommandations de 2006		Na	
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) 2014 Etats-Unis (90).	Non précisé seul le retraitement d'une maladie Lyme déjà traité a été explicité		Na	
Swiss Society of Infectious Diseases, 2016 (108)	Traitement non précisé		Na	

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

Auteur année Niveau de preuve	Critères d'inclusions	Interventions	Nombre de sujets inclus		Critères de jugements	Résultats
			Total	Formes tardives d'arthrite		
Arvikar et Steere, 2015. Revue de la littérature 2015 GB (172) Niveau 1						
Steere *et al.* GB 1985 (173) Niveau 2	Patients vivants en zone endémie ou ATCD EM ou menigoradiculite et Arthrites ou oligoarthrites récidivantes et fortement séropositives (non détaillé)	Essai thérapeutique randomisé contre placébo en double aveugle Benzathine pénicilline 2,4 Miu par semaine 3 semaines Étude secondaire 20 patients traités par pénicilline 20UI/J 10 J	20 Benzathine pénicilline 20 pénicillines 20 placebos	20 Benzathine pénicilline 20 pénicillines 20 placebos	Disparition des arthrites cliniques (visite entre 3 et 12 mois et suivi téléphonique 24 mois	7/20 [35 %] traité par pénicillines en Réponse complète 0/20 dans le groupe placébo P=0,02 11/20 [55 %] Réponse complète dans le groupe pénicilline IV
Steere *et al*, 1994 GB (182) Niveau 2	Patient >13 ans Mono et oligo arthrite Séropositif en ÉLISA Exclusion si traitement supérieur à 1 mois antérieur	Essai prospectif randomisé doxycycline 200 mg/J amoxicilline plus probenecid 30 J étude non randomisée 2 semaines IV arthrites persistantes 3 mois après un traitement oral ou par pénicilline	38 16	38 16	Suivi à 2, 4 et 8 semaines puis tous les mois Arthrites cliniques persistantes jugées par l'investigateur	8/20 Réponse complète dans le groupe doxycycline 16/18 Réponse complète dans le groupe amoxicilline Les non-répondeurs avaient reçu plus de corticoïde en intraarticulaire 5/18 [27 %] versus 4/36 [11 %] ; p= 0,12 0/16 patients de la deuxième cohorte traités par ceftriaxone sont en rémission après TT corticoïdes donnés avant traitement possiblement en cause dans échec thérapeutique

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

Dattwyler *et al.,* 1988 (174) Niveau 4 [pour cette question]	[1986-87] âgé de >1 an vivant en zone endémie ou EM 3 mois ou moins avant inclusion Et/ou séropositif pour B.B [non précisé] Et 2 signes objectifs parmi les atteintes suivantes : système nerveux central et périphérique, cardiovasculaire, musculosquelettique). Le type d'atteinte n'était pas précisé. Exclusion des diagnostics différentiels/VDRL négatif. Et absence de traitement pour les mêmes symptômes	Essai prospectif randomisé Pénicilline IV (10 j) or CTX (14 j) Associé à une cohorte non randomisée CTX 2 ou 4 g	23 31	16 23	Réponse jugée cliniquement par l'investigateur	Taux de réponse 50 % 5/10 Pénicilline 92 % 12/13 CTX Taux de réponse de la cohorte 87 % 27/31 CTX Globalement réponse >90 % réponse à CTX
Dattwyler *et al.,* 2005 (175) Niveau 4 Pour cette question	(1990-1994) âgé de >1 an zone endémie ou EM 3 mois ou moins avant inclusion et ACA, Arthrite,	Essai prospectif en ouvert randomisé étudiant CTX 14 j contre 28 J	201 (100 patients 14 j 101 2 8J) Analyse 147 patients séropositif	182 (88 groupe 14 et 96 groupe 28 j)	Suivi 2, 4 semaines puis 3 6 et 12 mois Sévérité de la maladie cotée par l'investigateur (sévérité faible,	Étude d'efficacité sur 147 séropositifs selon CDC (pas détails sur les patients exclus) Atteintes non décrites correctement. initialement, 182 patients avaient une atteinte rhumatologique, mais la différence entre arthrite et arthralgie (au vu des chiffres énoncés il est plus probable qu'il s'agit de douleur articulaire) 94 % 75/80 de réponse dans le groupe 14 J.

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

	méningoradiculite neuropathies périphériques >3mois Séropositifs en ELISA et WB' interprété selon CDC) Et Exclusion des diagnostics différentiels/M VDRL négatif Et absence de traitement pour les mêmes symptômes		s		moyenne ou importante)/en post traitement l'investigateur détermine si le patient était guéri, avait été amélioré ou si le traitement était sans effet	100 % 0 63/63 dans le groupe 28J dans le groupe 28-J (P=0.07)
Oksi *et al.*, 2007 (176) Niveau 2	Les critères diagnostic NL certain : Parésie faciale, méningite méningoradiculite, anomalies du LCS ou synthèse intrathécale IG spécifique Les critères NL possibles étaient des manifestations moins fréquentes et la SP.	Essai prospectif randomisé en double aveugle traitement prolongé amoxicilline 1 g X2100j [n=72] comparé au placébo [n=73] après 3 semaines d'un traitement ceftriaxone 2 G/J	145 [62 diagnostic s de certitude)	45	Score EVA de 0 à 100 ; 50 lors du début du traitement à 1, 3, 6 et 12mois	Excellente réponse 49/53 groupe amoxicilline et 47/54 dans le groupe placébo (NS) 37/45 arthrite de Lyme avait une excellente ou une bonne réponse

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

Daikh *et al.*, 2013 Etats-Unis (177) Nive au 4	(2002-2008) screening selon les données de facturation + Arthrites documentées médicalement et Séropositif (selon CDC) ÉLISA et WB et diagnostics différentiels éliminés (bactérien notamment)	Cohorte prospective suivie	81	81	Étude comparative entre la population pédiatrique et adulte/ Uniquement descriptive	75 % [n= 61] ont reçu une seule ligne ATB Concernant la forme pédiatrique l'amoxicilline [48 %], la doxycycline [48 %], la cefuroxime [2 %] et l'amoxicilline [2 %] et l'azithromycine [2 %]. 3 enfants [6 %] ont suivi un cours De ceftriaxone après 2 cycles oraux d'antibiotiques. Forme adulte [45 %] doxycycline1 un mois de ceftriaxone3 [10 %] plus de 3 mois d'antibiotiques.
Valesova *et al.*, 1996 République tchèque Niveau 4 (180)	Patient avec arthrites et séropositifs pour la maladie de Lyme (ELISA et WB) (cas possible) (probable chez 11 patients avec PCR positives dans d'autres tissus)	Cohorte prospective suivie 3 ans 2 g/j IV ou IM ceftriaxone	35	35	Évaluation clinique à 6 mois 12 mois 24 et 36 mois Classé en réponse complète, aggravation ou apparition de nouveaux symptômes	À 6 mois : RC : 7/33 des patients, Tres bonne RP 15/33 3/33 rechute, 2/33 non amélioré aggravation 1/33 nouvelles manifestation 3/33 À 1 an : RC : 14/33, très bonne réponse partielle 13/33 2/33 nouvelles manifestations, 3/33 rechute pas d'amélioration 1/33 patient : À 3 ans RC : 16/33 très bonne réponse partielle 10/33 rechute 6/33 nouvelle manifestation 1/33 non répondeur 2/33
Traitement non antibiotique des arthrites de la maladie de Lyme tardive						
Sterre *et al.*, 2006 (183) Etats-Unis	>12 ans Arthrite de Lyme selon CDC mono ou oligo arthrite	Cohorte prospective Traitement selon les soins courants respectant les recommandations de	117	117	Arthrite clinique jugée par le clinicien	43 % [n=50] en rémission après la première ligne ATB (71 % 45/71 des patients TT par amoxicilline ou doxycycline ; 5/46 11 % des groupes ceftriaxone < 4 semaines IV et < 8 semaines per os

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

	et Séropositif en ELISA et WB	l'IDSA Stratégie 1 [1987 93] AINS/infiltration et si échec 12 à 24 mois synovectomie Après 1994 stratégies 2 si PCR négative utilisation hydroxychloroquine et si échec 3 mois MTX puis Infliximab et si échec synovectomie				57 % (67) arthrites réfractaires : stratégie 1 : 20 (2 perdue de vue) 9 synovectomies (8 PCR – in situ) amélioration lente chez tous les patients 14 mois stratégie 2 42 patients (3 perdues de vue) 81 % de résolution symptômes en 8 mois en moyennes 3 synovectomies avec une seule réussite 62 patients réfractaires comparés 21 patients historiques non traités par atb durée des symptômes 43 mois vs 16 mois p<00,1
Renaud *et al.* 2004 Suisse (178) niveau 4	(1999-2004) mono, oli ou polyarthrite avec ou sans contexte de piqûre de tique ou EM ET séropositif ÉLISA (biomérieu) ET W_B ou PCR + dans sang ou liquide synovial Pas de diagnostic différentiel	Cohorte rétrospective (questionnaire envoyé à l'ensemble des rhumatologues de la région) suivie de >6 mois tt selon les soins courants	24	24	Réponse classée par l'investigateur Excellents résultats = absence de symptôme au long court après ATB seul Correct= nécessité d'une infiltration ct ou plus Mauvaise : persistance de symptôme > 6 mois après le début du traitement	TT oral 42 % (n=10 (doxycycline ou amoxicilline — acide clavulanique 30 j) 58 % (n=14) TT IV (ceftriaxone ou amoxicilline ac clavulanique) 21 J Monoarthrite Excellent 55 % (n=11) bon 35 % (n=7) mauvais 10 % (n=2) Polyarthrite bonne n =2 mauvais n=2 38 % de'injection intraarticulaire (corticoides n=7 acide osmsotique n=7) pas d'atteinte chronique relevée
Nimmrich *et al.*, 2014 Allemagne	(2009-2012) patients pédiatriques	Cohorte prospective Traitement selon les soins courants	31	31	Efficacité d'un traitement : absence de	Détails du TT non détaillé (amoxicilline, doxycycline, cefuroxime, ceftriaxone)/durée non détaillé

Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme

(179)	avec arthrites et sérologie positive en ÉLISA ET en WB Exclusions des diagnostics différentiels (listés)	Suivi 11-44 mois			nécessité d'un traitement secondaire	65 % (n=20) de rémission après le premier TT ATB 23 % (n=7) rémission après le deuxième TT ATB 13 % (n=4) en rémission après deux TT ATB et une infiltration intraarticulaire (triamcinolone hexacetonide) 6 % (n=2) en rémission âpre deux TT ATB et deux ou plus infiltration intraarticulaire 10 % (n=3) TT IS (AINS/MTX ° après au moins deux TT ATB et une infiltration CT 1 patient symptomatique en fin de suivi pas de différence entre les groupes (âge ; durée symptômes, type de symptômes) 4 semaines après infiltration 87 % (6/7), 4/8 restent asymptomatique 40 mois

2.2.5 Les atteintes cardiaques précoces et tardives

► Description clinique

L'atteinte cardiaque est rare : 0,5% à 10% des borrélioses de Lyme selon les études. La forme cardiaque principale de borréliose de Lyme est le bloc auriculo-ventriculaire survenant de 4 jours à 7 mois après la piqûre de tique. Les signes cliniques rapportés par les patients sont des douleurs thoraciques, des palpitations, une dyspnée, voire des syncopes. L'ECG peut retrouver des troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire ou d'autres troubles du rythme. Il a été rapporté des péricardites, des myocardites, et des pancardites.

Les manifestations cardiaques sont davantage spécifiques de la borréliose de Lyme disséminée précoce, même si en l'absence de traitement ces manifestations peuvent se retrouver à des stades plus tardifs. Parmi les manifestations cardiaques spécifiques de la phase tardive, la cardiomyopathie dilatée inexpliquée semble être incriminée, sous réserve d'un très faible niveau de preuve (187-189).

► Traitement, évolution et pronostic

Les atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme ont un pronostic semblable aux autres formes de la maladie. Les patients avec suspicion clinique élevée de borréliose de Lyme et présentant une syncope ou un BAV 2 ou 3 doivent avoir une surveillance scopée. (188, 190). Une surveillance similaire est également recommandé pour les BAV1 avec PR>300ms (190). Cette surveillance doit s'effectuer dans un hôpital ayant la possibilité de poser un pacemaker temporaire. En effet, une évolution défavorable du BAV avec nécessité de pose d'un pacemaker temporaire est observée dans 35% des cas (191). Cependant, le BAV de haut degré est la plupart du temps résolutif en moins d'une semaine. La pose d'un pacemaker permanent n'est donc pas recommandée en première intention (192).

Le traitement antibiotique des atteintes cardiaques n'est en pratique pas séparable de celui des autres manifestations secondaires qui ont permis leur découverte. Cette situation impliquant l'atteinte d'au moins deux organes, fera préférer un traitement parentéral (ceftriaxone) plutôt qu'un traitement oral (cyclines ou amoxicilline) pour une durée de 21 jours. Les patients ayant une atteinte cardiaque minime (BAV1 avec PR<300ms), et l'absence d'autres symptômes peuvent être traités par une antibiothérapie orale (amoxicilline ou doxycycline) (193), l'objectif d'un traitement précoce étant l'élimination rapide du spirochète. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans la résolution des troubles de conduction, mais elle est surtout utile pour éviter l'évolution vers une phase tardive ou traiter les formes extra cardiaques associées (188, 194).

Le traitement des cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de borréliose de Lyme n'est pas recommandé au vu du manque actuel de preuve de lien de causalité. (195-197)

Le pronostic des atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme, traitée par une antibiothérapie adaptée, est similaire aux atteintes extra cardiaques. Le recours à un pacemaker temporaire est de l'ordre de 60% pour les BAV de haut degré (198). L'indication d'un pacemaker permanent reste exceptionnel (190, 199)

Dans la littérature, 12 cas de décès liés à une atteinte cardiaque de la maladie de lyme ont été publié. Dans tous les cas, on note la présence d'une mort subite lié à des lésions de myocardite. Dans 2 cas un BAV de haut degré avait été mis en évidence. La PCR sur tissu myocardique était positive dans 10 cas et la sérologie dans 10 également. Dans tous les cas aucune antibiothérapie n'avait été débutée (200-204)

Une étude rétrospective du CDC aux Etats-Unis, entre 1995 et 2013, dans les principaux états américains endémique de la borréliose de Lyme, a mis en évidence 2 cas de décès liés à une atteinte cardiaque parmi 121 894 cas de maladie de lyme confirmée (0,002%) (205)

Une revue systématique de la littérature sur les BAV III et borréliose de Lyme a été publiée en 2014 par Forrester *et al*. Les données de 45 patients, vivant aux Etats-Unis, et ayant un BAV3, ont été collectées. Une antibiothérapie par ceftriaxone a été mise en place dans 47% des cas, une antibiothérapie *per os* seule dans 35% des cas (penicilline ou tetracycline), et 31% ont reçu une corticothérapie (selon les anciennes recommandations). Un pacemaker provisoire a été posé dans 40% des cas et dans seulement 4% des cas un pacemaker permanent était nécessaire. Aucun patient n'est décédé (187).

► Avis et recommandations du groupe de travail

Description clinique

La forme cardiaque principale de borréliose de Lyme est le bloc auriculo-ventriculaire, survenant de 4 jours à 7 mois après la piqûre de tique.

Les signes cliniques rapportés par les patients sont des douleurs thoraciques, des palpitations, une dyspnée, voire des syncopes.

L'ECG peut retrouver de troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire ou des troubles du rythme.

Il a été rapporté des péricardites, des myocardites et des pancardites.

Stratégie diagnostique

En cas de tableau clinique compatible et de notion de piqûre de tique, il est recommandé de réaliser une sérologie sanguine de borréliose de Lyme.

Il est recommandé de recourir à un avis spécialisé en cardiologie.

Stratégie thérapeutique

Le traitement antibiotique des atteintes cardiaques n'est en pratique pas séparable de celui des autres manifestations secondaires qui ont permis leur découverte.

Si une surveillance cardiologique est nécessaire en hospitalisation, un traitement en intraveineuse par ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) sera débuté, avec un relais *per os* dès que possible par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte sauf chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse ; 4 mg/kg/j chez l'enfant à partir de 8 ans), ou amoxicilline (3 g/j chez l'adulte et 100 mg/kg/j chez l'enfant), pour une durée totale de 21 jours.

Si le patient peut être traité en ambulatoire, un traitement par doxycycline[8] ou amoxicilline sera débuté pour une durée de 21 jours.

Le recours à un pacemaker temporaire peut être indiqué selon avis spécialisé.
Le traitement des cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de borréliose de Lyme n'est pas recommandé au vu du manque actuel de preuve de lien de causalité.

[8] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Surveillance

L'évolution est en général favorable en quelques semaines. Aucune surveillance spécifique n'est nécessaire.

2.2.6 Les atteintes ophtalmologiques précoces et tardives

► Description clinique

L'atteinte ophtalmologique semble rare (1% des formes disséminées), mais la Borréliose de Lyme peut atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil.

Les signes cliniques peuvent être une baisse d'acuité visuelle, une diplopie, des douleurs oculaires et des troubles de l'accommodation.

Les principales manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme disséminée tardive sont l'uvéite et la neuropathie optique (rétro-bulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé. L'évolution est en général favorable sous traitement avec des BAV séquellaires parfois (206-208).

L'examen ophtalmologique peut retrouver une uvéite (antérieure, postérieure ou panuvéite), une conjonctivite au stade précoce, une kératite, une rétinopathie, une épisclérite ou une neuropathie ophtalmique.

► Stratégie diagnostique (Cf. recommandations internationales)

En présence d'une atteinte clinique compatible, la sérologie sanguine doit être effectuée, elle est généralement positive en cas de borréliose de Lyme ophtalmologique.

Une PCR à la recherche de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans l'humeur aqueuse et une recherche d'anticorps dans le LCS sont recommandées en seconde intention en cas de doute diagnostique. La ponction de l'humeur aqueuse sera faite en milieu spécialisé et sur avis d'un ophtalmologue.

► Traitement des atteintes ophtalmologiques

Il n'y a pas de protocole consensuel disponible pour le traitement des différents types d'atteintes ophtalmologiques.

Comme pour la syphilis, les uvéites et les atteintes neuro-ophtalmologiques sont considérées comme une atteinte neurologique de borrélisoe de Lyme (Cf. chapitres consacrés). Le traitement repose sur l'antibiothérapie et un traitement corticoïde, à discuter par les spécialistes. La corticothérapie est utilisée localement en cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite, surtout antérieure. Un agent cycloplégique peut être ajouté si l'inflammation est importante. La corticothérapie systémique est proposée dans les formes sévères postérieures et neuro-ophtalmologiques.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Description clinique

L'atteinte ophtalmologique semble rare (1 % des formes disséminées), mais la borréliose de Lyme peut atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil.

Les signes cliniques peuvent être une baisse d'acuité visuelle, une diplopie, des douleurs oculaires et des troubles de l'accommodation.

Les principales manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme disséminée tardive sont l'uvéite et la neuropathie optique (rétrobulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé.

L'examen ophtalmologique peut retrouver une uvéite (antérieure, postérieure ou panuvéite), une conjonctivite au stade précoce, une kératite, une rétinopathie, une épisclérite ou une neuropathie ophtalmique.

Stratégie diagnostique

En présence d'une atteinte clinique compatible, la sérologie sanguine doit être effectuée : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot. Elle est généralement positive en cas de borréliose de Lyme ophtalmologique.

Une PCR à la recherche de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans l'humeur aqueuse et une recherche d'anticorps dans le LCS sont recommandées en seconde intention en cas de doute diagnostique. La ponction de l'humeur aqueuse sera faite en milieu spécialisé et sur avis d'un ophtalmologue.

Stratégie thérapeutique

En cas d'atteinte ophtalmologique, un avis ophtalmologique spécialisé est indispensable, particulièrement si l'atteinte est postérieure ou accompagnée d'une neuropathie.

Il n'y a pas de protocole consensuel à ce jour pour le traitement des différentes atteintes ophtalmologiques.

Comme au cours de la syphilis, les uvéites et les atteintes neuro-ophtalmologiques sont considérées comme des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme (cf. les atteintes neurologiques précoces dans le chapitre 2.2).

Le traitement repose sur l'antibiothérapie recommandée en cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme, associée à un traitement corticoïde, à discuter par les spécialistes.

Un traitement corticoïde local est recommandé en cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite, surtout antérieure.

Un traitement corticoïde systémique est proposé dans les formes sévères postérieures et neuro-ophtalmologiques. Un agent cycloplégique peut être ajouté si l'inflammation est importante, ainsi que la vitamine A.

Surveillance

La surveillance doit être effectuée en ophtalmologie.

L'évolution dépend de la structure anatomique oculaire touchée et de l'intensité de l'atteinte initiale. Elle est généralement favorable sous traitement mais des baisses d'acuité visuelle séquellaires peuvent persister.

3. Manifestations cliniques, diagnostic et traitement des formes tardives de maladies de Lyme

La maladie de Lyme est due à une infection par *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Le traitement antibiotique est efficace dans la majorité des cas.

Positionnement FFMVT :

La maladie de Lyme est due à une infection par *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Certains cas sont diagnostiqués tardivement (> 6 mois) et présentent des signes cliniques parfois graves (neurologique, dermatologique, et articulaire principalement), suivis de séquelles éventuelles, malgré un traitement adapté. De plus, certaines études rapportent qu'entre 2% et 40% des patients souffrent de symptômes persistants parfois invalidants et souvent subjectifs (fatigue, troubles musculo-squelettiques, troubles neurocognitifs), des mois voire des années après un traitement bien conduit et malgré l'absence de signe microbiologique d'infection active (108, 152, 209, 210).

Un des objectifs de ces recommandations est donc de faire le point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant les manifestations tardives de la maladie de Lyme, à la fois objectives et subjectives, et leur prise en charge.

Pour y répondre, nous avons interrogé la base de données de Medline et de la Cochrane Library. Nous avons inclus les recommandations et conférences de consensus, les méta-analyses, les revues de la littérature, les essais randomisés, les études de cohorte, les études cas-témoins, et les études transversales. Nous avons aussi inclus des études réalisées sur des modèles animaux lorsqu'elles permettaient de mieux comprendre la physiopathologie de certaines manifestations cliniques peu décrites par ailleurs. N'ont été inclus que les publications rédigées en anglais ou en français.

Nous n'avons pas utilisé dans cet argumentaire scientifique le terme de « Lyme chronique » qui est sujet à débat (211). Il recouvre des situations très différentes de l'atteinte neurologique à expressions tardives (>6 mois après la piqûre de tique) aux symptômes prolongés post traitement, ou des syndromes polymorphes post piqûre de tique. Ce sont donc ces termes qui ont été privilégiés.

3.1 Les recommandations antérieures : méthodologies

Les méthodologies des recommandations sur la borréliose de Lyme et les autres maladies transmises par les tiques sont résumées dans le tableau 19.

Quatorze recommandations nationales et internationales ont été analysées. Celles-ci émanaient de sociétés savantes nationales ou internationales sauf deux écrites par des associations de médecins : les recommandations de *la Deutsche Borreliose Gesselschaft* et celles de l'*International Lyme and Associated Diseases Society (*ILADS) aux Etats-Unis.

L'ILADS est une association internationale à but non lucratif regroupant des médecins et des patients autour de la maladie de Lyme. Les recommandations de l'ILADS ont été rédigées par un groupe de travail composé d'un épidémiologiste, d'un représentant de patients et d'un rééducateur et relues par le comité pluridisciplinaire de l'ILADS. Ces recommandations sont sujettes à controverse, car elles ont rejeté les résultats des essais randomisés du fait de leur biais au profit de résultats de cohortes ou d'essais non comparatifs. Les recommandations sont cotées comme des recommandations fortes, mais sur une évidence scientifique très faible. Ces recommandations ne remplissaient pas les critères de qualité d'une recommandation de bonne pratique selon le

consortium AGREE (212) (groupe de travail de 3 personnes, non représentatif des professionnels cibles, le groupe de lecture externe n'était pas présenté). Les questions traitées dans cette recommandation étaient celles du traitement post piqûre immédiate, la durée du traitement de l'érythème migrant et la durée du traitement des autres formes de maladies de Lyme sans précision de la forme.

Positionnement FFMVT :

Les recommandations de l'ILADS sont les seules disponibles sur le site américain *National Guidelines Clearinghouse.*

En Allemagne, il existe deux publications de recommandations. D'une part, il existe celles de l'AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.,) qui est une association fédératrice de 175 sociétés savantes et émet des recommandations selon une méthodologie très proche de celles de HAS (groupe de développement, mise en place de questions-clés, revue systématique et détaillée de la littérature, groupes chargés d'écrire des recommandations gradées selon un consensus, validation externe et mise à jour). Concernant la forme neurologique, les recommandations ne sont terminées qu'à 72 % de même que celles de formes rhumatologiques. Les phases de cotation en GRADE ou de validation externe sont en cours. Celles des formes cutanées sont terminées. D'autre part, il existe celle de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft qui est une association à but non lucratif de 200 praticiens réunis autour de la question du traitement de la maladie de Lyme. Elle a écrit des recommandations avec des niveaux de preuves, mais à notre connaissance il n'y a pas de validation externe et la méthodologie de recherche documentaire n'a pas été précisée. Celles-ci n'ont pas été reconnues par les instances officielles.

Au Pays-Bas, deux recommandations nationales simultanées ont été rédigées, d'une part, celles du Richtlijnconsortium des Pays-bas s'attachant aux démarches diagnostiques et thérapeutiques dans les formes consensuelles de maladie de Lyme, et d'autre part celles du Haut Conseil en Santé néerlandais dont le travail a été mené avec les associations de patients sur les formes persistantes polymorphes.

Les recommandations de la SPILF, celles de la British infection association, et les recommandations suisses ne précisent pas la méthodologie de la recherche documentaire. A notre connaissance, seules les recommandations suisses, néerlandaises et celles de l'EFNS ont bénéficié d'une validation externe. Les recommandations de la SPILF, de l'EFNS, de l'EUCALB, de l'ILADS, mais aussi les recommandations néerlandaises, belges et de la société de neurologie américaine ont bénéficié d'un système de gradation.

De nombreuses recommandations nationales et internationales sont en cours de mise à jour (ex IDSA, recommandations anglaises (213) et allemandes (170)).

Les recommandations ont fait l'objet de plusieurs évaluations, selon diverses méthodologies. Dersch *et al.* ont effectué une analyse selon les critères AGREE des différentes recommandations, par deux relecteurs indépendants. Cette analyse comporte une cotation de 23 items selon 6 groupes (portée, participation des parties prenantes, rigueur de développement ; clarté et présentation, applicabilité et indépendance éditoriale) (214). Selon cette évaluation, 3 des recommandations étudiées sont considérées comme de bonnes qualités selon ces critères (score global >0,5) : les recommandations de la fédération américaine de neurologique (score 0,5) (215), celle 2010 EFNS (166) (score 0,58) et celle de l'IDSA (score 0,5). Le score de l'ILADS a un score global de 0,42 (90), celles de la German Borreliosis Society de 0,25 (170). Les autres recommandations n'ont pas été traitées dans cette revue. Cette notation ne permet pas de noter la validité des dites recommandations.

Tableau 19. Récapitulatif des méthodologies des recommandations sur la borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques

Auteurs, année Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture — validation externe
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives	Non précisé	Lyme	Oui	Oui	Non
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	*The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis*	Oui	*Lyme Babebiose* HGA	Oui	Oui	Oui
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	Site internet regroupant les recommandations de l'EUCALB http://www.eucalb.com/[9]	Non	Lyme	Non	Non	Oui
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016 Belgique (171)	Borréliose de Lyme		Lyme		Oui	Oui
Haut conseil de la santé, 2013 associé au Richtlijnconsortium Nederland Pays-Bas (185, 186)	*À closer look at Lyme disease et Richtlijn Lymeziekte*	Oui	Lyme (richtlijn Lymeziekte) et post lyme (A closer look at Lyme)		Oui	Oui
American academy of neurology 2007 (216)	*Practice Parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review)*	Oui	NeuroLyme	Non	Non	Non

[9] Le site internet EUCALB n'existe plus depuis 2017 faute de financement. Le réseau européen développé par l'EUCALB existe toujours sous le nom d'ESGBOR (*ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis*), un groupe de travail sous l'égide de *l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* (ESCMID). Le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) édite désormais les recommandations de l'ESGBOR.

Tableau 19. Récapitulatif des méthodologies des recommandations sur la borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques

Auteurs, année Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture — validation externe
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Allemagne 2017 (31)	Atteinte neurologique de borréliose Lyme	Oui	Atteinte neurologique de borréliose Lyme	Non encore réalisé	Oui	Oui (mais non encore réalisé)
European Lyme neuroborreliosis (EFNS) 2010 (166)	guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis	Oui	Lyme	Oui	Oui	Oui
British Infection Association GB 2011 (89)	The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: A position statement by the British Infection Association	Non	Lyme	Non	Non	Non
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) France, 2014 (169),	Borréliose de Lyme : état des connaissances (avis)	Oui	Lyme	Non	Oui	Non
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis 2014 (90).	Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease, Expert Review of Anti-infective Therapy.	Oui	Lyme	Oui	Non	Oui
Swiss Society of Infectious Diseases	Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease	Oui méthodologie peu	Diagnostic et traitement du	Non	Oui	Oui

Tableau 19. Récapitulatif des méthodologies des recommandations sur la borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques

Auteurs, année Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture — validation externe
2016 (108)	syndrome RPC	explicitée	syndrome post traitement d'une borréliose de Lyme			

3.2 Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années)

3.2.1 Etudes retrouvées

Le tableau 20 présente le nombre d'études retrouvées portant sur les agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives.

Tableau 20. Nombre d'études portant sur les agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives

	BU	GA	AF	MI	SP	BA	VA	LU	BI	MA
Chronic/Late Lyme disease or lyme borreliosis	n = 677	n = 494	n = 497	n = 2	n = 2	n = 1	n = 3	n = 4	n = 2	n = 4
Chronic/late/recurrent arthritis	n = 210	n = 140	n = 141	n = 0	n = 2	n = 3	n = 3	n = 0	n = 0	n = 0
Chronic/late neuroborreliosis	n = 88	n = 63	n = 61	n = 2	n = 2	n = 2	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
Acrodermatitis chronica atrophicans	n = 209	n = 150	n = 153	n = 0	n = 1	n = 3	n = 2	n = 2	n = 0	n = 0
Psychosis/Depression	n = 41	n = 22	n = 22	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
Fatigue or chronic fatigue or asthenia	n = 61	n = 43	n = 43	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
Memory or concentration disturbances/impairment	n = 6	n = 5	n = 6	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
Paresthesia, neuropathic pain	n = 12	n = 8	n = 8	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
Headache, Cervicalgia/Lombalgia, Arthralgia, Myalgia	n = 213	n = 171	n = 172	n = 5	n = 0	n = 1	n = 2	n = 1	n = 0	n = 0
Chronic fever	n = 17	n = 6	n = 6	n = 2	n = 6	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0

BU = B. burgdorferi ; GA = B. garinii ; AF = B. afzelii ; MI = B. miyamotoi ; SP = B. spielmanii ; BA = B. bavariensis ; VA = B. valaisiana ; LU = B. lusitaniae ; BI = B. bissettii ; MA = B. mayonii
« Wolbachia sp » and « Lyme borreliosis » (n = 2) or « borreliosis » (n = 7)
« Midichloria mitochondrii » and « Lyme borreliosis » (n = 2) or « borreliosis » (n = 2)
« Spiroplasma spp. » and « Lyme borreliosis » (n = 0) or « borreliosis » (n = 1)
« Acinetobacter spp. » and « Lyme borreliosis » (n = 0) or « borreliosis » (n = 0)

3.2.1 Critères de sélection des études

Nous avons inclus les études étiologiques de cohorte prospective, cas-témoins, transversales prospectives et rétrospectives, et les cas cliniques, dont l'objectif principal était la recherche d'association entre des espèces de *Borrelia* et des signes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive. Toute la population était concernée (adulte et pédiatrique). Les études ne définissant pas précisément ou pas en adéquation avec les recommandations nationales et internationales la définition d'un cas de borréliose de Lyme disséminée tardive (critère d'inclusion de leurs patients) étaient exclues. Nous avons aussi exclu les études où le diagnostic de borréliose de Lyme n'était pas posé par un clinicien ou qui reposait uniquement sur des tests microbiologiques. Nous avons choisi les études portant sur les principaux symptômes rencontrés en phase disséminée tardive de borréliose de Lyme (arthrite chronique, atteinte neurologique de borréliose Lyme de Lyme tardive, ACA) et sur des signes cliniques aspécifiques évoluant depuis au moins 6 mois (parfois présents dès les stades précoces de la maladie) mais qui isolément ne permettent pas de suspecter cliniquement le diagnostic de borréliose de Lyme. Le but était de rechercher si certaines espèces incriminées dans la borréliose de Lyme étaient responsables de signes moins spécifiques rendant le diagnostic de borréliose de Lyme plus difficile et donc posé à un stade tardif. Compte-tenu de la difficulté à identifier en culture *Borrelia spp*, nous avons privilégié les études avec une identification des espèces par biologie moléculaire considérant l'association forte entre une clinique confirmée et un pathogène identifié par biologie moléculaire, surtout si exclusif.

Nous avons exclu les études purement microbiologiques sans corrélation avec des cas cliniques avérés, les études en langues autres que l'anglais et le français.

- Etudes de cohorte prospective : n = 2 (190, 217)
- Etudes cas-témoins : n = 7 (131, 218-223).
- Etudes transversales prospectives : n = 13 (123, 224-234).
- Etudes transversales rétrospectives : n = 6 (16, 235-239).
- Cas cliniques : n = 17 (240-256)

Total des études sélectionnées : n = 45

Limites méthodologiques des études sélectionnées

Les résultats étaient homogènes entre les études. Les échantillons de patients étaient représentatifs de la population étudiée, et les définitions des cas « malades » étaient simples et consensuelles. Les inclusions de patients et leur suivi étaient souvent sur plusieurs années du fait d'un faible nombre de patients réellement atteints d'une borréliose de Lyme tardive (diagnostic davantage posé en phase primaire localisé ou disséminée précoce). Les principales limites relevées sont la rareté des études étiologiques comparatives, le faible nombre de patients inclus dans les études, la difficulté à affirmer l'exposition à une piqûre de tiques a posteriori, et la disparité des tests microbiologiques utilisés dont certains ne sont pas validés (sérologies ELISA ou WB non validées selon les critères de performances requis, PCR notamment dites « maison »).

3.2.2 Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive identifiés dans la littérature (Tableau 21)

► *Borrelia spp* responsables de borréliose de Lyme

Borrelia burgdorferi sensu lato, B. afzelii, B. garinii, B. miyamotoi, B. spielmanii, B. valaisiana, B. lusitaniae, B. bissettii, B. mayonii

► Autres agents pathogènes transmis par les tiques, non responsables de borréliose de Lyme

Symbiontes

Wolbachia sp., Midichloria mitochondrii, Spiroplasma spp., Acinetobacter spp.

Infections ou co-infections par d'autres maladies vectorielles transmises par les tiques, non liées à la borréliose de Lyme

Anaplasma phagocytophilum, Rickettsia sp., Bartonella spp., Candidatus Neoehrlichia mikurensis ; Babesia microti ; virus (TBE).

Les co-infections sont définies par l'association d'une ou plusieurs *Borrelia spp*. responsables de borréliose de Lyme à d'autres genres bactériens non responsables de borréliose de Lyme.

► Commentaires

B. afzelii, puis *B. garinii* et *B. burgdorferi s.s*. semblent être les trois principales espèces impliquées dans les manifestations tardives de borréliose de Lyme en Europe (131). La littérature en témoigne avec de nombreuses études prospectives non comparatives et quelques études cas-témoins ayant permis de mettre en évidence ces pathogènes lors de manifestations cliniques spécifiques, avec une affinité particulière pour certains tissus : *B. afzelii* est davantage associé aux manifestations cutanées tardives (ACA), *B. garinii* aux atteintes neurologiques de borréliose de Lyme et *B. burgdorferi s.s.* aux manifestations articulaires. Les autres espèces potentiellement impliquées sont : *B. spielmanii, B. valaisiana, B. lusitaniae, B. bissettii, et B. mayonii*, mais l'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure quant à leur implication formelle dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives. *B. myamotoi* n'a jamais été décrite dans les borrélioses de Lyme tardives.

Cerar *et al*. (2016) (257) ont montré que les souches circulantes des 3 principales espèces de *Borrelia* en Europe sont responsables de signes cliniques initiaux moins marqués que celles circulantes aux Etats-Unis responsables de fièvre, raideur de nuque, céphalées, myalgies, arthralgies, fatigue et malaise. Cela peut expliquer pourquoi le diagnostic initial de maladie de Lyme est parfois retardé jusqu'à l'apparition de signes cliniques tardifs en Europe.

Strle *et al.* (2006) ont montré que les infections à *B. afzelii* présentaient au premier plan des symptômes peu spécifiques durant en moyenne plus de 7,5 mois rendant difficile le diagnostic de borréliose de Lyme, surtout en l'absence d'érythème migrant initial (229). Ceci explique pourquoi les 2 principaux symptômes de la phase tardive sont l'ACA et la polyneuropathie sensitive axonale liée à l'ACA, ainsi que des symptômes parfois peu spécifiques.

Demaerschalck *et al.* (2005) ont montré que plus de 40 % des borrélioses de Lyme étaient dues à des co-infections par différentes espèces de *Borrelia*. Aucune autre étude depuis n'a trouvé cela. De même pour la présence de *B. valaisiana* au stade tardif. Ce travail a été réalisé avant la PCR en temps réel. Moutailler *et al.* (2016) ont confirmé que 45% des tiques étaient co-infectées, qu'il existait une nette association entre *B. afzelii* et *B. garinii* en Europe, et qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre les différents symbiontes et les espèces pathogènes de *Borrelia spp*. chez l'humain (14).

Lantos *et al.* (2014), dans une revue de la littérature, ont cherché à établir l'existence d'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH) chronique, de babésiose chronique, et de bartonellose chronique (258). L'AGH et la babésiose sont responsables de symptômes francs bien qu'aspécifiques, au premier rang desquels une fièvre élevée parfois mal tolérée et un syndrome pseudo-grippal. Le temps d'incubation est de 5 à 21 jours après une piqûre de tique. Des cas chez l'immunodéprimé (transplanté, splénectomisé) se sont déclarés plus de 3 semaines après une piqûre de tiques ou sans notion de piqûre de tique et ont présenté des fièvres prolongées ou récurrentes mal tolérées, pouvant faire évoquer une infection opportuniste. Aucune étude ne décrit

de signes cliniques tels que la fatigue chronique, des polyalgies chroniques ou des troubles neurocognitifs, même dans les populations où les séroprévalences d'AGH et de *Babesia spp*. sont importantes (259). Les cas symptomatiques sont toujours associés à une fièvre élevée, chez l'immunocompétent comme chez l'immunodéprimé. Le diagnostic microbiologique d'AGH se fait donc, après obtention d'arguments cliniques, par examen du frotti sanguin, par PCR (si symptômes < 1 semaine) et par sérologie, tandis que celui de babésiose par examen du frotti sanguin et par PCR dans le sang (sérologie insuffisante si positive isolément). Les patients asymptomatiques ayant une sérologie positive pour *Babesia spp*. ou l'AGH ne doivent pas être traités (87). Seuls les patients asymptomatiques ayant une PCR *Babesia* dans le sang positive 3 mois après le traitement peuvent être traités à nouveau. Les co-infections avec *Borrelia burgdorferi sensu lato* sont décrites en phase aiguë où les symptômes sont souvent plus sévères (260, 261). Nous n'avons pas retrouvé de co-infections chroniques de borréliose de Lyme et d'AGH ou de babésiose.

Concernant la bartonellose chronique, certains cas sont décrits notamment lors de polyarthralgies chroniques (217). Mais aucune étude ne prouve formellement que le mode de transmission soit la tique. Angelakis *et al*. (2010) ont décrit à notre connaissance le seul cas humain de transmission de bartonellose par une tique de mouton (250). Moutailler *et al*. (2016) ont identifié *B. henselae* par PCR dans des tiques *Ixodes* ricinus mais aucune étude n'a prouvé que ce pouvait être un vecteur compétent de bartonellose chez l'être humain (14, 250, 258, 262, 263). De plus, nous n'avons pas retrouvé d'études de qualité permettant de confirmer une co-infection *Bartonella-Borrelia* transmise par les tiques. A noter, une séroprévalence élevée de *B. henselae* dans les zones endémiques de borréliose de Lyme chez les patients exposés (217, 264), mais ces données n'ont pas été reconfirmées par Rigaud *et al.* (265).

Rickettsia helvetica est un pathogène fréquemment retrouvé chez les tiques en Europe et a été décrit dans 2 cas de péri-myocardites chroniques responsables de mort subite (14, 254). Il a été supposé qu'il était impliqué dans la sarcoïdose mais ce rôle n'a jamais été démontré (266). Un cas de fièvre aiguë associée à une myasthénie prolongée a été décrit (255). La séroprévalence de *Rickettsia spp*. chez les patients exposés en zone endémique de borréliose de Lyme est importante (264, 267) et les co-infections chez les tiques sont fréquentes (223). Cependant, la co-infection *Rickettsia-Borrelia* n'est pas décrite chez l'être humain.

Wenneras *et al* (2016), dans une revue de la littérature, confirme la transmission de *Candidatus neoehrlichia mikurensis* par les tiques à l'être humain et sa pathogénicité (symptômes plus sévères chez les patients immunodéprimés) (268). Les symptômes décrits sont davantage aigus (fièvre, érysipèles, maladies thrombo-emboliques veineuses, arthralgies). Un seul cas de fièvre chronique récurrente évoluant depuis plus de 8 mois a été décrit en Allemagne (253). Les autres signes décrits semblent difficilement compatibles avec une borréliose de Lyme disséminée tardive ou un SPPT. Il n'est pas décrit de cas de co-infection avec *Borrelia burgdorferi sensu lato* chez l'être humain, mais ces 2 pathogènes co-infectent souvent les tiques (131, 269).

L'encéphalite à tique virale se présente sur un mode aigu mais une forme chronique progressive est décrite en Russie avec la souche sibérienne, et dépend d'une mutation TBEV NS1 et d'une réponse immunitaire inappropriée des lymphocytes T (270). Un syndrome post-encéphalitique est décrit dans plusieurs études, et est parfois responsable de séquelle à vie. Il n'est pas décrit de co-infection « chronique » avec *Borrelia burgdorferi sensu lato.*

La borreliose brésilienne est décrite uniquement au Brésil, avec un vecteur hypothétique (tique dure), et semble responsable d'une clinique frustre avec des symptômes évoluant sur plusieurs mois, et des réactions auto-immunes et inflammatoires importantes (256). Mais ces données reposent uniquement sur une sérologie positive Il n'est pas décrit de co-infection avec *Borrelia burgdorferi sensu lato* au Brésil.

► Conclusion

En conclusion, il serait intéressant de mener une étude rétrospective dans un premier temps à partir des données du CNR, et prospective ensuite, pour tenter de mettre en relation les différentes espèces de *Borrelia spp*. avec les symptômes objectifs et subjectifs développés pendant plus de 6 mois avant le diagnostic microbiologique de borréliose de Lyme. Cela renseignerait sur leur lien de causalité et leur pathogénicité dans la maladie de Lyme disséminée tardive. A noter : cela a déjà été fait et publié concernant les ACA (271, 272) et le travail est en cours concernant les arthrites.

Les principales espèces de *Borrelia (B. afzelii, B. garinii et B. burdorferi s.s.)* en Europe étant responsables de symptômes initialement moins marqués qu'aux Etats-Unis, cela explique pourquoi nous rencontrons davantage de formes disséminées précoces et tardives que d'érythème migrant, avec un ensemble de signes cliniques aspécifiques prédominants, actuellement non reliés clairement aux espèces de *Borrelia*.

Le rôle des symbiontes dans la physiopathogénicité des borrélioses est encore mal défini.

Au sein des tiques, on retrouve 45% de co-infections, mais cela ne renseigne pas sur leur pathogénicité chez l'être humain.

Les co-infections par plusieurs espèces de *Borrelia* sont établies dans plusieurs études de qualité (sous réserve d'études basées principalement sur la sérologie WB par séro-réactivité préférentielle) et leurs conséquences cliniques restent à déterminer notamment dans les phases disséminées tardives. Les co-infections avec *A. phagocytophilum, Candidatus Neoehrlichia mikurensis, Babesia spp, Bartonella spp., Rickettsia spp*. et les virus transmis par les tiques sont reconnues dans les phases aiguës de borréliose de Lyme pour donner des signes cliniques plus sévères. En revanche, elles ne semblent pas impliquées dans les phases disséminées tardives de borréliose de Lyme.

L'AGH et la babésiose persistante ou récurrente ont été objectivées chez les patients immunodéprimés (splénectomisés, transplantés, rituximab, HIV) où leur rôle en tant qu'infections opportunistes est démontré. Elles sont responsables des mêmes symptômes francs qu'en phase aiguë de borréliose de Lyme (fièvre élevée récurrente ou persistante, syndrome pseudo-grippal) et non de symptômes tels que la fatigue chronique, les polyalgies chroniques ou des troubles neurocognitifs. Il n'est donc pas envisageable de les évoquer devant un SPPT. Des cas de bartonelloses chroniques ont été décrits mais le mode de transmission par la tique n'est pas établi chez l'être humain.

Positonnement de la FFMVT :

L'AGH et la babésiose persistante ou récurrente ont été objectivées chez les patients immunodéprimés (splénectomisés, transplantés, rituximab, HIV) où leur rôle en tant qu'infections opportunistes est démontré. Elles sont responsables des mêmes symptômes francs qu'en phase aiguë (fièvre élevée récurrente ou persistante, syndrome pseudo-grippal) et non de symptômes tels que la fatigue chronique, les polyalgies chroniques ou des troubles neurocognitifs. Des cas de bartonelloses chroniques ont été décrits mais le mode de transmission par la tique n'est pas établi chez l'être humain.

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
Borrelia spp.					
B. burgdorferi s.s.	Burgdorfer *et al.,* 1982, Etats-Unis, (218)	Expérimentale sur tuls ; Cas-témoins : Cas n=9 Témoins n=14	érythème migrant à localisations multiples	1 à 8	
	Steere *et al.*, 1989, Etats-Unis, (190)	Cohorte prospective ; Expo=55, Non-expo.= non précisé	Arthrites récurrentes	1 à 8	
	van der Heijden *et al.,* 1999, Pays-Bas, (220)	Cas-Témoins (4 cas ; 9 témoins)	Arthrite chronique	1 à 8	3/4 cas avec PCR *B. burgdorferi s.s.* + dans liquide articulaire (9/9 témoins avec PCR négative)
	Vasiliu *et al.,* 1998, Allemagne (221)	Cas-Témoins (20 cas ; 10 témoins)	Arthrite chronique	1 à 7	Sérologie + ; 4/20 cas avec PCR *B. burgdorferi s.s.* + dans liquide articulaire
	Jones *et al.,* 2009, Etats-Unis, (236)	Série de cas rétrospective (124 cas). Suivi 1975-2006	Arthrites récurrentes	1 à 8	Souches RST 1 (+ fréq. aux Etats-Unis, cf. Cerar et al., 2016)
	Ryffel *et al.,* 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (34 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 4 ; 6 à 8	21/34 sera avec *B. burgdorferi s.s.* + en immunoblot*
	Jaulhac *et al.,* 2000, France, (230)	Série de cas prospective (12 cas). Suivi 1994-1998	Arthrite	1 à 7	9/12 cas avec PCR *B. burgdorferi s.s.* + dans liquide articulaire ; sérologie + ; exposition
	Eiffert *et al.,*1998, Allemagne, (238)	Série de cas rétrospective (11 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 3 ; 6 ; 7	3/11 cas avec PCR *B. burgdorferi s.s.* + dans liquide articulaire
	Picken *et al.,* 1998, Slovénie, (226)	Série de cas prospective (22 cas). Suivi juin 1992 – juin 1995	ACA	1 à 3 ; 5 à 7	1/22 cas d'ACA où *B. burdorferi s.s.* + en culture sur biopsie cutanée
	Rijpkema *et al.,* 1997, Pays-Bas, (123)	Série de cas prospective (24 cas). Suivi janv 1989 – juil 1994	ACA	1 à 3 ; 5 à 7	2/24 cas d'ACA où PCR valaisiana (VS 116) + **et** PCR *B. afzelii* + sur biopsie cutanée
	Ryffel *et al.,* 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (31 cas). Suivi non précisé	ACA	1 à 4 ; 6 à 8	2/31 sera avec *B. burgdorferi s.s.* + en immunoblot*
	Ryffel *et al.,*1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (31 cas). Suivi non précisé	Atteinte neurologique tardive de borréliose Lyme	1 à 4 ; 6 à 8	2/31 sera avec *B. burgdorferi s.s.* + en immunoblot*

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
	Frey *et al.,* 1998, France, (219)	Cas-témoins : Cas n = 8 ; Témoins n = 14	Myalgie chronique	1 à 4 ; 6 à 8	8/8 cas où PCR *B. burgdorferi* + dans la biopsie musculaire pratiquée > 12 mois après début des symptômes ; EMG nle ; Histo : atrophie musculaire, pas de dg dif.
	Rudenko *et al.,* 2009, République Tchèque, (231)	Série de cas prospective (12 cas)	Fatigue chronique, fièvre chronique, myalgie, arthralgie, céphalées chroniques, tremblements des mains, AVC	1 ; 2 ; 6	Sérologie équivoque. PCR sang *B. burgdorferi s.s.* + chez 8/12 patients, dont 3 co-infections avec *B. garinii* ou *B. bissettii*), culture négative.
	Maimone *et al.,* 1997, Italie, (240)	Cas clinique	Polyneuropathie périphérique chronique	1 à 8	PCR *B. burgdorferi* + dans la biopsie nerveuse du nerf sural ; piqûre de tique > 4 ans, guérison après ttt anti-borréliose de Lyme
B. afzelii	Jahfari *et al.,* 2016, Pays-Bas, (131)	Cas-témoins (36 cas ; 147 témoins). Suivi non précisé	ACA	1 à 8	OR = 17 (p < 0,05)
	Van Dame *et al.,* 1993, Pays-Bas, (224)	Série de cas prospective (13 cas). Suivi : sept 1988 – nov 1992	ACA	1 à 4 ; 6 à 8	8/13 cas d'ACA où *B. afzelii* + en rRNA gene restriction analysis sur biopsie cutanée
	Wienecke *et al.,* 1994, Allemagne, (225)	Série de cas prospective (18 cas)	ACA	1 à 8	18/18 cas d'ACA où PCR *B. afzelii* + sur biopsie cutanée
	Balmelli *et al.,* 1995, Suisse, (235)	Série de cas rétrospective (6 cas). Suivi non précisé	ACA	1,2,4,5,7,8	6/6 cas d'ACA où MLEE *B. afzelii* + sur biopsie cutanée
	Rijpkema *et al.,* 1997, Pays-Bas, (123)	Série de cas prospective (24 cas). Suivi janv 1989 – juil 1994	ACA	1 à 8	9/24 cas d'ACA où PCR *B. afzelii* + sur biopsie cutanée
	Picken *et al.,* 1998, Slovénie, (226)	Série de cas prospective (22 cas). Suivi juin 1992 – juin 1995	ACA	1 à 7	17/22 cas d'ACA où *B. afzelii* + en culture sur biopsie cutanée
	Coipan *et al.,* 2016, Pays-Bas, (237)	Série de cas rétrospective (161 cas). Suivi non précisé	ACA	1 à 8	37/161 cas d'infection à *B. afzelii* significativement associée à une ACA
	Ryffel *et al.,*	Série de cas prospective (31	Atteinte neurologique	1 à 4 ; 6 à 8	7/31 sera avec *B. afzelii* + en immunoblot*

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
	1999, Suisse, (227)	cas). Suivi non précisé	tardive de borréliose Lyme		
	Vasiliu *et al.,* 1998, Allemagne (221)	Cas-Témoins (20 cas ; 10 témoins)	Arthrite chronique	1 à 7	Sérologie + ; 5/20 cas avec PCR *B. afzelii* + dans liquide articulaire
	Ryffel *et al.,* 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (34 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 4 ; 6 à 8	10/34 sera avec *B. afzelii* + en immunoblot*
	Coipan *et al.,* 2016, Pays-Bas, (237)	Série de cas rétrospective (161 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 8	2/161 cas d'infections à *B. afzelii* associée à une arthrite
	Eiffert *et al.,*1998, Allemagne, (238)	Série de cas rétrospective (11 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 3 ; 6 ; 7	1/11 cas avec PCR *B. afzelii* + dans liquide articulaire
	Strle *et al.,* 2006, Slovénie, (229)	Série de cas prospective (10 cas). Suivi 1995-2004 Durée moyenne des symptômes 7,5 mois	Fatigue, Malaise, Hypersomnie	1-3 ; 6 ; 7	8/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Troubles de mémoire, de concentration	1-3 ; 6 ; 7	4/10 et 5/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Paresthésies	1-3 ; 6 ; 7	6/10 cas d'infection à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Vertiges	1-3 ; 6 ; 7	6/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Douleurs (céphalées, cervico-lombalgies, arthralgies, myalgies)	1-3 ; 6 ; 7	9/10, 4/10, 7/10, 4/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Fièvre chronique	1-3 ; 6 ; 7	1/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
			Nausées et vomissements	1-3 ; 6 ; 7	3/10 cas d'infections à *B. afzelii* + dans le LCS (IgG intra-thécale +)
	Nagy *et al.,*2016, Roumanie, (241)	Cas clinique (1 cas), chez un garde forestier, sans piqûre de tiques récente	Psychose puis encéphalite aiguë	1,2,6	LCS : *B. burgdorferi s.l.* + ; WB + à *B. afzelii, B. garinii* et *B. spielmanii*
B. garinii	Jahfari *et al.,* 2016, Pays-Bas, (131)	Cas-témoins (9 cas ; 174 témoins). Suivi non précisé	Atteinte neurologique de borréliose Lyme	1 à 8	OR = 4 ($p < 0,05$)

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
	Ryffel *et al.*, 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (31 cas). Suivi non précisé	Atteinte neurologique de Lyme tardive	1 à 4 ; 6 à 8	16/31 sera avec *B. garinii* + en immunoblot*
	Van Dame *et al.*, 1993, Pays-Bas, (224)	Série de cas prospective (1 cas), Suivi sept 1988-nov 1992)	Atteinte neurologique de Lyme tardive, encéphalopathie	1 à 4 ; 6 à 8	1/1 cas d'atteinte neurologique de Lyme tardive où *B. garinii* + en rRNA gene restriction analysis sur LCS
	Coipan *et al.*, 2016, Pays-Bas, (237)	Série de cas rétrospective (33 cas) Suivi non précisé	Atteinte neurologique de Lyme	1 à 8	9/33 cas d'infection à *B. garinii* significativement associée à une atteinte neurologique de borréliose de Lyme
	Rijpkema *et al.*, 1997, Pays-Bas, (123)	Série de cas prospective (24 cas). Suivi janv 1989 – juil 1994	ACA	1 à 8	2/24 cas d'ACA où PCR *B. garinii* + sur biopsie cutanée dont 1 associée à une PCR *B. afzelii* +
	Picken *et al.*, 1998, Slovénie, (226)	Série de cas prospective (22 cas). Suivi juin 1992 – juin 1995	ACA	1 à 3 ; 5 à 7	4/22 cas d'ACA où *B. garinii* + en culture sur biopsie cutanée
	Ryffel *et al.*, 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (31 cas). Suivi non précisé	ACA	1 à 4 ; 6 à 8	1/31 sera avec *B. garinii* + en immunoblot*
	Vasiliu *et al.*, 1998, Allemagne (221)	Cas-Témoins (20 cas ; 10 témoins)	Arthrite chronique	1 à 7	Sérologie + ; 3/20 cas avec PCR *B. garinii* + dans liquide articulaire
	Jaulhac *et al.*, 2000, France, (230)	Série de cas prospective (12 cas). Suivi 1994-1998	Arthrite	1 à 3 ; 5 à 7	1/12 cas avec PCR *garinii* + dans liquide articulaire ; sérologie + ; exposition
	Eiffert *et al.*, 1998, Allemagne, (238)	Série de cas rétrospective (11 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 3 ; 6 ; 7	3/11 cas avec PCR *B. garinii* + dans liquide articulaire
	Rudenko *et al.*, 2009, République Tchèque, (231)	Série de cas prospective (12 cas)	Fatigue chronique, fièvre chronique, myalgie, arthralgie, céphalées chroniques, tremblements des mains	1 ; 2 ; 6	Sérologie équivoque. PCR sang *B. garinii* + chez 2/12 patients, dont 1 co-infection avec *B. bissettii* et *B. burgdorferi s.s.*), culture négative.
	Nagy *et al.*, 2016, Roumanie, (241)	Cas clinique (1 cas), chez un garde forestier, sans piqûre de tiques récente	Psychose puis encéphalite aiguë	1,2,6	LCS : B. *burgdorferi s.l. + ; WB + à B. afzelii, B. garinii et B. spielmanii**

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
***B. bavariensis* (ex-*B. garinii* OspA type 4)**	Jahfari *et al.,* 2016, Pays-Bas, (131)	Cas-témoins (9 cas ; 174 témoins). Suivi non précisé	Atteinte neurologique de borréliose de Lyme	1 à 8	OR = 35 (p < 0,05)
	Coipan *et al* 2016, Pays-Bas, (237)	Série de cas rétrospective (23 cas). Suivi non précisé	Atteinte neurologique de borréliose de Lyme	1 à 8	13/23 cas d'infection à *B. bavariensis* significativement associée à une atteinte neurologique de borréliose de Lyme
	Vasiliu *et al.,* 1998, Allemagne (221)	Cas-Témoins (20 cas ; 10 témoins)	Arthrite chronique	1 à 7	Sérologie + ; 1/20 cas avec PCR *B. bavariensis* + dans liquide articulaire
	Coipan *et al.,* 2016, Pays-Bas, (237)	Série de cas rétrospective (23 cas). Suivi non précisé	Arthrite	1 à 8	1/23 cas d'infection à *B. bavariensis* associée à une arthrite
	Markowicz *et al.,* 2015, Autriche, (246)	Cas clinique (1 cas)	Oligoarthrite chronique	1 à 8	PCR *B. bavariensis* + dans liquide articulaire, sérologie + ; exposition ; oligoarthrite > 2 ans
B. spielmanii	Maraspin *et al.,* 2006, Slovénie (273)	Cas clinique (1 cas)	EMC		
	Nagy *et al.,* 2016, Roumanie, (241)	Cas clinique (1 cas), chez un garde forestier, sans piqûre de tiques récente	Psychose puis encéphalite aiguë	1,2,6	LCS : B. burgdorferi s.l. + ; WB + à *B. afzelii, B. garinii* et *B. spielmanii**
B. valaisiana	Ryffel *et al.,* 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (31 cas). Suivi non précisé	Atteinte neurologique de borréliose de Lyme tardive	1 à 4 ; 6 à 8	3/31 sera avec *B. valaisiana* + en immunoblot*
	Diza *et al*., 2004, Grèce, (245)	Cas clinique (1 cas)	Atteinte neurologique de borréliose de Lyme tardive (paraparésie spastique progressive)	1 ; 2 ; 6 ; 7	Evolution des symptômes sur 10 ans, exposition aux tiques +, échec pénicilline G et CTT ; PCR *B. valaisiana* + dans LCS
	Ryffel *et al.,* 1999, Suisse, (227)	Série de cas prospective (34 cas). Suivi non précisé	Arthrite chronique	1 à 4 ; 6 à 8	21/34 sera avec *B. valaisiana* + en Western blot
B. miyamotoi	Krause *et al.*, 2013 Japon (18)	-	-	-	Phase I et II (fièvre récurrente, sd pseudo-grippal, méningo-encéphalite)
B. lusitaniae	Collares-Pereira *et al.,* 2004, Portugal, (242,	Cas clinique (1 cas).	EM multiples (> 10 ans) Céphalées chroniques ; Crampes,	1 ; 2 ; 6 ; 8	PCR *B. lusitaniae* + dans la biopsie cutanée, culture +, sérologie faiblement positive ; disparition des signes cliniques

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
	243)		Paresthésies ; trouble du rythme card.		sous Ceftriaxone, IV, 15 jours
B. bissettii	Rudenko *et al.,* 2009, République Tchèque, (231)	Série de cas prospective (12 cas)	Fatigue chronique, fièvre chronique, myalgie, arthralgie, céphalées chroniques, tremblements des mains	1 ; 2 ; 6	Sérologie équivoque. PCR sang *B. bissettii* + chez 7/12 patients, dont 3 co-infections avec *B. garinii* ou *B. burgdorferi s.s.*), culture négative.
	Rudenko *et al.,* 2008, République Tchèque, (244)	Cas clinique (1 cas)	Endocardite, bloc AV III Atteinte neurologique de borréliose de Lyme	1 ; 2 ; 6	PCR *B. bissettii* + dans la biopsie de valve cardiaque, culture négative. Infection active ? (patient traité efficacement 6 mois avant pour une atteinte neurologique de borréliose de Lyme)
***B. kurtenbachii* (ex-*B. bissettii* DN127 et 25015)**	Strle *et al.,* 1997, Slovénie, (228)	Série de cas prospective (9 cas dont 1 seul chronique)	Céphalées, vertiges, troubles de la mémoire, fatigue, sueurs > 1 an		Culture *B. kurtenbachii* + dans le LCS ; Sérologie limite ; amélioration sous Ceftriaxone, IV, avec séquelles (fatigue, myalgie, arthralgie, céphalées). Autres cas (phase I et II) : EM, arthralgies, myalgies, méningite
B. mayonii	Pritt *et al.,* 2016, Etats-Unis, (16)	Série de cas rétrospective (6 cas). Suivi nov 2003 – sept 2014	Fatigue, Arthralgies	1 à 8	Décrite aux Etats-Unis, spirochetemie initiale élevée
Symbiontes					
Wolbachia sp.	Hartelt *et al.,* 2004, Allemagne (274) Carpi *et al*., 2009, Italie (275))	-	-	-	Appartient au microbiome d'*I. ricinus*, pas de pathogénicité humaine prouvée
Midichloria mitochondrii	Epis *et al.,* 2008, Italie (276) Sassera *et al.,* 2006 Italie (277))	-	-	-	Appartient au microbiome d'*I. ricinus*, pas de pathogénicité humaine prouvée ; métabolisme mitochondrial
Spiroplasma spp.	Tveten *et al.,* 2011, Norvège (278))	-	-	-	Appartient au microbiome d'*I. ricinus*, pas de pathogénicité humaine prouvée

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
Acinetobacter spp.	Moutailler *et al.*, 2016, France (14)	-	-	-	Appartient au microbiome d'*I. ricinus*
Co-infections					
Anaplasma phagocytophilum	Lantos *et al.*, 2014, Etats-Unis (258); Rabinstein *et al.*, 2000, Etats-Unis, (247) ; *Trofe et al,* 2001, Etats-Unis, (248)	Cas cliniques (5 cas)	Fièvre prolongée, leuco-thrombopénie, altération BHC, hémiparésie, bouffée délirante aiguë	-	2 cas de patients splénectomisés. 3 cas de patients post-transplantation du pancréas. Frotti sanguin +, amélioration sous doxycycline. Pas de notion de piqûre de tiques. Cas rapportés du Kentucky où abs d'HGA endémique.
Candidatus Neoehrlichia mikurensis	Andersson *et al.*, 2013 (269) Jahfari *et al.*, 2016 (131)	-	-	-	PCR *C. neoehrlichia mikurensis* + chez les tiques et co-infection avec *B. burgdorferi s.l.* +
	Welinder-Olsson *et al.*, 2010, Suisse, (252)	Cas clinique	Fièvre aiguë récurrente, DHBNN et MTEV	-	8 PCR ARN 16S + pour *C. neoehrlichia mikurensis* chez patient immunodéprimé (LLC).
	Li *et al*, 2012, Chine, (279)	Série de cas prospective (7 cas)	Fièvre aiguë, diarrhée, nausées/vomts, arthralgies, myalgies, raideur de nuque, érythème, confusion		Patients tous immunocompétents, fermiers, vivant en zone endémique
	Von Loewenich *et al*, 2010, Allemagne, (253)	Cas clinique (2 cas)	Fièvre aiguë puis fièvre récurrente > 8 mois, MTEV	-	Patients immunodéprimés. PCR *C. neoehrlichia mikurensis* + dans le sang.
Bartonella spp.	Angelakis *et al.*, 2010, France, (250)	Série de cas rétrospective (3 cas)	Asthénie, escarre (cou), lymphadénopathie satellite	-	PCR *B. henselae* + dans l'escarre, chez 2 patients avec atcd de piqûre de tiques et exposition aux chats. PCR *B. henselae* – dans l'escarre chez le 3ème patient, mais isolement au niveau de l'escarre d'une tique *Dermacentor marginatus* (mouton) avec une PCR *B. henselae* +.
	Maggi *et al*, 2012, Etats-Unis, (217)	Etude de cohorte prospective (296 cas) (2008 – 2009)	Arthrite chronique, Fatigue chronique, Fibromyalgie	-	Atcd de piqûre de tiques chez 68,2% des cas de bartonellose chronique (déclaratif); Atcd de borréliose de Lyme chez 47% des

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
					cas avec PCR *Bartonella* + dans le sang et 67% sérol + (déclaratif).
	Eskow *et al.,* 2001, Etats-Unis, (233)	Série de cas (4 cas)	Encéphalopathie chronique (céphalées, fatigue, troubles neurocognitifs) > 6 mois	-	Cas 1 : Sérol. *B. henselae* +, PCR *B. henselae* sang et LCS +, Sérol. *B. burgdorferi* négative, PCR *B. burgdorferi* + dans LCS ; tique *I. scapularis* avec PCR *B. henselae* et *B. burgdorferi* + retrouvée chez lui. Amélioration après Cefotaxime IV, 6 sem. Cas 2 : Sérol. *B. henselae* +, PCR *B. henselae* sang et LCS +, PCR *B. burgdorferi* + dans LCS. Amélioration après Cefotaxime IV 8 sem. Cas 3 : Sérol. *B. henselae* +, PCR *B. henselae* sang et LCS +, Sérol. *B. burgdorferi* non précisé, PCR *B. burgdorferi* + dans LCS. Amélioration après Ceftriaxone IV, 4 sem, puis Doxycycline 3 j, puis Azithro 14j. (Cas 4 : Atteinte neurologique de borréliose de Lyme secondaire)
	Podsiadly *et al*., 2003, Pologne, (234)	Série de cas prospective (17 cas, dont 2 cas de co-infections)	Atteinte neurologique de borréliose de Lyme secondaire (méningite)	-	Sérologie *B. henselae* neg, PCR *B. henselae* + dans LCS, Sérologie *B. burdorferi* non validée
	Gupta *et al.* , 2009, Etats-Unis, (251)	Cas clinique	Fatigue chronique > 6 mois, neuroretinite aiguë	-	Sérologie fortement positive pour *B. henselae* (titre Ac > 1/1024), mais sérologie sang et LCS uniquement + en IgM pour *B. burgdorferi s.l.* Echec azithro + rifamp. Amélioration sous Ceftriaxone IV, 1 mois.
Rickettsia spp.	Nilsson *et al*., 1999, Suisse, (254)	Cas cliniques (2 cas)	Péri-myocardite chronique, compliquée de mort subite	-	PCR *R. helvetica* + dans les biopsies péricardique, myocardique, d'un nœud lymphatique du hile pulmonaire, et d'une artère coronaire, sérol *R. helvetica* +.
	Nilsson *et al.,* 2009, Suisse, (255)	Cas clinique	Fièvre aiguë avec myasthénie prolongée	-	Sérologie et PCR *R. helvetica* + dans le sang. Exposition aux tiques non précisé
	Koetsveld *et al,*	Etude cas-témoins (cas EM =	EM ; atteinte	-	25% de tiques co-infectées *B. burgdorferi*

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
	2016, Pays-Bas (223)	47 ; cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme = 33 ; témoins = 150)	neurologique de borréliose de Lyme secondaire		*s.l.* et *Rickettsia spp.* ; 6% des EM et 21% des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme avaient une sérologie *Rickettsia spp.* + ; 33/208 atteintes neurologiques de borréliose de Lyme suspectées ont été confirmées : 17/208 PCR *B. burgdorferi* + ; 4 PCR *R. helvetica* + et 1 PCR *R. monacensis* +
Babesia spp. (microti* et *divergens)	Lantos *et al.*, 2014, Etats-Unis (280) ; Krause *et al.* 2008, Etats-Unis (222) ; Falagas *et al.*, Etats-Unis, 1996, (249)		Fièvre prolongée, anémie hémolytique.	-	Frotti sanguin + (parasitémie) ou PCR + dans le sang. Patients aspléniques, lymphome B, rituximab, HIV. Pas de signes « chroniques » décrits, même dans les populations où séroprévalence élevée de *Babesia spp.*
Virus (TBE)	Poponnikova *et al*, 2006, Russie, (239)	Série de cas rétrospective	Epilepsie de Kozshevnikov, sclérose latérale, polynévrite progressive, amyotrophie progressive, sd parkinsonien	-	Pas de preuve établie de forme chronique progressive de TBE. Décrite uniquement avec la souche sibérienne. Grande hétérogénéité de la description des cas cliniques. 2 cas décrit en Europe seulement. (270). Pas de co-infection « chronique » décrite avec *B. burgdorferi*
	Misic-Majerus *et al.*, 2006, Croatie, (281)	Etude de cas prospective (124 cas), 1995-2008, suivi sur 3 ans	Sd post-encéphalitique (tb mentaux, tb de la coordination, céphalées, malaise)	-	Sd post-encéphalitique chez 39,5% (49/124) des patients (surtout après méningoencéphalomyélite et méningoencéphalite). 17% de séquelles permanentes (dysarthrie, paralysie faciale, surdité, tb mentaux)
Baggio-Yoshinari Syndrome (BYS)	Rosa-Neto *et al.*, 2014, Brésil, (256)	Cas clinique	Oligoarthrite, tb neurocognitifs, méningoencéphalite, erythema nodosum évoluant > 1 an	-	Maladie infectieuse émergente au Brésil, transmise par des tiques n'appartenant pas au complexe *Ixodes ricinus*, causée par des formes latentes de spirochètes (morphologie atypique), responsable de symptômes Lyme-like, avec la survenue

Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature

Agents pathogènes	Auteur, Année, Localisation	Type d'étude, Population, Suivi	Manifestations cliniques	Facteurs étiologiques*	Commentaires
					en plus d'épisodes récurrents, persistants, et de réactions auto-immunes majeures.

3.3 Manifestations cliniques multiples des borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années)

3.3.1 Analyse de la littérature des formes cliniques décrites de borréliose de Lyme tardive

► Etudes décrivant les signes cliniques rencontrés dans la borréliose de Lyme tardive disséminée

Voir tableau 22.

► Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive retenues après analyse de la littérature

Voir tableau 23.

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
Recommandations	ANAES/SPILF, 2006, France (1)	+	+	-	-	+	+	+	-
	IDSA, 2006, Etats-Unis (87)	+	+	+	-	+	+	+	-
	EUCALB, 2011, (88)	+	+	+	+	+	+	-	Manifestations ophtalmologiques (rares) et cardiaques (rares)
	Deutsche Borréliose-Gesellschaft e. V., 2008, Allemagne (170)	+	+	+	-	+	+	-	Fatigue, Arthralgies, Myalgies, Signes gastro-entérologiques, Signes urinaires, Signes ophtalmologiques, Maladies cardiaques, Troubles mentaux, Manifestations immunologiques, Troubles endocriniens
	EFNS, 2010, Europe (166)	+	+	+	+	+	+	+	Mononeuropathie, radiculopathie, polyneuropathie (tjs associée à l'ACA)
	British Infection Association *GB,* 2011 (89)	+	+	+	-	+	+	+	-
	HCSP, 2014, France (169)	+	+	-	-	+	+	-	**Sémiologie persistante polymorphe après piqûre de tiques (SPPAMT) :** symptômes > 6 mois, récurrence pluri-hebdomadaire, apparaissant des semaines ou des mois après une piqûre de tique, se révélant à l'occasion d'un épisode infectieux, d'un stress prolongé ou d'un choc psychologique. **Diagnostic d'élimination. Asthénie + Troubles neurocognitifs** (concentration, attention, mémoire) **+ Composante algique** (arthralgies diffuses et migratrices, douleurs neuropathiques). **+/- Tableau**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									neurologique (céphalées, tb de l'équilibre, fatigabilité musculaire, fasciculations et crampes nocturnes, tb neuro-sensoriels (maladresse, hyperpathie, photophobie, hallucinose etc.). **+/- Tableau ORL** (gêne pharyngée chronique, otalgies intenses et fugaces unilatérales, acouphènes, toux sèche. **+/- Tableau ophtalmo** (flou visuel, diplopie, phosphènes, conjonctivites). **+/- Tableau digestif** (douleur abdo, tb du transit, dyspepsie). **+/- Tableau cardio-vasculaire** (lypothymie, acrosyndrome, pré-cordialgies fugaces). **+/- Tableau dermato** (prurit, rash, ecchymoses spontanées). **+/- Tableau urinaire** (pollakiurie, nycturie, dysurie). **+/- ADP** cervicales, axillaires et mésentériques.
	ILADS, 2014, Etats-Unis (90)	na	na	na	na	na	na	na	na
	Swiss Society of Infectious Diseases, 2016 (108)	+	+	+	-	+	+	+	-
Revue de la littérature	Lipsker *et al.,* 2007, France (94)	-	-	-	-	-	+	-	Lichen scléreux, morphée : études contradictoires, mais *B. afzelii* et *B. garinii* retrouvées dans ces lésions en Allemagne et au Japon (PCR) sans corrélation clinique avec une borréliose de Lyme. Dermatite granulomateuse interstitielle : rôle de *Borrelia* douteux. Anétodermie : avis d'experts (expérience personnelle d'association d'anétodermie à des lésions d'ACA, ou de lésions d'anétodermie diffuses associées à des cas de borréliose de Lyme prouvée).
	Boyé *et al.,* 2007 France (95)	-	-	-	-	-	+	-	Lichen scléreux, morphée : études contradictoires, mais *B. afzelii* et *B. garinii* retrouvées dans ces lésions en Allemagne et Suisse (culture ou PCR) sans corrélation clinique avec une borréliose de Lyme.
	Bégon *et al.,* 2007,	+	-	-	-	-	+	+	Arthrite chronique de borréliose de Lyme, reconnue dans la littérature, comme entité existante en l'absence d'ATB

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	France (282)								préalable ou comme entité persistante malgré une ATB bien conduite mais due à des mécanismes auto-immuns et inflammatoires et non à la persistance de l'infection active dans l'articulation (PCR *Borrelia* négativée après ATB). Etudes contradictoires sur le rôle de *Borrelia* dans les cardiomyopathies dilatées inexpliquées, ne permettant pas de conclure. Etudes contradictoires sur le rôle de *Borrelia* dans la sclérose en plaque, plutôt en défaveur d'un lien entre les 2 pathologies.
	Pourel *et al.,* 2007, France (283)	+	-	-	-	-	+	+	Arthrite chronique liée une borréliose de Lyme reconnue dans la littérature. Arthralgies chroniques liées à une borréliose de Lyme reconnues dans la littérature (directement liées à *Borrelia*, et dans le cadre du SPPT). Myalgies chroniques liées à une borréliose de Lyme reconnues dans la littérature (directement liée à *Borrelia*, et dans le cadre du SPPT). Myosites chroniques dues à *Borrelia*.
	Lamaison *et al.,* 2007, France (189)	-	-	-	-	-	-	-	Description des atteintes cardiaques dans la borréliose de Lyme, survenant majoritairement pendant la phase disséminée précoce de borréliose de Lyme, très rarement en phase tardive (**myocardite responsable de troubles de la conduction ou du rythme, péricardite, pas de lien établi avec une atteinte coronarienne ni avec une dégénérescence valvulaire**).
	Fallon *et al.,*1994 Etats-Unis (284)	-	-	-	-	-	-	-	Descriptions des manifestations psychiatriques dans la borréliose de Lyme, d'apparition souvent brutale, survenant majoritairement en phase disséminée tardive, dans les suites d'une fatigue chronique ou de signes neurologiques évoluant depuis plusieurs mois : troubles de la mémoire > troubles anxio-dépressifs > Démence. Inclusion de cas cliniques isolés et de petites séries. Preuve microbiologique de borréliose de Lyme pas toujours clairement établie dans les études sélectionnées, critères d'inclusion et d'exclusion flous, pas d'entretiens psychiatriques standardisés. **Implication possible de manifestations psychiatriques dans la borréliose de Lyme mais littérature insuffisante**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									pour l'affirmer formellement.
	Créange *et al.,* 2007 France (168)	-	-	+	+	+	+	-	Manifestations psychiatriques possibles dans la borréliose de Lyme, rapportées dans des cas cliniques et des petites séries de cas non contrôlées : troubles anxio-dépressifs (dépression, manie, trouble panique, TOC), troubles psychotiques (délire paranoïaque, hallucinations etc.), troubles de la personnalité. Anomalies du LCS (mais synthèse intrathécale des IgG pas toujours renseignées), biopsie cérébrale pratiquées lors des éventuelles autopsies ayant retrouvé des spirochètes, et amélioration sous ATB. **Implication possible de manifestations psychiatriques dans la borréliose de Lyme avec les troubles anxio-dépressifs au 1er plan accompagnant souvent des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme.**
	Blanc *et al.,* 2007 France (167)	-	-	+	+	+	+	-	Manifestations neurologiques centrales et périphériques reconnues dans la littérature. Manifestations psychiatriques possibles dans la borréliose de Lyme, rapportées dans des cas cliniques et des petites séries de cas non contrôlées : troubles anxio-dépressifs (dépression, manie, trouble panique, TOC), troubles psychotiques (délire paranoïaque, hallucinations, schizophrénie, catatonie, agitation). Anomalies du LCS (mais synthèse intrathécale des IgG pas toujours renseignées), sérologie borréliose de Lyme dans le sang + (et parfois de façon isolée, sans anomalie du LCS renseignée), et amélioration sous ATB. Biopsie cérébrale pratiquées lors des éventuelles autopsies ayant retrouvé des spirochètes. **Implication possible de manifestations psychiatriques dans la borréliose de Lyme avec les troubles anxio-dépressifs au premier plan accompagnant souvent des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme**
	Bransfield *et al.,* 2007, Etats-Unis (285)	-	-	-	-	-	-	-	Revue de la littérature non exhaustive sur le lien de causalité entre autisme et borréliose de Lyme. Inclusion de rapport de cas, d'études de faible effectifs non comparatives, et de données non publiées présentées en congrès ou non, présentant des cas de transmission materno-fœtale de

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									borréliose de Lyme avec un autisme en découlant, d'enfants atteints de borréliose de Lyme avec apparition de signes autistiques, et d'enfants atteints de borréliose de Lyme présentant une exacerbation de leur autisme. Inclusion d'une étude présentant 2 cas de PCR *Borrelia* positives dans le lait maternel (PCR non validée, pas de transmission au nourrisson) (286). Inclusion d'une étude proposant l'hypothèse (non testée) de transmission de la borréliose de Lyme par voie sexuelle (230). Nombreux biais de ces études sélectionnées : Tests biologiques utilisés non standardisés, définitions des cas de patients atteints de borréliose de Lyme et d'autisme floues, nombreuses données citées non publiées, étude financée par la LIAF (Lyme Induced Autism Foundation). **Etudes référencées de faible qualité ne permettant pas d'établir un lien entre borréliose de Lyme et autisme, ni de prouver une éventuelle transmission materno-fœtale, sexuelle ou dans le lait maternel de la borréliose de Lyme.**
	Zajkowska *et al.,* 2015 Pologne (287)	-	-	-	+	-	-	-	Revue de la littérature n'ayant selectionné que des études rapportant des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ou des hémorragies méningées, dans le cadre d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme prouvée selon les critères EFNS 2010. **Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ou hémorragies méningées possiblement dus à une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme.**
	Miklossy *et al.,* 2011, Etats-Unis (288)	-	-	-	-	-	-	-	Revue de la littérature sur la maladie d'Alzheimer (MA) et la borréliose de Lyme, à la lumière des critères de Koch et Hill. 11 études sélectionnées recherchant *Borrelia burgdorferi sensu lato* par PCR dans des biopsies cérébrales post-mortem de 75 patients atteints de MA, comparés à 52 contrôles sains : 19/75 cas de PCR *Borrelia* + (, et 1/52 PCR *Borrelia* + chez les contrôles sains. Etudes réalisées sur des populations de patients vivant en zone d'endémie de borréliose de Lyme. Recherche d'une association entre la MA et la présence de spirochète dans 7 études réalisées par

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									la même équipe (Miklossy *et al.*) : OR = 20, IC95% = 8-60, N = 247. Biais : Parmi les 11 premières études sélectionnées, 6 ont été réalisées par la même équipe, et cette équipe fait aussi cette revue de la littérature ; Dans ces études, PCR maison non validées avec un seuil de positivité non précisé, et parfois associée à des sérologies ELISA et WB négatives ; Définition de maladie d'Alzheimer non précisée, définition d'une atteinte neurologique de borréliose de Lyme non précisée ; OR calculé pour l'association spirochète et MA et non *Borrelia burgdorferi sensu lato* et MA. **Conclusion : cette revue de la littérature ne permet pas de prouver un lien de causalité, selon les critères de Koch et de Hill, entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme.**
	Bodaghi *et al.*, 2007, France (206)	-	-	-	-	-	-	-	Manifestations ophtalmologiques sous-estimées, souvent diagnostiquées en phase disséminée tardivede borréliose de Lyme. **Uvéites et neuropathies optiques** au premier plan des atteintes ophtalmologiques au stade tardif. Uvéite idiopathique en zone endémique de borréliose de Lyme décrite. Neurorétinites chroniques décrites.
Etudes prospectives comparatives	Frey *et al.*, 1998, France, (219)	-	-	-	-	-	-	-	Inclusion consécutive de 8 patients entre 1993 et 1996 présentant des myalgies diffuses apparues au cours d'une borréliose de Lyme prouvée, ou dans les 12 mois suivant une borréliose de Lyme prouvée (cliniquement, 6/8 avec atcd de piqûre de tiques, 5/8 avec atcd d'EM, sérologie ELISA IgG + confirmée par WB, exclusion des diagnostics différentiels). 4/8 PCR *Borrelia* + dans la biopsie musculaire contre 0/14 PCR + chez les cas contrôles. Mais la PCR ne permet pas de dire si l'infection est toujours active. **Témoin d'une dissémination de l'infection aux muscles, avec persistance de génome de *Borrelia* +/- actif.** Evolution clinique des patients non décrite.
	Chary-Valckenaere *et al.*, 1997, France,	-	-	-	-	-	-	-	57 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis moins de 5 ans inclus non consécutivement. Diagnostic de PR posé par un rhumatologue, avec les critères ACR. Exclusion des diagnostics différentiels. Sérologie ELISA et WB de borréliose de Lyme + chez 2/57

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	(289)								patients uniquement. **Pas de lien entre polyarthrite rhumatoïde et borréliose de Lyme.**
	Oczko-Grzesik *et al.,* 2017 Pologne (290)	-	-	-	-	-	-	-	Comparaison des fonctions cognitives, et de la survenue de troubles anxio-dépressifs chez des patients atteints d'une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme (prouvée selon les critères européens, n = 75) et d'arthrite chronique de Lyme (n = 46). Exclusion des patients avec des atcd psychiatriques. Tests pratiqués avant ATB : MMSE (Mini-Mental State Evaluation), CDT (Clock Drawing Test) et BDI (Beck Depression Inventory). **Troubles cognitifs statistiquement plus fréquents chez les patients atteints d'une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme (p<0,05). Pourcentage plus élevé de troubles dépressifs et de troubles anxieux chez les patients atteints d'une forme neurologique de borréliose de Lyme mais différence non statistiquement significative.**
	Ajamian *et al.,* 2013 Etats-Unis (291)	-	-	-	-	-	-	-	Inclusion de 120 enfants vivant dans le Connecticut, âgés de 2 à 18 ans, dont 70 étaient atteints d'autisme (ADOS et Autism Diagnostic Interview) et 50 étaient des contrôles sains. Sérologie ELISA +/- WB si douteuse ou positive. Aucun enfant atteint d'autisme et aucun contrôle sain n'ont présenté de sérologie de Lyme positive. **Pas de lien de causalité entre autisme et borréliose de Lyme dans cette étude.**
	Visser *et al.,* 2017 Pays-Bas, (292)	-	-	-	-	-	-	-	491 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et 982 contrôles sains. Sérologie ELISA +/- WB si douteuse. Pas de différence de séroprévalence entre les 2 groupes. Forme neurologique de borréliose de Lyme pas plus fréquente lors des SLA diagnostiquées rapidement (<6 mois, p = 0,69). **Pas de lien de causalité mis en évidence entre atteinte neurologique de borréliose de Lyme et sclérose latérale amyotrophique.**
	Galbusser a *et al.,* 2008, Italie,	-	-	-	-	-	-	-	Sérologie de borréliose de Lyme (ELISA) pratiquée chez 50 patients atteints de maladie d'Alzheimer (diagnostiqués selon les critères DSM IV), et chez 25 contrôles sains, et 23 patients d'autres pathologies neurologiques. Pas de

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	(293)								différence statistiquement significative entre les 3 groupes. **Pas de lien de causalité démontré entre borréliose de Lyme et maladie d'Alzheimer.**
	Blanc *et al.,* 2014, France, (294)	-	-	-	-	-	-	-	Inclusion consécutive de 1 594 patients atteints de démence selon les critères DSM-IV, dont 1 041 avaient une maladie d'Alzheimer (critères DSM-IV). 20/1594 patients avaient une sérologie *B. burgdorferi* + dans le sérum et dans le LCS, avec des IgG intrathécales + ; et ils ont été comparés à 10 contrôles sains. 7/20 patients ont été améliorés par un ttt par Ceftriaxone 2g/j, 21 jours, et 13/20 patients n'ont pas été améliorés et une maladie neurodégénérative associée à une atteinte neurologique de borréliose de Lyme a été diagnostiquée. L'imagerie était plus marquée chez les patients atteints de MA (IRM : atrophie cérébrale ; PET-scann : hypométabolisme frontal), et la sérologie anti-borréliose de Lyme plus élevée. Les marqueurs A-beta-amyloid, T-tau et P-tau étaient élevés chez les patients co-atteints de MA et d'une atteinte neurologique de borréliose de Lyme, et normaux chez les patients atteints d'une forme neurologique de borréliose de Lyme isolée. **Ces données ne montrent pas de lien de causalité entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme mais suggèrent une aggravation de la maladie d'Alzheimer chez les patients co-atteints par une borréliose de Lyme.**
	Matalliotakis *et al.,* 2010, Grèce, (295)	-	-	-	-	-	-	-	Cohorte de 405 femmes présentant une endométriose stade IV : sérologie ELISA de borréliose de Lyme réalisée en systématique. 3/405 femmes avaient une sérologie ELISA +, et des signes cliniques de borréliose de Lyme, traitée et d'évolution favorable sous traitement. Aucun témoin positif (n=200). **Aucun lien établi entre endométriose et borréliose de Lyme (association fortuite probable).**
Etudes prospectives non comparatives	Lenormand *et al.,* 2016, France, (271)	-	-	-	-	-	+	-	20 patients présentant une clinique d'ACA, une sérologie *B. burgdoferi s.l.* + et une PCR *B. afzelii* + et parmi ces lésions d'ACA : 2/20 ACA avaient un aspect histologique de lichen scléreux et 4/20 ACA avaient un aspect histologique de dermatites granulomateuses. Tests diagnostiques utilisés

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									identiques. **Des lésions d'ACA cliniquement typique pourraient avoir un aspect histologique trompeur de dermatites granulomateuses et de lichen scléreux.**
	Floris *et al.,* 2007, Italie, (296)	+	+	-	-	-	+	-	Inclusion de 29 patients. 1 cas d'anétodermie : PCR *B. afzelii* + dans la biopsie cutanée et le sang, sérologie *B.b.s.l.* +, culture + de la biopsie cutanée. **Implication possible de *B. afzelii* dans l'anétodermie mais 1 seul cas isolé décrit.** 1 cas de lichen scléreux décrit : PCR *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. burgdorferi s.s.* + dans la biopsie cutanée et dans le sang, culture contaminée dans la biopsie cutanée, sérologie *B.b.s.l.* borderline. **Implication possible de *B. afzelii*, *B. garinii* et/ou *B. burgdorferi s.s.* dans le lichen scléreux mais 1 seul cas isolé décrit et plusieurs espèces détectées (pas d'exclusivité de l'association).** 1 cas d'atrophodermie de Pasini et Pierini : PCR *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. burgdorferi s.s.* + dans la biopsie cutanée et dans le sang, culture contaminée dans la biopsie cutanée, sérologie *B.b.s.l.* négative en IgG. **Implication peu probable de *B. afzelii*, *B. garinii* et/ou *B. burgdorferi s.s.* dans l'atrophodermie de Pasini et Pierini car 1 seul cas isolé décrit, plusieurs espèces détectées (pas d'exclusivité de l'association) en PCR, PCR nichée à risque élevé de contamination, culture contaminée.**
	Haugeberg *et al.,* 2014, Suède, (297)	+	-	-	-	-	-	-	Inclusion entre 2007 et 2010 de 16 cas d'arthrite de Lyme définie (clinique, sérologie IgG + et PCR + dans le liquide synovial, élimination des autres diagnostics différentiels) et de 5 cas d'arthrite de Lyme probable (idem sans exclusion formelle des diagnostics différentiels, demeurant peu probable). Délai diagnostique entre 1 jour et 2 ans, avec une moyenne de 3 mois. Atcd de piqûre de tiques chez 14/21, et d'EM chez 5/21. Evolution favorable après 2 à 8 semaines de Doxycycline *per os*. A 54 mois de suivi post-ATB : aucun patient ne présentait d'arthrite chronique. **Pas d'argument pour une arthrite chronique post-ATB de borréliose de Lyme en Suède**.
	Kuhn *et*	-	-	-	-	-	-	-	Inclusion de 48 enfants dont les parents déclaraient qu'ils

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	al., 2014 Etats-Unis (298)								étaient atteints de borréliose de Lyme et d'autisme. L'autisme était diagnostiqué par un psychiatre expert ou un psychologue. 3/48 enfants avaient un test ELISA positif. 45/48 avaient un WB présentant des bandes 31 et 34 positives (non inclues dans le WB de référence). Les parents remplissaient un questionnaire ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) avant et après ATB. Pas d'examen médical des enfants au cours de l'étude. 48/48 enfants sont passés d'un autisme sévère à un autisme léger dans l'étude. **Etude de faible qualité (test non standardisé, définition de borréliose de Lyme imprécise reposant principalement sur des signes cliniques en incluant des signes aspécifiques, pas d'évaluation médicale, pas de groupe contrôle etc.), ne permettant pas d'établir un lien de causalité entre borréliose de Lyme et autisme.**
	Kuchynka *et al.,* 2015, Rép. Tchèque, (299)	-	-	-	-	-	-	-	Inclusion de 110 cas de cardiomyopathie dilatée inexpliquée, évoluant depuis < 2 ans, chez des patients vivant en zone endémique (République tchèque) : 22/110 PCR *Borrelia* + sur biopsie endomyocardique, 8/22 avec sérologie *Borrelia* + en IgG (et aucune + en IgM). Amélioration significative (p< 0,01) de la FEVG et des signes d'insuffisance cardiaque après 3 semaines de ttt IV par Ceftriaxone. **Implication possible de *Borrelia* dans les cardiomyopathies dilatées inexpliquées.**
	Peltomaa *et al.,* 1998, Finlande, (300)	-	-	-	-	-	-	-	21/2055 cas de vertiges, inclus consécutivement de 1993 à 1994, avec interrogatoire, examen clinique (exposition aux tiques, EM, clinique de borréliose de Lyme) et sérologie ELISA systématique de borréliose de Lyme avaient une sérologie ELISA + en IgG, dont seulement 8/21 confirmée par WB, 2/21 par PCR sur non précisé. 3/8 patients avaient un atcd d'EM, et 5/8 de piqûre de tiques. 6/8 avaient un vertige rotationnel, 1/8 positionnel, 1/8 grands vertiges rotatoires paroxystiques. Délai entre l'apparition des vertiges et le diagnostic de borréliose de Lyme variant entre 2 mois et 27 mois. Disparition des vertiges et autres symptômes associés (hypoacousie, acouphènes chez 3/8 patients après

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									ttt par Ceftriaxone. Amélioration des symptômes sans résolution complète chez 4/8 patients. **Implication possible de *Borrelia* dans les vertiges, hypoacousie et acouphènes.**
Etudes rétrospectives comparatives	Forrester *et al.,* 2015, Etats-Unis (301)	-	-	-	-	-	-	-	Etudes comparatives des incidences des maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de sclérose latérale amyotrophique et de sclérose en plaques aux Etats-Unis avec la borréliose de Lyme. Pas de superposition géographique**. Lien de causalité peu probable entre la borréliose de Lyme et la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques.**
	O'Day *et al.,* 2014, Canada, (302)	-	-	-	-	-	-	-	Etude comparative des incidences de la maladie d'Alzheimer (MA) et de la borréliose de Lyme dans 13 Etats du Canada. Nombre de décès de MA non statistiquement différent entre les Etats où l'incidence de borréliose de Lyme était forte et où elle était faible. Différence significative (p<0,0001) entre les Etats où l'incidence de la MA était la plus élevée avec ceux où la borréliose de Lyme était la plus élevée. **Lien de causalité peu probable entre la borréliose de Lyme et la maladie d'Alzheimer.**
	Ziemer *et al.,* 2008, Allemagne , (303)	-	-	-	-	-	-	-	Etude de 157 biopsies de granulome annulaire sans suspicion de borréliose de Lyme associée : 127/157 avec détection de *Borrelia* en FFM (Focus-Floating Microscopy), et 1/27 cas analysés par PCR avec une PCR *Borrelia* +. Tous les contrôles sains étaient négatifs pour *Borrelia*. **Lien de causalité peu probable et non établi entre granulome annulaire et borréliose de Lyme.**
	Eisendle *et al.,* 2007, Autriche, (304)	-	-	-	-	-	-	-	Etude de 122 biopsies de morphée sans suspicion de borréliose de Lyme associée : 84/122 avec détection de *Borrelia* en FFM, et 1/30 cas analysés par PCR avec une PCR *Borrelia* +. Tous les contrôles sains étaient négatifs pour *Borrelia* (n=58) Tous les contrôles atteints de borréliose de Lyme étaient positifs en FFM (n=10). **Lien de causalité peu probable et donc non établi entre morphée et borréliose de Lyme.**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	Eisendle *et al.,* 2008, Autriche, (305)	-	-	-	-	-	-	-	Etudes de 60 biopsies de lichen scléreux sans suspicion de borréliose de Lyme associée : 38/60 avec détection de *Borrelia* en FFM, et 0/11 cas analysés par PCR avec une PCR +. Tous les contrôles sains étaient négatifs (n=60). 61/68 contrôles atteints de borréliose de Lyme étaient positifs en FFM. **Lien de causalité peu probable et non établi entre lichen scléreux et borréliose de Lyme.**
	Schempp *et al.,* 1993, Allemagne , (306)								Etude rétrospective de biopsies cutanées : 9/9 cas de morphée avec PCR *Borrelia* +, 6/6 cas de lichen scléreux avec PCR *Borrelia* +, 4/4 cas d'EM avec PCR *Borrelia* +, 1/1 cas d'ACA avec PCR *Borrelia* +, 0/8 contrôles sains avec PCR *Borrelia* +. Sérologie *B.b.s.l.* + dans les cas d'EM et d'ACA et négative dans les cas de morphée, de lichen scléreux et chez les contrôles sains. **Lien de causalité possible mais non établi entre morphée et borréliose de Lyme, ni entre lichen scléreux et borréliose de Lyme car absence de lien avec des données cliniques de borréliose de Lyme.**
Etudes rétrospectives non comparatives	Fernandez -Flores *et al.,* 2008, (307)	-	-	-	-	-	-	-	Etude de 13 biopsies de granulome annulaire sans suspicion de borréliose de Lyme associée (clinique non décrite, sérologie non précisée), dont 5 avec une PCR *Borrelia* (OspA) +. **Lien de causalité peu probable et non établi entre granulome annulaire et borréliose de Lyme.**
	Zollinger *et al.,* 2010, Suisse, (308)	-	-	-	-	-	-	-	Etudes de 112 biopsies cutanées : 1/49 cas de morphée avec PCR *Borrelia* + ; 1/48 cas de granulomes annulaires avec PCR *Borrelia* + ; 1/15 cas de lichen scléreux avec PCR *Borrelia* +. **Etude non en faveur d'un lien de causalité entre ces lésions cutanées et la borréliose de Lyme.**
	Fujiwara *et al.,* 1997, Japon, (309)	-	-	-	-	-	-	-	Etude rétrospective de 53 biopsies cutanées issues des Etats-Unis, du Japon et d'Allemagne : 5/19 cas de morphée et 2/34 cas de lichen scléreux avec PCR *B. afzelii* ou *B. garinii* + (biopsies issues du Japon ou d'Allemagne). PCR négative dans toutes les biopsies américaines. **Lien de causalité peu probable et non établi entre morphée et borréliose de Lyme, ni entre lichen scléreux et borréliose de Lyme (pas de corrélation clinique).**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	Renaud *et al.,* 2004, Suisse, (178)	-	-	-	-	-	-	-	Etude de 24 cas d'arthrite de Lyme stade disséminé parcéoce (20 mono-arthrites, 3 oligo-arthrites, 1 polyarthrite) confirmée par un rhumatologue, une sérologie ELISA + en IgG confirmée par WB, +/- une PCR + dans le liquide synovial. Souches identifiées principalement : *B. afzelii* et *B. garinii* (seulement 2 souches isolées de *B. burgdorferi sensu stricto*). Traitement par Doxycycline *per os*, Augmentin *per os* ou IV, ou Ceftriaxone IV. A 40 mois de suivi : Disparition complète des symptômes chez 22/24 patients ; Persistance d'arthralgies chez 2/24 patients sans autres étiologies retrouvées ; Aucune arthrite chronique diagnostiquée (0/24 patients). **Etude européenne ne mettant pas en évidence d'arthrite chronique de borréliose de Lyme post-ATB.**
	Wittwer *et al.,* 2015 (310)	-	-	-	+	-	-	-	Inclusion de 5 patients présentant un AVC dans le cadre d'une atteinte neurologique de borréliose de Lyme prouvée (critères non détaillés). 87% AVC ischémique ; 13% AVC hémorragique. Atteinte multi-territoriale 22%. Signes de vascularite 71%. Signes précédents l'AVC 44 % (céphalées, troubles de la marches, troubles cognitifs). Réversibilité de symptômes après ttt anti-borréliose de Lyme et pas de récidive dans les 2,8 années suivantes. Les auteurs proposent de rechercher une borréliose de Lyme devant des AVC récurrents, des signes cérébraux de vascularite, ou devant une association de signes neurologiques aspécifiques. **Cas possibles de d'AVC ischémique ou hémorragique due à une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme.**
	Gutacker *et al.,* 1998, Suisse, (311)	-	-	-	-	-	-	-	PCR *Borrelia* réalisée sur 10 biopsies cérébrales pratiquées lors d'autopsies de 10 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Aucune PCR n'était positive. Sérologies anti-*Borrelia* ELISA et WB pratiquées chez 27 patients atteints de maladie d'Alzheimer toutes négatives. **Pas de lien de causalité démontré entre maladie d'Alzheimer et borréliose de Lyme.**
	Fallon *et al.,* 1993	-	-	-	-	-	-	-	Interrogatoire rétrospectif de 3 patients ayant développé des manifestations psychiatriques lors d'un épisode prouvé de

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	Etats-Unis (312)								borréliose de Lyme : épisode dépressif majeur, trouble bipolaire, trouble panique. Disparition de ces troubles après ATB anti-borréliose de Lyme. **Cas possibles de syndrome anxio-dépressif lié à *Borrelia*.**
Cas cliniques	Hofer *et al.,* 2003, Allemagne (313)	-	-	-	-	-	+	-	2 cas d'anétodermie décrits cliniquement, l'un associé à une sérologie *B. b. s.l.* + et l'autre à une PCR *B. afzelii* + dans une biopsie cutanée. **Implication possible de *B. afzelii* dans l'anétodermie mais peu probable, et 1 seul cas isolé décrit.**
	Bauer *et al.,* 2003, Allemagne (314)	-	-	-	-	-	+	-	Description d'1 cas clinique d'anétodermie prouvé histologiquement, associé à une sérologie *B.b s.l.* + et une PCR *B. b. s.l.* + dans une biopsie cutanée. **Implication possible de *Borrelia* dans l'anétodermie mais 1 seul cas isolé décrit.**
	Lee *et al.,* 2011, Corée (315)	-	-	-	-	-	-	-	1 cas d'atrophodermie de Pasini et Pierini décrit avec une sérologie *B. burgdorferi s.l.* positive en IgM, négative en IgG, et une amélioration partielle sous doxycycline. **Cas très peu probable de borréliose de Lyme responsable d'une atrophodermie de Pasini et Pierini.**
	Verberkt *et al.,* 2014 (316)	-	-	-	-	-	-	-	Homme de 16 ans, présentant des lésions de morphée associées à une limitation des amplitudes articulaires des membres inférieurs évoluant depuis 6 mois. Sérologie borréliose de Lyme fortement positive en IgG. PCR *Borrelia* négative dans la biopsie cutanée mais FFM +. Disparition des signes cliniques sous traitement par Doxycycline 4 semaines. Mais 3 mois plus tard, biopsie cutanée montrant un infiltrat lymphoplasmocytaire et une fibrose du derme importante. Ttt par methotrexate et corticoïdes initié. **Lien peu probable entre morphée et borréliose de Lyme.**
	Tas *et al.,* 2015, Turquie, (317)	-	-	-	-	-	-	-	1 cas de granulome annulaire généralisé (GAG), chez une femme de 52 ans, 3 piqûres de tiques > 3 ans, atcd d'EM non traité, apparition 1 an après de lésions évoquant un GAG confirmées à l'histologie, avec une sérologie *B. burgdorferi s.l.* (OspA) fortement +. Disparition complète des lésions après 4 semaines de doxycycline. **Implication possible de *Borrelia* dans le GAG, mais 1 seul cas isolé.**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	Rudenko *et al.*, 2008, Rép. tchèque, (244)	-	-	-	-	-	-	-	Sténose aortique majeure diagnostiquée 6 mois après une borréliose de Lyme secondaire (méningoencéphalite) correctement traitée chez un patient de 59 ans. PCR *B. bissettii* + sur biopsie de valve aortique. Culture négative. Pas de précision sur le diagnostic d'endocardite dans l'article. **Implication possible de *B. bissetti* dans l'endocardite, mais 1 seul cas décrit, espèce peu pathogène, endocardite non prouvée, et diagnostic posé 6 mois après une borréliose de Lyme correctement traitée.**
	Hidri *et al.*, 2012, France, (318)	-	-	-	-	-	-	-	1er cas d'endocardite à *B. afzelii* chez un homme de 61 ans, découverte lors d'une chirurgie de remplacement de valve mitrale pour insuffisance mitrale sur prolapsus mitral. PCR ARN 16S sur valve mitrale : *Borrelia* + ; puis PCR *B. afzelii* + ; Sérologie ELISA + en IgG, négative en IgM, confirmée par WB ; toutes les autres étiologies d'endocardite infectieuse ont été écartées. Disparition des lésions cardiaques sous ATB par Amox + Genta IV, 2 sem, puis Amox per os 4 sem. **Implication possible de *B. afzelii* dans l'endocardite, mais 1er cas formellement décrit.**
	Bertholon *et al.*, 2010, France (319)	-	-	-	-	-	-	-	Surdité bilatérale d'apparition progressive et ataxie cérébelleuse d'apparition progressive chez une patiente de 61 ans avec atcd de migraine et de dépression, se plaignant depuis 3 ans de fatigue intense, d'aggravation de ses migraines et de vomissements fréquents, avec un retentissement important dans ses activités quotidiennes. IRM normale, audiométrie normale, sérologies syphilis, HIV, CMV, listeria, brucellose négatives. Sérologie borréliose de Lyme + en ELISA confirmée par WB dans le sang et le LCS. Ttt Ceftriaxone IV pendant 8 semaines, puis Doxycycline PO 3 semaines. Résolution complète des symptômes, et retour à une vie quotidienne normale. **Implication possible de *Borrelia* dans la surdité bilatérale et l'ataxie cérébelleuse.**
	Van den Bergen, *et*	-	-	-	-	-	-	-	Femme de 64 ans, hallucinations visuelles et DTS d'apparition brutale. Pas d'amélioration sous anti-

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
	al., 1993, Allemagne, (320)								psychotiques. EEG anormal. PL : réaction plasmocytaire, cellules atypiques. Sérologie ELISA *B.b.s.l.* + (sang ou LCS : non précisé). Exposition aux piqûres de tiques. Disparition totale des symptômes sous Pénicilline. **Implication possible de *Borrelia* dans les hallucinations visuelles et DTS mais non prouvée biologiquement.**
	Roelcke *et al.,* 1992, Allemagne, (321)	-	-	-	-	-	-	-	Patient de 54 ans atteint de méningoradiculite (stade disséminé précoce) non traitée, évoluant vers une fatigue chronique et des troubles de la concentration puis vers un trouble psychotique aigu de type schizophrénie avec hallucinations auditives (au bout d'un an environ après les premiers symptômes). EEG légèrement ralenti. Infection à *B.b.s.l.* prouvée dans le LCS: formule panachée, IgG anti-*B.b.s.l.* + avec cinétique croissante du taux d'IgG, en ELISA et Western blot. Elimination des diagnostics différentiels (infectieux et immuno). Amélioration des symptômes sous Ceftriaxone au bout d'une semaine. Disparition totale des symptômes au bout de 5 mois. **Cas probable de troubles psychotiques liés à *Borrelia* mais un seul cas décrit isolé.**
	Nagy *et al.,* 2016 Roumanie (241)	-	-	-	-	-	-	-	Patient de 35 ans, forestier, exposé fréquemment aux piqûres de tiques, se présentant aux urgences avec : bizarrerie, hallucinations, délire paranoïaque. Ttt initial par neuroleptiques et antidépresseurs (ATD). Amélioration transitoire puis tableau d'encéphalite. Sérologie *Borrelia* dans le LCS +. Elimination des diagnostics différentiels. Amélioration sous ATB + ATD + Neuroleptiques. **Clinique et microbiologie compatibles avec une atteinte neurologique de borréliose de Lyme, mais troubles psychiatriques sous-jacent probables compte-tenu de la nécessité de poursuivre les ATD et neuroleptiques.**
	Garakani *et al.,*2015 Etats-Unis (322)	-	-	-	-	-	-	+	Patient de 35 ans, sans atcd psychiatrique connu, présentant un syndrome anxio-dépressif avec attaques de panique, sensation de mort imminente évoluant depuis 3 mois et idées suicidaires accompagnant des signes de dépression majeure. Polyarthralgies, myalgies diffuses et douleurs

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									neuropathiques associées. Piqûres de tiques avec borréliose de Lyme primaire (ECM, fatigue, fièvre, polyarthralgies, et sérologie +) traitée 2 ans auparavant par ATB bien conduite (doxycycline 3 semaines). Sérologie borréliose de Lyme en ELISA et WB négatives avec les tests validés. Sérologie borréliose de Lyme en WB positive avec 2 bandes pour *Borrelia* et *Babesia* avec le test non validé IGeneX. Echec du ttt par antidépresseurs et anxiolytiques. Amélioration partielle sous ATB pendant 6 mois (tétracycline, azithromycine, fluconazole) : persistance des signes de dépression, de fatigue, de myalgie et de douleurs neuropathiques chroniques. Disparition des attaques de panique. **Cas peu probable de borréliose de Lyme active à l'origine de ces symptômes psychiatriques. Cas possible de SSPT ou diagnostics différentiels.**
	Aboul-Enein *et al.,* 2009 Autriche (323)	-	-	-	-	-	-	-	Patiente de 80 ans se présentant avec une démence d'apparition progressive (> 6 mois) et sd d'hydrocéphalie à pression normale (HPN). Confirmation IRM d' l'HPN et amélioration partielle après PL. Synthèse intrathécales d'IgG anti-*Borrelia*. Disparition des symptômes après 3 semaines de Ceftriaxone IV. **Cas probable d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme responsable d'une hydrocéphalie à pression normale.**
	Danek *et al.,* 1996, Autriche (324)	-	-	-	-	-	-	-	Patiente de 74 ans se présentant avec une démence d'apparition progressive (> 6 mois) et sd d'hydrocéphalie à pression normale (HPN). Synthèse intrathécales d'IgG anti-*Borrelia*. Disparition des symptômes après 3 semaines de Ceftriaxone IV. **Cas probable d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme responsable d'une hydrocéphalie à pression normale**.
	Kan *et al.,* 1998, Etats-Unis (325)	-	-	-	-	-	-	-	Enfant de 8 ans, se présentant avec céphalées et diplopie. IRM cérébrale normale. Synthèse intrathécales d'IgG anti-*Borrelia*. Disparition des symptômes 2 mois après 3 semaines de Ceftriaxone IV. Revue de la littérature : 12 cas probables décrits. **Cas probable d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme responsable d'une**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									hydrocéphalie à pression normale chez l'enfant, conforté par 12 cas confirmés dans la littérature.
	Planche *et al.,* 2013, France (326)	-	-	-	-	-	-	-	Patient de 14 ans, atteint d'autisme. 1ère année de vie avec un développement normal puis diagnostic d'autisme posé à 3 ans devant des retards de langage et du développement psychomoteur. Piqûre de tique et EM à l'âge de 10 mois traité par une cure d'ATB adaptée. A l'âge de 13 ans, ses parents entendent parler du protocole Chronimed qui teste l'association antifongique + ATB + antiparasitaire chez les patients atteints d'autisme dans leur enfance avec l'hypothèse que l'agent étiologique serait la borréliose de Lyme. Amélioration partielle des symptômes après 1 an de ttt, de l'orthophonie renforcée et un changement d'école pour un collège adapté à sa pathologie. Biais de ce rapport de cas : <u>1/ L'autisme était probablement présent avant cette piqûre de tique:</u> Origine neuro-développementale de l'autisme qui apparaît dès la vie fœtale ; Difficulté diagnostique de l'autisme dans la première année de vie. Un diagnostic peut être posé de façon fiable à partir de 2 ans. En dessous de 2 ans, la fiabilité du diagnostic n'est pas établie (reco HAS FFP 2005). Les symptômes de l'autisme surviennent après un développement psychomoteur normal les premiers mois, contrairement à ce qu'avancent les auteurs ; Il semble selon plusieurs études de qualité qu'une borréliose de Lyme aggrave les symptômes de l'autisme. ci la borréliose de Lyme a probablement été le révélateur de l'autisme pré-existant. <u>2/ Traitement antibiotique + antifongique + antiparasitaire non validé par la science</u> (cf. partie ttt Lyme tardif). <u>3/ Biais d'évaluation de l'efficacité de ce traitement :</u> Effet placebo ; Evaluation de l'efficacité du traitement biaisée car basée sur des échelles subjectives, et sur l'impression des parents certainement très désireux de voir une amélioration ; Plusieurs autres facteurs concomitants sont arrivés en même

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									temps que le traitement: changement d'école plus adaptée aux enfants atteints d'autisme, orthophonie renforcée. 4/ Références bibliographiques citées comportant de nombreux biais et ne permettant pas de conclure à un lien entre borréliose de Lyme et autisme. **Ici lien peu probable entre borréliose de Lyme et autisme.**
	Burakgazi *et al.*, 2014, Etats-Unis (327)	-	-	-	-	-	-	-	Homme de 64 ans, présentant des signes cliniques de sclérose latérale amyotrophique atypique (évolution très rapide de la faiblesse musculaire des MI, radiculalgie sévère, perte de poids importante en 6 semaines, paralysie faciale périphérique) menant à la recherche de diagnostics différentiels dont la borréliose de Lyme. Sérologie *Borrelia burgdorferi* WB +. Traitement par Doxycycline 3 semaines avec disparition totale des symptômes et normalisation de l'EMG ; examen clinique à 8 mois strictement normal. Pas de traitement anti-SLA donné. **Cas démontrant la possibilité des borréliose de Lyme mimant une pseudo-sclérose latérale amyotrophique (SLA) atypique menant à la recherche de borréliose de Lyme. Cas isolé démontrant la différence entre SLA et borréliose de Lyme, 2 pathologies dissociées.**
	Meer-Scherrer *et al.*, 2006 Suisse, (328)	-	-	-	-	-	-	-	Patiente de 83 ans atteinte de maladie d'Alzheimer d'aggravation rapide. Notion d'EM en 1993, traité par ATB adaptée. En 1997, syndrome pseudo-grippal associé à un syndrome anxio-dépressif, et une perte de mémoire importante. Sérologie anti-borréliose de Lyme pratiquée à nouveau et résultats identiques à ceux de 1993. Refus de la PL par la patiente (donc atteinte neurologique de borréliose de Lyme non prouvée). 3 cures de 21 jours d'ATB par doxycycline puis Ceftriaxone avec disparition du syndrome pseudo-grippal et persistance puis aggravation des signes de maladie d'Alzheimer. Décès de la patiente en 2003 (MMSE < 5). PCR *Borrelia* sur biopsies cérébrales post-mortem positives, ainsi que PCR *Bartonella henselae* +. Mais PCR utilisée non détaillée (validée ?). **Pas de lien de causalité démontré entre maladie d'Alzheimer et**

Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés

Type d'étude	Auteur, Lieu, date	Arthrite chronique	Atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme				ACA	PTLDS	Autres manifestations cliniques
			EMCP	EP	Vasc.	NSA			
									borréliose de Lyme.
	Kim *et al.,*2012 Corée du Sud, (329)	-	-	-	-	-	-	-	Cas d'un jeune homme de 32 ans, présentant une vessie neurologique, confirmée par analyses urodynamiques, associée à une PFP. Sérologie *B. burgdorferi s.l.* + en IgM et IgG, recontrôlé à 4 semaines avec une cinétique des Ac. Résolution de la PFP après 4 semaines de Ceftriaxone IV. Mais persistance de la vessie neurologique, nécessitant des autosondages au long court. Diagnostics différentiels éliminés (sérologies, et imagerie). Pas de notion de piqûre de tiques, pas de notion de voyage en zone d'endémie et la Corée n'est pas une zone d'endémie. **Cas peu probable de vessie neurologique due à une borréliose de Lyme.**
	Cimmino *et al.,* 1989, Italie, (330)	-	-	-	-	-	-	-	Homme de 54 ans présentant depuis 2 ans une splénomégalie, avec une fièvre à prédominance nocturne, des arthralgies, une odynophagie, une fatigue intense. Sérologie *Borrelia* + en IFI. Echec ttt par Pénicilline G, allergie Ceftriaxone. Splénectomie avec à l'histologie identification de nombreux spirochètes. Disparition des symptômes post-splenectomie et sous ttt par corticoïdes. **Rate, rôle de sanctuaire de *Borrelia* ? (argument en faveur d'une chronicisation possible de la borréliose de Lyme). Mais 1 seul cas décrit.**

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
Dermatologiques			
Acrodermatite chronique atrophiante (ou maladie de Pick-Herxheimer)	Infiltration rouge violacée, +/- en plaques, à bordures fines, localisée au niveau des faces d'extension des membres, initialement œdémateuse, responsable d'une atrophie cutanée secondaire laissant apparaître le réseau veineux superficiel. +/- nodules cutanés rouge-violacés, localisés en péri-articulaire (dus à une augmentation de la production de collagène réactionnelle). +/- Zones « morphée-like » indurées, blanchâtres, luisantes, en bandes, à bordures nettes, juxtaposées aux lésions d'ACA. +/- macules anétodermiques en périphérie. +/- associée à : un prurit, une neuropathie périphérique avec allodynie et hyperréactivité aux stimuli nociceptifs dans le même territoire que les lésions d'ACA (2/3 des patients), des subluxations ou luxations des petites articulations, une arthrite des grosses articulations, une bursite, une tendinite du tendon d'Achille, et une réaction périostée sous-lésionnelle. Anapath : Infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel lympho-plasmocytaire avec télangiectasies, et altérations du collagène. Rarement, aspect évocateur d'un granulome annulaire ou d'une dermatose lichénoïde. Due principalement à *B. afzelii* ; Adultes >> Enfants ; Femme > Homme (94, 159)	Evolution chronique et lente, avec extension des lésions aux autres extrémités. Phase œdémateuse réversible. Phase atrophique irréversible. Séquelles neurologiques associées (neuropathie périphérique). 1 cas décrit de carcinome à cellules squameuses métastatiques chez un patient non traité pour son ACA (331).	Sérologie IgG élevé +++ Biopsie cutanée : PCR +/- histologie +/- culture
Rhumatologiques			
Arthrite chronique	Arthrite récurrente ou persistante avec épanchement articulaire d'une ou plusieurs grosses articulations (genou >> coude, cheville), mais toutes les articulations peuvent-être touchées, souvent unilatérales, après élimination d'autres étiologies. +/- Kystes synoviaux. Evolution chronique sans ATB ou formes inflammatoires évoluant depuis plus d'1 an, malgré une ATB bien conduite pendant plus de 3 mois, avec PCR *Borrelia* négativée (172, 282, 332-334). Aux Etats-Unis, environ 10% d'arthrites résistantes à l'ATB mais très rares dans les études européennes même chez les patients ayant reçu des corticoïdes avant l'ATB (178, 297). Physiopathologie : HLA-DR4 + et réponse humorale plus intense contre l'antigène borrélien OspA chez les patients réfractaires à l'ATB ; autoantigène LFA-1 induisant une auto-immunité par son	Evolution sans traitement par poussée brève, s'espaçant avec le temps, douleur modérée contrastant avec le caractère inflammatoire majeur de l'arthrite. Evolution favorable sous ATB, avec très rarement une persistance d'arthralgie ou d'épanchement articulaire plusieurs mois après une ATB bien conduite, et d'évolution toujours favorable avec le temps et ttt symptomatique (282, 337).	Sérologie IgG + (élevée) ; PCR dans le liquide synovial ou dans une biopsie synoviale +/- IRM articulaire (bilan pré- synovectomie)

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
	mimétisme moléculaire avec OspA ; hyperproduction de cytokines dans les liquide articulaire ; persistance de cellules NK à des taux élevés dans le liquide synovial après élimination des spirochètes suggérant une dysrégulation immunitaire et une réaction inflammatoire majeure ; absence de cellules NKT invariantes immunomdulatrices ; souches de *Borrelia burgdorferi s.s.* de type RST 1 (OspC type A) plus fréquents aux Etats-Unis qu'en Europe (66, 236, 335, 336) A noter : arthrite de la phase disséminée précoce (5% à 20% des cas de borréliose de Lyme en Europe) = Monoarthrite d'apparition brutale touchant une grosse articulation (genou >> coude, cheville), compte leucocytaire dans le liquide articulaire entre 500 et 11 000/mm3 ; Oligoarthrite touchant préférentiellement les membres inférieurs, parfois migratrices ; ténosynovites, bursites, arthrites temporomandibulaires, arthrites pseudorhumatoïdes touchant les petites articulations des mains ; Myalgies ; Myosites nécrosantes.		
Arthralgie chronique	Douleurs articulaires, souvent unilatérales, touchant une ou plusieurs articulations, persistantes plusieurs mois sans ATB et parfois après ATB bien conduite.	Evolution favorable sous ATB, avec persistance parfois plusieurs mois après ATB et d'évolution toujours favorable avec le temps.	Pas de recherche de borréliose de Lyme si isolée
Myalgie chronique	Douleurs musculaires souvent diffuses persistantes plusieurs mois sans ATB et parfois persistantes plusieurs mois malgré une ATB bien conduite	Evolution favorable sous ATB, avec persistance parfois plusieurs mois après ATB et d'évolution toujours favorable avec le temps.	Pas de recherche de borréliose de Lyme si isolée
Myosite chronique	Très rare. Polymorphisme clinique (myalgie, œdème musculaire inflammatoire localisé, atrophie musculaire etc.), souvent localisée, rarement généralisée, associée à d'autres atteintes de borréliose de Lyme tardive (neuropathie périphérique, ACA, arthrite chronique) (167, 283). Anapath : myosite interstitielle (infiltrat lymphohistiocytaire, principalement autour des vaisseaux endomysiaux) avec ou sans altération des fibres musculaires, parfois des lésions de myosite nodulaire ; une myopathie nécrosante a été rapportée	Evolution lentement favorable sous ATB, peu séquelle à long terme.	Sérologie Biopsie musculaire : PCR et histologie (culture non réalisable) Scintigraphie musculaire, IRM (hypersignal T2) CPK +/- normales EMG +/- normal

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
Neurologiques			
Généralités	**B. garinii** > B. afzelii > B. burgdorferi s.s. (en Europe) Physiopathologie encore non élucidée, nombreux mécanismes évoqués : infection active mais difficulté à mettre en évidence le spirochète dans les biopsies nerveuses ou cérébrales, et PCR peu contributives (passage de la barrière hémato-encéphalique prouvée chez le macaque) ; mécanismes inflammatoires importants (IL-23, IL-6, IL-8, IFN-gamma, TNF-alpha, CXCL9 et 10 et rôle possible des cellules gliales) avec lésions péri-vasculaires et de vascularite ; Ac anti-neuronaux ; Protéines de surface OspA et OspC de *B. burgdorferi s.l.* (338-343)		
Atteintes centrales	Encéphalomyélite chronique progressive ou Encéphalite chronique progressive (4 à 6% des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme en Europe) : atteinte médullaire au premier plan (paraparésie ou tétraparésie, ataxie proprioceptive, troubles mictionnels de type vessie neurologique), et tableau encéphalitique plus rare (sd cérebelleux, crises convulsives, déficit moteur focal, troubles cognitifs ou psychiatriques) (166, 339) ; Cas de chorée et de syndrome extra-pyramidal décrits ; Paralysie des nerfs périphériques aussi (II, VI, VII, VIII) avec BAV et baisse d'audition témoignant de l'atteinte axonale et démyélinisante (167) Accidents vasculaires cérébraux ischémique (vascularite) ou hémorragique (souvent récurrents et précédé de malaise, céphalées, névrites, méningite) ou hémorragie méningée (166, 287, 310, 339, 344-349) ; Méningite chronique compliquée d'hydrocéphalie à pression normale (323-325, 339, 350)	Amélioration favorable sous traitement en quelques semaines, voire mois (88% de disparition des signes neurologiques objectifs à 12 mois et 95% à 33 mois ; et des signes subjectifs de 50 à 90% à 5 ans) (166 , 351). Un long délai thérapeutique semble associé à davantage de séquelles. Persistance possible de symptômes et d'une pléiocytose modérée pendant plusieurs mois (3 à 6 mois). Persistance des IgG intrathécales au long cours possible. Rechute rare.	Sérologie sang et LCS ; Synthèse intrathécales d'IgG +++ Hyperprotéinorachie ; hypoglycorachie IRM cérébrale
Atteintes périphériques	2% des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme tardives Liées à l'ACA = Polyneuropathie : sensitive (pallesthésie dans 100% des cas, +/- kinesthésie, atteinte thermoalgique dans 88% des cas, épicritique dans 35% des cas, abolition des ROT dans 50% des cas) +/- motrice, axonale le plus souvent (parfois démyélinisante), souvent modérée, symétrique ou asymétrique ; toujours associée à l'ACA en Europe, rares cas décrits de NSA isolées aux Etats-Unis et controversés (352) ; due à une réaction inflammatoire péri-nerveuse liée aux lésions d'ACA, pas de notion de biopsie nerveuse ayant directement identifié *B. burgdorferi s.l.* (88, 166, 167, 339) Non liées à l'ACA : Mononeuropathie et Radiculopathie (166, 167, 339)	Evolution favorable sous traitement mais **séquelles de polyneuropathie** liées à l'ACA	Sérologie sang + (sérologie LCS et synthèse intrathécales d'IgG anti-borréliose de Lyme négatives souvent) EMG

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
Séquelles de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme	Pertes de mémoire, troubles de la concentration, dépression, fatigue chronique et céphalées chroniques dans 10 à 50% des cas selon les études, sous réserve de définitions de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme (appelée aussi neuroborréliose) parfois approximatives et de signes subjectifs non évalués par les échelles standardisées validées (209, 353-357). Certains facteurs seraient prédictifs des séquelles de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme secondaire : persistance de symptômes à J14 de l'ATB bien conduite et/ou 4 mois après, délai de traitement > 6 semaines après l'apparition des symptômes (355, 358, 359). Chez l'enfant, les séquelles d'une atteinte neurologique de borréliose de Lyme secondaire semblent très rares (360, 361).	-	-
Psychiatriques			
Généralités	Physiopathologie : rôle éventuel des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 et de l'interféron-gamma, des chemokines CXCL12 et CXCL13, des niveaux élevés de lipoprotéines pro-inflammatoires, et des anticorps anti-neuronaux.		
Troubles psychotiques	Très rares. Cas cliniques isolés (pas d'études sur de grands effectifs) : Schizophrénie, délire paranoïaque, hallucinations visuelles, olfactives, auditives, agitation +/- violences physiques, catatonies, TADAH chez l'enfant (167, 168, 241, 320, 321, 362) Peuvent survenir dans les suites de symptômes aspécifiques de borréliose de Lyme, ou de façon brutale comme entrée dans la maladie. Plus fréquents chez les patients ayant des antécédents psychiatriques.	Amélioration rapide sous ATB et disparition totale des symptômes après plusieurs semaines.	Sérologie de Lyme + (sang et LCS) et synthèse intrathécale d'IgG. EEG : normal ou tracé ralenti IRM : normale ou lésions de la SB ou des noyaux gris centraux
Troubles anxio-dépressifs	Episode dépressif majeur >> Episode maniaque, Trouble panique, Trouble obsessionnel compulsif (167, 168, 312) Ils accompagnent souvent une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme, ou font suite à une atteinte neurologique de borréliose de Lyme. Rarement inauguraux d'une borréliose de Lyme. Beaucoup plus fréquents chez les patients ayant des antécédents psychiatriques (363-365).	Idem	Idem
Cardiaques			
	Rares (0,5% à 10% des cas de borréliose de Lyme selon les études). Davantage spécifiques de la phase disséminée précoce de borréliose de Lyme (entre 4 jours et 7 mois après les premiers symptômes), associées dans plus de 40% des cas à une lésion	Myocardite *a minima* avec tb de la conduction bénin, d'évolution spontanément favorable. Si stade plus avancé, évolution favorable sous ATB	Sérologie IgG + Biopsie cardiaque si possible : PCR et histologie

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
	d'EM : principalement BAV I à III le plus souvent nodaux (parfois responsable de syncope ou d'arrêt cardiaque) (>> Troubles du rythme, Myocardite, Péricardite, Pancardite, Endocardite, Cardiomyopathie dilatée inexpliquée, après élimination d'autres étiologies) ; Hommes > Femmes (187-189)	+/- pace-maker	Scintigraphie myocardique ?
ORL			
	Rare, davantage spécifiques de la phase II de borréliose de Lyme. **Paralysie faciale** >> Paralysie des cordes vocales, Arthralgie temporo-mandibulaire, ADP cervicale, Algie de la face, Céphalées, Acouphènes, Vertiges, Hypoacousie, Surdité d'apparition brutale, Otalgie, Dysphagie, Odynophagie (366, 367)	Evolution favorable sous traitement. Séquelles de paralysie faciale décrites après 3 ans de ttt adapté de borréliose de Lyme chez environ 13% des enfants (Echelle de House-Brackmann : lésions de grade I ou II) (368)	Sérologie IgG + à pratiquer si paralysie faciale, non indiquée en cas d'autres symptômes ORL isolés compte-tenu de leur rareté et de la prévalence de sérologie de borréliose de Lyme + dans la population générale (369)
Ophtalmologiques			
Généralités	Phase disséminée tardive : Uvéites, neuropathies optiques > neuro-rétinites chroniques ; Phase disséminée précoce : Conjonctivite, épisclérite, kératite, papillite (associée à une HTIC dans le cadre d'une méningite borrélienne), atteintes neuro-ophtalmologiques (encéphalomyélite + neuropathie optique ou neuro-rétinite), myosite orbitaire (associée à une méningite) Physiopath : cytopathogénicité directe de *Borrelia* et mécanismes inflammatoires au long cours (206)	Manifestations neurologiques souvent associées. Evolution favorable sous traitement. BAV séquellaire parfois.	Sérologie IgG + PCR dans l'humeur aqueuse
Uvéites	Uvéite antérieure : Précipités rétro-cornéens granulomateux, synéchies irido-cristalliniennes, nodules iriens +/- associée à une méningite +/- associée à une choroïdite multifocale périphérique (pas forcément pathognomonique d'une sarcoïdose) et à une vasculite rétinienne de type artériel ou veineux ; Uvéite intermédiaire : hyalite ; Uvéite postérieure : décollement scléreux rétinien ; BAV associée ; chez l'enfant, l'association uvéite-arthrite doit faire évoquer une borréliose de Lyme	Idem	Idem
Neuropathies optiques	Peuvent-être rétro-bulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë (papillite) ; BAV douloureuse, avec augmentation de la douleur	Idem	Idem

Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive

Manifestations cliniques	Définition	Evolution/ Séquelles	Diagnostic paraclinique
	périorbitaire à la mobilisation des yeux ; atteinte souvent bilatérale dans la borréliose de Lyme		

► Conclusion

Le tropisme viscéral de la borréliose de Lyme disséminée tardive concerne la peau, aux articulations, au système nerveux, au cœur, à l'œil et à la sphère ORL.

La principale manifestation cutanée incriminée dans la borréliose de Lyme disséminée tardive est **l'Acrodermatite Chronique Atrophiante**. Les autres manifestations telles que le lichen scléreux, la dermatite granulomateuse interstitielle, l'anétodermie, le granulome annulaire et les morphées sont controversées dans la borréliose de Lyme, ce d'autant qu'elles ne s'améliorent pas toujours sous antibiothérapie et que les études sont de faible niveau scientifique (272). Une étude a montré que les ACA pouvaient se présenter sous des formes atypiques granulome annulaire-like ou lichen scléreux-like (271). Concernant l'ACA, la phase œdémateuse est réversible tandis que la phase atrophique est irréversible avec des séquelles neurologiques associées (neuropathie périphérique). En l'absence de traitement, des cas de cancers cutanés (lymphome B notamment) ont été décrits, (94, 159). Par ailleurs, les études ne sont pas en faveur d'une implication de *Borrelia* dans l'atrophodermie de Pasini et Pierini. Tothova *et al.* (2006) évoquent un éventuel lien entre le lymphome T épidermotrope (mycosis fungoïde) et la borréliose de Lyme (positivité significative p<0,0001 de la PCR *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans 15/83 biopsies de mycosis fungoïdes comparées à un nombre équivalent de contrôles sains) (370). Bonin *et al*. ont confirmé ces données en 2010 (371). Mais d'autres études ne montrent pas de lien et la controverse demeure (372, 373).

L'arthrite chronique est scientifiquement prouvée dans la littérature, comme entité existante en l'absence d'antibiothérapie préalable ou comme entité persistante malgré une antibiothérapie bien conduite, mais due à des mécanismes auto-immuns et inflammatoires. La persistance de l'infection active dans l'articulation n'est pas démontrée. L'arthrite chronique est décrite principalement aux Etats-Unis. Son existence en Europe est rapportée dans de très rares cas, probablement du fait que les souches *Borrelia afzelii* et *B. garinii* soient prédominantes et non *B. burgdorferi sensu stricto* (avec davantage de souches RST-1 aux Etats-Unis directement incriminée dans les arthrites réfractaires aux anibiotiques). L'évolution sans traitement se fait par poussées brèves, s'espaçant avec le temps, avec des douleurs modérées contrastant avec le caractère inflammatoire majeur de l'arthrite. L'évolution est favorable sous anibiotique, avec très rarement une persistance d'arthralgie ou d'épanchement articulaire plusieurs mois après une antibiothérapie bien conduite, et d'évolution toujours favorable avec le temps et un traitement symptomatique (282, 337). Aux Etats-Unis, environ 10% d'arthrites sont résistantes à l'antibiothérapie mais ceci est très rare dans les études européennes même chez les patients ayant reçu des corticoïdes avant l'antibiothérapie (178, 297).

Les principales manifestations des **atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme** sont d'origine centrale (encéphalomyélite chronique progressive, encéphalite progressives avec troubles cognitifs, accidents vasculaires cérébraux ischémique ou hémorragique, méningites chroniques, et hydrocéphalie à pression normale) et périphériques (polyneuropathie sensitive axonale asymétrique dans le territoire des lésions d'ACA, polyneuropathie sensitive distale symétrique rare en Europe). Dans les études retrouvées, leurs évolutions sont favorables sous traitement en quelques semaines, voire mois (88% de disparition des signes neurologiques objectifs à 12 mois et 95% à 33 mois ; et des signes subjectifs comme la fatigue de 50 à 90% à 5 ans) (166, 351). Un long délai thérapeutique semble associé à davantage de séquelles. Les symptômes et une pléiocytose modérée peuvent persister plusieurs mois (3 à 6 mois). La persistance des IgG intrathécales au long cours est possible. Les rechutes sont rares. A noter aussi l'existence de troubles chroniques persitants après des atteintes neurologiques précoces de borréliose de Lyme au premier plan des pertes de mémoire, des troubles de la concentration, la dépression, la fatigue chronique et des céphalées chroniques dans 10 à 50% des cas selon les études, sous réserve de définitions de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme (aussi appelée neuroborréliose dans la littérature) parfois approximatives et de signes subjectifs non évalués par les échelles standardisées validées (209, 353-357). Certains facteurs seraient

prédictifs des séquelles de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme secondaire : persistance de symptômes à J14 de l'ATB bien conduite et/ou 4 mois après, délai de traitement > 6 semaines après l'apparition des symptômes (355, 359). Chez l'enfant, les séquelles d'une atteinte neurologique précoce de borréliose de Lyme semblent très rares (360, 361).

Les principales **manifestations psychiatriques** rencontrées dans la borréliose de Lyme disséminée tardive sont les troubles anxio-dépressifs, et plus rarement les troubles psychotiques (167, 168). Ils accompagnent le plus souvent l'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme (290). Mais ils peuvent aussi être les premiers symptômes visibles de borréliose de Lyme ou bien faire suite à des symptômes aspécifiques évoluant depuis plusieurs mois. Les syndromes dépressifs dans le cadre du SPPT sont décrits dans la partie suivante sur le SPPT. Les troubles psychiatriques sont davantage retrouvés chez des patients ayant des antécédents psychiatriques (363-365). Seuls des cas cliniques et des petites séries de cas rapportent ces manifestations psychiatriques. Nous n'avons pas retrouvé d'études contrôlées. Un lien épidémiologique a été mis en évidence entre les patients suivis en psychiatrie et les adultes sains dans une région de forte endémie (374-376). Mais le dépistage systématique de la borréliose de Lyme chez les patients hospitalisés en psychiatrie en zone endémique ne semble pas avoir d'intérêt aux Etats-Unis (377). Nous n'avons pas retrouvé de lien de causalité entre autisme et borréliose de Lyme (285, 291, 298).

Les principales **manifestations ophtalmologiques** de la borréliose de Lyme disséminée tardive sont l'uvéite et la neuropathie optique (rétro-bulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé. L'évolution est en général favorable sous traitement avec des baisses d'acuité visuelle séquellaires parfois (206-208).

Les **manifestations cardiaques** (myocardite responsable de troubles de la conduction ou du rythme, péricardite +/- endocardite) et ORL (paralysie faciale au premier plan) sont davantage spécifiques de borréliose de Lyme disséminée précoce, même si en l'absence de traitement, ces manifestations peuvent se retrouver à des stades plus tardifs. Parmi les manifestations cardiaques davantage spécifiques de la phase tardive, la cardiomyopathie dilatée inexpliquée semble être incriminée sous réserve d'un très faible niveau de preuve (187-189).

D'autres rares cas **d'atteintes viscérales** ont été publiés dans le cadre de rapport de cas, faiblement documentés et davantage lors de cas de borréliose de Lyme disséminée précoce (urolithiases après un érythème migrant scrotal, ulcères génitaux post-érythème migrant vulvaire ou du haut de la cuisse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, nécrose splénique, hépatites, SDRA etc.) (282, 378, 379).

Par ailleurs, le rôle des infections dans le développement des pathologies auto-immunes et neurodégénératives est suggéré par des mécanismes physiopathologiques variés : destruction tissulaire par toxicité directe de l'agent infectieux, activation des réponses inflammatoires et du système immunitaire, dépôts protéiques anormaux, stress oxydatif etc. (380, 381). Des études séro-épidémiologiques et géographiques ne sont pas cependant pas en faveur d'un rôle de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans le développement de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer (302, 382), la sclérose en plaques (167, 282, 383), la sclérose latérale amyotrophique (292, 384), ni la maladie de Parkinson (301, 383, 385).

Positionnement de la FFMVT :

Cependant la borréliose de Lyme peut entrainer des tableaux cliniques similaires à la SEP, à la SLA ou à la maladie de Parkinson.

De plus, s'il existe des similitudes cliniques, les tableaux peuvent avoir des particularités propres permettant de les différencier d'une borréliose de Lyme (absence de signe du motoneurone dans la SLA, par exemple) (327, 383, 386). L'efficacité des traitements anti-borréliose de Lyme dans ces

pathologies n'est pas démontrée à ce jour (294, 383, 384). Le lien entre polyarthrite rhumatoïde et borréliose de Lyme est toujours contesté (289).

Compte-tenu de controverses importantes sur ces questions, nous précisons dans ce paragraphe les données scientifiques de la littérature qui ne permettent pas à ce jour de conclure à un lien de causalité entre la SEP et la borréliose de Lyme, ni entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme. Concernant la SEP, il n'a pas été démontré de rôle de *Borrelia burgdorferi sensu lato* : les études séro-épidémiologiques sont discordantes, la clinique diffère (notion d'érythème migrant ou de piqûres de tiques, arthralgie, myalgie très atypiques d'une SEP), on ne retrouve pas les signaux IRM de la substance blanche typique de SEP dans la borréliose de Lyme, et les bandes oligo-clonales retrouvées dans le LCS réagissent contre *B. burgdorferi s.l.* dans la borréliose de Lyme contrairement à la SEP (167, 282, 383). Il a été décrit des cas de patients traités pour une SEP développant une borréliose de Lyme mimant une aggravation de la SEP (387).

Concernant la maladie d'Alzheimer (MA), les études basées sur la sérologie réalisées aux Etats-Unis ou au Canada n'ont pas montré de concordance séro-épidémiologique entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme, voire même une diminution de l'incidence de la sérologie de borréliose de Lyme dans les zones de plus fortes incidences de MA (293, 301, 302).

Les études sont discordantes concernant l'identification (PCR, IFI, culture) du spirochète de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans les biopsies cérébrales et il est impossible de conclure compte-tenu du faible niveau de preuve scientifique de ces dernières (cas cliniques isolés, méthodes d'identification de *Borrelia* non validées etc.) (311, 328, 388, 389).

Les essais étudiant les marqueurs biologiques retrouvés dans le LCS (*A-beta-amyloid, Total-Tau et Phoshorylated-tau notamment*) dans la MA et dans la borréliose de Lyme sont contradictoires et semblent plutôt en défaveur d'une similitude entre ces 2 pathologies (294, 382). Les dépôts amyloïdes pourraient être favorisés par *Borrelia* dans le cadre d'une inflammation chronique causée par la borréliose de Lyme d'une part et par une protéine de *Borrelia* qui favoriserait la synthèse des plaques amyloïdes, mais ces études sont de faible niveau de preuve scientifique (données *in vitro* uniquement, cas isolés où un spirochète indéterminé a été identifié dans les plaques amyloïdes) (388, 390, 391). Une étude émet l'hypothèse d'une relation entre les formes rondes de *Borrelia* qui seraient à l'origine des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer mais cette hypothèse n'est pas vérifiée dans la littérature (392). Un traitement antibiotique anti-borréliose de Lyme administré aux patients atteints de maladie d'Alzheimer avancée ne permet pas une amélioration des symptômes (294).

La borréliose de Lyme semble aggraver les symptômes et accélérer l'évolution de la maladie d'Alzheimer pré-existante mais les études sont de faibles niveaux de preuve (faible effectif) (294, 328). Pour certains l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme ne semble pas conduire à une atrophie du cortex cérébral séquellaire (356). Une revue de la littérature réalisée par Miklossy *et al*. en 2012 suggère une implication possible (selon les critères de Koch et de Hill) des Spirochètes, notamment les Borrelia, dans la maladie d'Alzheimer, sans montrrer de lien de causalité.Les auteurs concluent en soulignant la nécessité de recherches supplémentaires pour vérifier cette hypothèse (288).

A ce jour, les preuves scientifiques ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme. En revanche, la borréliose de Lyme peut être responsable de démence authentique, par toxicité directe de *Borrelia* et par des mécanismes inflammatoires chroniques, mais ne répondant pas aux critères de la maladie d'Alzheimer tant sur les plans de l'imagerie (IRM, PET-scann) que de la biologie (IgG anti-borréliose de Lyme intrathécales spécifiques de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme; A-beta-amyloid, P-tau, T-tau élevées dans la maladie d'Alzheimer).

La transmission materno-fœtale des Borrelia a été suggérée par des autopsies, mais il n'a pas été montré de conséquences sur le fœtus ni les enfants (393). Une étude réalisée sur un modèle

murin a montré une augmentation des morts fœtales *in utero* chez les souris atteintes de Borréliose de Lyme en forme précoce (p<0,0001) mais aucune différence avec le groupe contrôle dans les formes tardives (p<0,0002) (394). Une revue de la littérature de 2007, bien conduite, montre des données rassurantes chez la femme enceinte et le fœtus (395).

Une étude a retrouvé 2 cas de PCR *Borrelia burgdorferi sensu lato* positives dans le **lait maternel** de femmes allaitantes (PCR maison, et non validée dans le lait maternel), sans conséquences décrites sur leur nourrisson (286).

La transmission sexuelle est une hypothèse évoquée mais non prouvée à ce jour (396).

Des études sur sont nécessaires pour déterminer s'il existe un risque de transmisison materno-foetale, de translmission à travers le lait maternel, et de transmission sexuelle de la borréliose de Lyme.

Les données de la littérature ne révèlent pas une aggravation des symptômes liés à la borréliose de Lyme dans un contexte **d'immunodépression.** Six cas de co-infections VIH et borréliose de Lyme ont été décrits avec des symptomatologies peu sévères de borréliose de Lyme sauf un cas d'encéphalomyélite chronique progressive (397, 398).

Positionnement FFMVT :

Compte-tenu de controverses importantes, nous précisons dans ce paragraphe les données scientifiques de la littérature qui ne permettent pas à ce jour de conclure à un lien de causalité entre la SEP et la BL, ni entre la maladie d'Alzheimer et la BL. Concernant la SEP, il n'a pas été démontré de rôle de *Borrelia* : les études séro-épidémiologiques sont discordantes, la clinique diffère (notion d'EM ou de piqûres de tiques, arthralgie, myalgie très atypiques d'une SEP), on ne retrouve pas les signaux IRM de la substance blanche typique de SEP dans la BL, et les bandes oligo-clonales retrouvées dans le LCR réagissent contre *B. burgdorferis.l.* dans la BL contrairement à la SEP {Bégon, 2007 #469}{Blanc, 2007 #663}{Melia, 2014 #572}. Il a été décrit des cas de patients traités pour une SEP développant une BL mimant une aggravation de la SEP {Thomas, 2013 #762}. Concernant la maladie d'Alzheimer (MA), le rôle de *Borrelia*a été démontré dans certains cas à l'autopsie. Les études réalisées aux USA ou au Canada qui n'ont pas montré de concordance entre la maladie d'Alzheimer et la BL, voire même une diminution de l'incidence de la BL dans les zones de plus fortes incidences de MA, sont basées sur la sérologie{Forrester, 2015 #485}{O'Day, 2014 #767}{Galbussera, 2008 #766}. Plusieurs études réalisées sur des centaines de cerveaux, avec groupes témoins ont montré la présence de spirochètes du genre *Treponema* ou *Borrelia* dans le cerveau de malades décédés de la maladie d'Alzheimer(MacDonald, AB. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease: demonstration of a spirochetal cyst form. Ann NY Acad Sci. 1988; 539: 468-70 ; MacDonald AB. Spirochetal cyst forms in neurodegenerative disorders,…hiding in plain sight. Med Hypotheses. 2006; 67: 819-32 ;Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. J Neuroinflammation. 2011; 8: 90 ;Miklossy J. Chronic or late Lyme neuroborreliosis: Analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. Open Neurology J. 2012; 6: 146-57 ;Miklossy J. Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. Front. Aging Neurosci.2015; 7. Doi: 10.3389/fnagi.2015.00046 ; Allen HB, Morales D, Jones K, Joshi S. Alzheimer's disease: A novel hypothesis integrating spirochetes, biofilm, and the immune system. J Neuroinfect Dis. 2016; 7: 1. Doi: 10.4172/2314-7326.1000200).

~~Les études sont discordantes concernant l'identification (PCR, IFI, culture) du spirochète de *Borrelia* dans les biopsies cérébrales et il est impossible de conclure compte tenu du faible niveau de preuve scientifique de ces dernières (cas cliniques isolés, méthodes d'identification de *Borrelia* non validées etc.)~~{Gutacker, 1998 #852}{Miklossy, 2004 #769}{Meer-Scherrer, 2006 #853}{Mawanda, 2013 #776}. Les essais étudiant les marqueurs biologiques retrouvés dans le LCS(A-beta-amyloid, Total-Tau et Phoshorylated-tau notamment) dans la MA et dans la BL sont contradictoires et semblent plutôt en défaveur d'une similitude entre ces 2 pathologies {Krut, 2013 #768}{Blanc, 2014 #774}. Les dépôts amyloïdes pourraient être favorisés par *Borrelia* dans le cadre d'une inflammation chronique causée par la BL d'une part et par une protéine de *Borrelia* qui favoriserait la synthèse des plaques amyloïdes, ~~mais ces études sont de faible niveau de preuve scientifique (données *in vitro* uniquement, cas isolés où un spirochète indéterminé a été identifié dans les plaques amyloïdes)~~{Miklossy, 2006 #772}{Miklossy, 2004 #769}{Miklossy, 2008 #773}. Une étude émet l'hypothèse d'une relation entre les formes rondes de *Borrelia* qui seraient à l'origine des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer ~~mais cette hypothèse n'est pas vérifiée dans la littérature~~ {MacDonald, 2006 #775}. Un traitement antibiotique anti-BL administré aux patients atteints de maladie d'Alzheimerévoluée ne permet pas une amélioration des symptômes {Blanc, 2014 #774}. La borréliose de Lyme semble aggraver les symptômes et accélérer l'évolution de la maladie d'Alzheimer pré-existante mais les études sont de faible niveaux de preuve (faible effectif) {Blanc, 2014 #774}{Meer-Scherrer, 2006 #853}. Pour certains, la NBL ne semble pas conduire à une atrophie du cortex cérébral séquellaire {Schmidt, 2015 #777}. Une revue de la littérature réalisée par Miklossy *et al.* en 2012 a permis de prouver un lien de causalité, selon les critères de Koch et de Hill, entre la maladie d'Alzheimer et la BL {Miklossy, 2011 #770}. ~~A~~

~~ce jour, les preuves scientifiques ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre la maladie d'Alzheimer et la borréliose de Lyme.~~Le lien possible entre *Borrelia* et maladie d'Alzheimer a été confirmé dans une étude récente (Allen HB, Morales D, Jones K, Joshi S. Alzheimer's disease: A novel hypothesis integrating spirochetes, biofilm, and the immune system. J Neuroinfect Dis. 2016; 7: 1. Doi: 10.4172/2314-7326.1000200).~~(En revanche,~~La BL peut être responsable de démence authentique, par toxicité directe de *Borrelia* et par des mécanismes inflammatoires chroniques, mais ne répondant pas aux critères de la maladie d'Alzheimer tant sur les plans de l'imagerie (IRM, PET-scann) que de la biologie (IgG anti-BL intrathécales spécifiques de la NBL ; A-beta-amyloid, P-tau, T-tau élevées dans la maladie d'Alzheimer).

La transmission materno-fœtale de la borréliose de Lyme a été montréepar des d'autopsies, mais, par manque d'études, il n'a pas été montré formellement de conséquences sur le fœtus vivant {MacDonald, 1989 #676}. La transmission sexuelle est une hypothèse évoquée mais non prouvée à ce jour {Stricker, 2015 #675}. Une étude a retrouvé 2 cas de PCR *Borrelia* positives dans le lait maternel de femmes allaitantes (PCR maison, et non validée dans le lait maternel), sans conséquences décrites sur leur nourrisson {Schmidt, 1995 #674}. Une étude réalisée sur un modèle murin a montré une augmentation des morts fœtales *in utero* chez les souris atteintes de BL en phase aiguë (p<0,0001) mais aucune différence avec le groupe contrôle dans les formes chroniques (p<0,0002) {Silver, 1995 #667}. Une revue de la littérature de 2007~~, bien conduite,~~montre des données rassurantes chez la femme enceinte et le fœtus {Walsh, 2007 #678}.Il est nécessaire de financer de la recherche dans ce domaine pour documenter ce mode de transmission mère-enfant.

De plus, **les données de la littérature ne révèlent pas une aggravation des symptômes liés à la BL dans un contexte d'immunodépression.** 6 cas de co-infections VIH et BL ont été décrits avec des symptomatologies peu sévères de BL sauf un cas d'encéphalomyélite chronique progressive {de Pont, 2013 #902}{van Burgel 2010 #903}.

3.4 Stratégies diagnostiques

3.4.1 Rappel de définitions

Le tableau 24 rappelle les définitions des différentes situations diagnostiques liées à une borréliose de Lyme et leurs évolutions possibles.

Tableau 24. Définitions des situations diagnostiques rencontrées lors d'une borréliose de Lyme, et leurs évolutions possibles.

Cas confirmé de borréliose de Lyme	Erythème chronique migrant ; ou au moins une manifestation clinique tardive objective associée à une preuve microbiologique (sérologie, PCR)
Séroconversion asymptomatique	Séroconversion après piqûre de tique, sans signe clinique de borréliose de Lyme
Retard diagnostique et thérapeutique	**Controverse :** • Analyse chargés de projets HAS Délai diagnostique et thérapeutique, résultant en une guérison microbiologique, parfois responsable de séquelles cliniques • Positionnement FFMVT :

Tableau 24. Définitions des situations diagnostiques rencontrées lors d'une borréliose de Lyme, et leurs évolutions possibles.

	Délai diagnostique et thérapeutique, résultant en une évolution de la maladie possiblement responsable de séquelles cliniques
Séquelles	Guérison microbiologique mais persistance de symptômes cliniques (dermatologique, neurologique ou articulaire)
Guérison	Diagnostic et traitement adapté d'une borréliose de Lyme avec disparition des signes cliniques et microbiologiques
Post-Treatment Lyme Disease Syndrome	Persistance de symptômes parmi la fatigue, les troubles musculo-squelettiques, et les troubles neurocognitifs, plus de 6 mois après un diagnostic et un traitement adapté d'une borréliose de Lyme prouvée, après avoir exclu les autres diagnostics différentiels
Symptomatologie/Syndrome Persistant(e) Polymorphe après une possible piqûre de tique	Le SPPT est défini par une exposition aux tiques, un antécédent d'érythème migrant ou non, et la triade clinique associant un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées), une fatigue persistante (avec réduction des capacités physiques) et des plaintes cognitives (troubles de concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation) évoluant depuis plus de 6 mois. Cette triade peut être associée à des signes fonctionnels polyorganiques.
Borréliose de Lyme chronique	**Controverse :** • Analyse chargés de projets HAS Entité non scientifiquement reconnue à ce jour. *Borrelia spp.* n'a jamais été retrouvée lors de symptômes persistants après traitement adapté qui ne peuvent donc être rattachés à une infection active (EUCALB, 2011) (88). • Positionnement FFMVT : Entité contestée malgré de nombreuses publications scientifiques démontrant la persistance des signes cliniques et la persistance des *Borreliae*, même après des traitements antibiotiques.

3.4.2 Description des différentes situations cliniques rencontrées

Cinq situations cliniques tardives se présentent (108, 169).

- Patients avec des manifestations clinico-microbiologiques objectives de borréliose de Lyme : retard diagnostique avec un diagnostic non posé et une maladie non traitée, ou un diagnostic posé avec un traitement inapproprié (antibiotique inadapté, erreur de posologie, durée insuffisante, erreur d'administration, inobservance).
- Patients avec des manifestations cliniques compatibles avec une borréliose de Lyme, mais avec une sérologie négative.
- Patients avec des manifestations atypiques de borréliose de Lyme, souvent subjectives, présentant une sérologie positive.
- Patients ayant été traités pour une borréliose de Lyme prouvée et sans signe microbiologique actuel d'infection active, mais présentant des signes cliniques persistants, parfois invalidants,

et en partie subjectifs (fatigue, douleurs, etc.) : séquelles, co-infections, SPPT ou *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome.*

- Patients n'ayant jamais eu de borréliose de Lyme prouvée mais craignant que leurs symptômes soient rattachés à une borréliose de Lyme non diagnostiquée (signes cliniques plus ou moins compatibles, notion d'exposition floue, sérologie négative) : co-infections, diagnostics différentiels ou SPPT.

3.4.3 Tests diagnostiques recommandés en phase disséminée tardive

Pour réponde à cette question, nous avons sélectionné les recommandations nationales des différents pays, les recommandations européennes et américaines (Tableau 25). Nous avons étendu notre recherche aux méta-analyses des études diagnostiques, aux revues de la littérature, et aux études diagnostiques (cohorte prospective ou cas-témoins majoritairement, études de cas non comparatives, cas cliniques) parues après les recommandations et après les méta-analyses bien conduites (entre 2012 et 2017) afin de prendre en compte les progrès réalisés dans la performance de ces tests ces dernières années (tests ELISA, immuno-blots, stratégie en 2 temps et nouveaux tests non validés en cours d'expérimentation). Nous avons inclus des études réalisées sur modèles animaux et *in vitro* lorsque cela permettait de mieux envisager la physiopathologie de la borréliose de Lyme disséminée tardive et les pistes diagnostiques qui pourraient en découler (quiescence des *Borrelia* notamment). Nous avons inclus les études réalisées en Europe, avec des tests européens, dans des laboratoires spécialisés, chez l'adulte et l'enfant, présentant des signes cliniques de borréliose de Lyme tardive diagnostiquées par un clinicien et correspondant aux définitions telles que décrites dans les recommandations.

- Nombre total d'études : N = 231
  - Nombre d'études sélectionnées : N = 62
    - Recommandations (n = 7)
    - Avis d'experts (n = 2) : (88, 399)
    - Méta-analyses (n = 2) : (400, 401)
    - Revue de la littérature (n = 8) : (280, 402-408)
    - Etudes de cohorte prospective (n = 24) : (128-130, 332, 409-428)
    - Etudes cas-témoins (n = 4) : (136, 429-431)
    - Etudes de cas prospectives non comparatives (n = 5) : (432-436).
    - Etudes de cas rétrospectives non comparatives (n = 4) : (437-440)
    - Cas cliniques (n = 3) : (441-443)
    - Etudes *in vivo* sur modèles animaux (n = 1) : (444)
    - Etudes *in vitro* (n = 2) : (445, 446)

Tableau 25. Synthèse des recommandations sur l'indication des tests diagnostiques devant une suspicion de borréliose de Lyme disséminée tardive

Auteur, Année, Pays	Sérodiagnostic	SIT IgG*	PCR**	Culture/Cytologie	Histologie	Autres	Commentaires
ANAES/SPILF, 2006, France (1)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA puis WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme) (Grade C)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme	ACA, Arthrite, atteinte neurologique de borréliose de Lyme	ACA, Arthrite, LCS	ACA	NR	Si patient asymptomatique : pas de sérologie (Grade C).
Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2006, Etats-Unis (87)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA puis WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme) (Grade A, II)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade A, II)	Arthrite (Grade C, II)	Arthrite (Grade B, II)	ACA (Grade B, II)	NR	IRM cérébrale et médullaire si atteinte neurologique de borréliose de Lyme tardive
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB), 2011 (88)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA puis WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme) (Grade B, II)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme	ACA, Arthrite, atteinte neurologique de borréliose de Lyme	ACA, Arthrite, atteinte neurologique de borréliose de Lyme	ACA (Grade C, II)	NR	Si patient asymptomatique : pas de sérologie (Grade A, II).
Deutsche Borréliose-Gesellschaft e. V., 2008, Allemagne (170)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA **et** WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme) (Grade C, III)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade A, II)	ACA, arthrite (Grade B, II), atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade B, III)	Arthrite, atteinte neurologique de borréliose de Lyme, ACA (Grade B, II)	NR	LTT (Grade C, III)	Si patient asymptomatique : pas de sérologie (Grade A, II).
European Lyme neuroborreliosis (EFNS), 2010 (166)	Devant tout signe clinique évocateur de atteinte neurologique de borréliose de Lyme : ELISA puis WB (sang + LCS)	Grade B	NR	NR sauf si présentation atypique	Na	NR	

Tableau 25. Synthèse des recommandations sur l'indication des tests diagnostiques devant une suspicion de borréliose de Lyme disséminée tardive

Auteur, Année, Pays	Sérodiagnostic	SIT IgG*	PCR**	Culture/Cytologie	Histologie	Autres	Commentaires
British Infection Association *GB*, 2011 (89)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA puis WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme) (Grade A, II)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade A, II)	Arthrite (Grade C, II), ACA (grade B, II)	Non recommandée (Grade D, II)	ACA (Grade C, II)	NR	Si patient asymptomatique : pas de sérologie (Grade A, II).
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2014, France (169)	Devant tout signe clinique évocateur : ELISA puis WB (sang +/- LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme), (Grade A, II)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade A, II)	Arthrite, ACA (Grade B, II)	Arthrite, ACA, atteinte neurologique de borréliose de Lyme (Grade C, II)	ACA (Grade B, II)	NR	
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), 2014, Etats-Unis (90)	Na	Na	Na	Na	Na	Na	-
Swiss Society of Infectious Diseases, 2016 (108)	Na	Na	Na	Na	Na	Na	-

*SIT IgG: Synthèse Intra-thécale d'IgG, indiquée dans les formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme ; **PCR : sur liquide articulaire ou biopsie synoviale si arthrite, sur biopsie cutanée si ACA, sur LCS si atteinte neurologique de borréliose de Lyme; NR = Non recommandé ; Na = Non applicable ; ACA = Acrodermatite chronique atrophiante; ELISA = Enzyme Linked Immuno-absorbent Assay ; WB = Western blot

► Synthèse des recommandations internationales

Voir tableau 25

Sérodiagnostic

Devant les signes cliniques évocateurs de borréliose de Lyme tardive (neurologiques, dermatologiques, rhumatologiques)

L'EUCALB et l'ensemble des recommandations nationales européennes (à l'exception des recommandations allemandes) préconisent un sérodiagnostic de borréliose de Lyme en deux temps : le dépistage par une technique immuno-enzymatique dans un premier temps (ELISA), et en cas de positivité ou de doute, la confirmation diagnostique par une technique par immuno-empreinte (Western blot) dont la spécificité est meilleure.

Dans les formes tardives, la séropositivité dans le sang avoisine les 100% et le taux d'IgG détecté est souvent très élevé (399). En immuno-empreinte, la présence d'IgG dirigées contre un grand nombre d'antigènes de *B. burgdorferi s.l.* est constamment observée.

De rares cas de sérologie ELISA négative de borréliose de Lyme tardive ont été rapportés (2 cas d'ACA, 1 cas d'arthrite chronique de Lyme, et 1 cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme rapportés) (441-443). La présence d'IgG isolées peut être le témoin de manifestations tardives de l'infection où la présence d'IgM est rare (15 à 20% des ACA seulement).

Positionnement FFMVT :

Les IgM peuvent rester présentes dans les formes persistantes de la maladie.

Après un traitement efficace de la maladie, des taux élevés d'anticorps peuvent être observés plusieurs années après la guérison. Ils ne doivent pas conduire à une reprise du traitement, et le suivi sérologique n'est pas recommandé. Le succès thérapeutique est évalué sur la clinique (Grade A, II).

Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à *B. burgdorferi s.l.*. Il est suggéré qu'une immunité puisse être acquise contre une souche donnée puisque lors d'épisodes différents chez un même sujet, les souches retrouvées ne sont jamais identiques (438, 439). En revanche, cela ne protège pas contre une réinfection par une autre souche de *Borrelia* de la même espèce (439). Dans le cas d'une réinfection, une sérologie positive ne permet pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique. Un contrôle de la sérologie à 4 semaines parait nécessaire pour tenter d'objectiver une ascension du titre des anticorps IgG. En l'absence d'ascension du titre des IgG, seules la clinique, la notion d'exposition, la culture et la biologie moléculaire selon la localisation peuvent permettre d'orienter le diagnostic.

Concernant les formes tardives neurologiques, il est recommandé de faire simultanément une sérologie dans le sang et dans le LCS (ELISA) associée à une recherche de synthèse intra-thécale d'IgG spécifiques anti-*B. burgdorferi s.l.* afin d'éliminer un passage passif des anticorps sériques anti-*B. burgdorferi s.l.* dans le LCS (166, 399), (Grade B, II). Le taux d'anticorps du LCS IgG doit être comparé au taux sanguin pour définir l'index anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato* et attester ainsi de la sécrétion intrathécale spécifique d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato.*

Controverses concernant la sérologie ELISA, la sérologie Western blot, et la stratégie en 2 temps

L'EUCALB et l'ensemble des recommandations nationales européennes (à l'exception des recommandations allemandes) préconisent un sérodiagnostic de borréliose de Lyme en deux temps tels que précisé dans le paragraphe ci-dessus. Il existe néanmoins des controverses importantes autour de ce sérodiagnostic de Lyme en deux temps. Les limites de la sérologie résident en l'absence d'harmonisation des trousses commercialisées, présentant des

performances variables en termes de sensibilité et spécificité, avec un manque de précision sur les antigènes utilisés, sur les populations sur lesquelles ces tests diagnostiques ont été évalués, et sur les différents stades de la borréliose de Lyme (169, 399).

Ajout de la FFMVT :

Le rapport de l'ECDC d'avril 2016 "A systematic literature review on the diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis" met en garde sur la faible fiabilité des tests sérologiques car ceux-ci sont calibrés sur des populations de malades et de témoins quasi-impossibles à définir avec certitude aujourd'hui. Ce rapport met en garde contre les excellentes sensibilités proches de 100% affichées par certains experts ou certains fabricants de tests. Le rapport recommande aux médecins de garder un regard critique sur ces résultats et de les confronter aux données de la clinique

► Synthèse des données de la littérature

De nombreuses études ont proposé de nouveaux tests ELISA couplés à des antigènes recombinants (p100, p18, OspC etc.) ou des peptides de synthèse (tels que C6, partie invariable de la protéine de surface VIsE) afin d'améliorer leur performance en termes de sensibilité et de spécificité. Plusieurs études ont montré une équivalence mais aucune n'a montré que l'usage de l'ELISA seule était supérieur à la stratégie en 2 temps.

Dans une méta-analyse de Leeflang *et al.* (2016), de qualité méthodologique satisfaisante, 75 études de tests diagnostiques ont été retenues (57 études cas-témoins et 18 études de cohorte prospectives) (400). Elles présentaient toutes des biais importants dans les 4 domaines d'évaluation de l'échelle QUADAS-2, notamment elles excluaient les patients « difficiles à diagnostiquer », les résultats de la sérologie faisait partie de la définition des cas de borréliose de Lyme et non pas seulement la clinique (référence standard biaisée, avec un risque de surestimation des sensibilités et spécificités des tests), les stades cliniques étaient confondus (atteintes neurologiques de borréliose de Lyme, arthrites), les caractéristiques des études n'étaient pas toujours bien détaillées, et le seuil de détermination de la positivité des tests était parfois décidé après l'étude. Parmi les 256 cas d'ACA recensés dans 9 études cas-témoins (contrôles sains, n = 1425), la sensibilité des tests ELISA était en moyenne de 97 % (IC95% = 94%-99%), et la spécificité de 95 % (IC 95% = 88%-98%). La spécificité était diminuée à 91% lorsque les contrôles présentaient des réactions croisées. Il n'y avait pas assez de données pour conclure sur les immuno-blots. A noter, une sensibilité des IgM à 18% (IC95% = 9%-34%) dans les ACA. Parmi les 160 cas d'arthrites de Lyme tous stades confondus recensés dans 8 études cas-témoins (contrôles sains, n = 1112), la méta-analyse n'a pas été possible et seule une estimation moyenne avec le rang inter-quartile a été rendue : sensibilité moyenne de 96 % (IQR 93%-100%) et spécificité moyenne de 94% (IQR 91%-97%). Concernant les cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme tous stades confondus (20 études cas-témoins contrôles sains, 26 études cas-témoins contrôles avec réactions croisées, et 10 études de cohorte prospective), la sensibilité moyenne de l'ELISA et du WB était similaire à 77% (IC95% = 67%-85%). La spécificité moyenne de l'ELISA et du WB était similaire à 92% dans les études cas-témoins comparées à des contrôles sains. En revanche, la spécificité de l'ELISA était de 80% dans les études comparées à des contrôles avec des réactions croisées et la spécificité du WB de 96%. La stratégie en deux temps a montré un intérêt dans l'ACA où sa sensibilité était de 100% et sa spécificité > 99%, mais pas dans les autres manifestations de la maladie, sous réserve de biais majeur ne permettant pas de conclure quant à son utilité réelle en pratique clinique. L'utilisation des antigènes recombinant dans les derniers tests sérologiques semble permettre d'obtenir de meilleure sensibilité et spécificité, surtout pour les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme. Les études publiées après 2000 montrent que les tests sérologiques ont de meilleures sensibilités et spécificités dans les cas d'érythème migrant et d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure sur la supériorité de l'ELISA ou du WB pour le diagnostic de borréliose de

Lyme, ni sur la supériorité de l'approche en 2 temps sauf pour l'ACA, sachant que les études analysées présentaient de nombreux biais. Des études supplémentaires de cohorte prospective réalisées dans les populations où les tests seront utilisés en pratique en y tenant compte de la prévalence de la borréliose de Lyme semblent nécessaires.

Waddell *et al.* (2016) (401) ont réalisé une méta-analyse bien conduite aux Etats-Unis, qui complétait celle réalisée par Leeflang *et al.* (2016) (400) en Europe. Les résultats de ces 2 méta-analyses sont similaires. La performance de la sérologie C6-ELISA semble équivalente à celle de la stratégie en 2 temps, mais supérieure à la sérologie WCL-ELISA. En revanche, ils se positionnent contre l'utilisation du WB en première intention compte-tenu d'études présentant des biais encore plus importants que dans l'évaluation des tests ELISA (subjectivité de l'interprétation des bandes de WB opérateur-dépendant, et absence de critère d'évaluation bien défini dans les études) (401).

Nous n'avons pas inclus la méta-analyse de Cook *et al.* (2016), dont la méthodologie d'analyse n'était pas mentionnée et dont les critères d'inclusion des études diagnostiques présentaient un biais majeur (antécédent d'érythème migrant et sérologie positive +/- culture, avec exclusion de toutes les études basées sur la clinique comme référence standard) (447).

Positionnement de la FFMVT :

Ces experts se positionnent contre l'utilisation du WB en première intention compte-tenu d'études des biais encore plus importants que dans l'évaluation des tests ELISA (subjectivité de l'interprétation des bandes de WB opérateur-dépendant, et absence de critère d'évaluation bien défini dans les études) (401).

Ajout de la FFMVT :

Depuis 2011, les CDC d'Atlanta reconnaissent pour la déclaration officielle de la maladie la positivité du Western blot, même en cas d'ELISA négatif.

La méta-analyse de Cook *et al.* (2016), dont la méthodologie d'analyse n'a retenu que des cas certains de borréliose de Lyme (antécédent d'érythème migrant et sérologie positive +/- culture) en éliminant les cas diagnostiqués sur des critères cliniques non spécifiques, évitant les biais d'autres études, a mis en évidence une sensiblité de la sérologie (tous tests) proche de 59,5% (447).

Wormser *et al.* (2013) ont montré dans une étude cas-témoins (contrôles sains en zone endémique n = 1329 ; non endémique n = 513 ; et avec des réactions croisées n = 366) les mêmes sensibilités de 100% (IC95% = 63,1%-100%) des tests C6-ELISA, WCL-ELISA (Whole-Cell-Lysate-ELISA), et des tests en deux temps C6-ELISA-WB et WCL-ELISA-WB dans les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme tardives (n = 8). Concernant les arthrites tous stades confondus (n = 114), ils ont montré des sensibilités de 98,2% (IC 95% = 93,8%-99,8%) pour les tests C6-ELISA et WCL-ELISA, de 95,6% (IC 95% = 90,1%-98,6%) pour le test WCL-ELISA-WB et 94,7% (IC95% = 88,9% -98%) pour le test C6-ELISA-WB. Ils ont objectivé une spécificité de 98,8% (IC95% = 98,2%-99,3%) du test C6—ELISA contre 96,4% (IC95% = 95,4%-97,2%) du test WCL-ELISA, et de 99,8% (IC95% = 99,1%-99,8%) pour les 2 tests couplés au WB, quelle que soit la population de contrôles (136). Cette étude montre aussi que la stratégie en 2 temps permet d'obtenir une meilleure spécificité du test, renseigne plus précisément sur le taux d'IgG en phase tardive qui est un indispensable pour poser le diagnostic, et que le test C6-ELISA seul permettrait déjà d'améliorer la spécificité du test.

Ang *et al.* (2015) ont testé 10 tests ELISA et 5 immuno-blots commercialisés en Europe, dans une étude cas-témoins multicentrique réalisée entre 2003 et 2010, chez des patients ayant présenté une ACA (n = 28), une atteinte neurologique de borréliose de Lyme tous stades confondus (n = 102), ou une arthrite tous stades confondus (n = 25). La sensibilité de tous les tests ELISA était de 100% pour les ACA, et variait entre 80% et 100% pour les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme et les arthrites tous stades confondus (429). La spécificité variait entre 91% et 100% selon les tests ELISA parmi les contrôles sains (et 62% à 98% parmi les contrôles avec réactions

croisées), avec une meilleure spécificité pour les tests C6-ELISA®, Medac® et Virotech®. La sensibilité des immuno-blots était de 100% pour les ACA et les arthrites tous stades confondus, et variait entre 77% et 100% dans les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme tous stades confondus. La spécificité n'était renseignée que pour le test Mikrogen® (93% parmi les contrôles sains et 91% parmi les contrôles avec des réactions croisées). La sérologie en deux temps (Enzygnost® ou C6-peptide® puis Mikrogen Immunoblot®) permettait d'améliorer la spécificité à 100% dans le groupe contrôles sains et à 96% dans le groupe contrôle avec des réactions croisées.

Dickeson *et al.* (2016) ont montré dans une étude cas-témoins réalisée sur 222 échantillons sanguins testés positifs par ELISA et WB entre 2002 et 2013 (sans précision des stades de borréliose de Lyme associée) que les nouvelles sérologies ELISA couplées aux antigènes recombinant des espèces de *Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii* et *B. garinii* (NovaLisa *Borrelia burgdorferi* IgG-ELISA® et EUROIMMUN Anti-*Borrelia* Select ELISA IgG®) étaient plus sensibles et plus spécifiques (respectivement : Se 98% / Sp 96% / VPP 90% / VPN 99% ; et Se 79% / Sp 100% / VPP 100% / VPN 92%) que les tests WCL-ELISA (EUROIMMUN plus VIsE IgG WCL– ELISA®, Se 100% / Sp 66% / VPP 55% / VPN 100%) (430). Ils ont objectivé que le Western blot couplé à la protéine VIsE IgG permettait d'obtenir une meilleure sensibilité du WB (Se 74% / Sp 97% / VPP 92%/ VPN 90%) mais que la stratégie en 2 temps avaient une meilleure sensibilité et spécificité et permettait d'obtenir de meilleures VPP et VPN surtout avec l'utilisation des nouvelles sérologies ELISA associées aux antigènes recombinants (430).

Pomelova *et al.* (2015) ont testé la détection par immuno-phosphorescence (PHOSPHAN) des IgM et IgG couplés à C6 et à d'autres protéines de surface des *Borrelia* (OspC etc.) uniquement dans le cadre des érythèmes migrants, avec des sensibilités et spécificités encourageantes, mais ne permettant pas de conclure dans le cadre des borrélioses disséminées tardives (448).

Les recommandations allemandes révisées en 2010 (170) préconisent l'usage du WB en première intention en association avec l'ELISA, sans pratiquer la sérologie en 2 temps, afin d'éviter les faux-négatifs de l'ELISA qu'ils estiment à 15% en citant Bacon *et al*. (2003) (449), Klemann *et al.* (2009), et Tylewska-Wierzbanowska *et al*. (2002)(450). Or Bacon *et al.* (2003) ont présenté une étude cas-témoins menée aux Etats-Unis qui comparait la stratégie en 2 temps à la sérologie ELISA couplée à des antigènes recombinants VIsE-C6 et qui montrait une équivalence en termes de sensibilité et de spécificité, voire un gain des performances du test ELISA couplé aux antigènes recombinants dans les phases précoces de borréliose de Lyme par rapport à la stratégie en 2 temps (449). Il n'y est pas question d'évaluation des performances diagnostiques du WB. L'étude de Klemann *et al.* (2009) est en allemand et n'a pas été retrouvée dans Medline. L'étude de Tylewska-Wierzbanowska *et al.* (2002) montrait la nécessité de renforcer les performances des tests sérologiques en les associant à la PCR et à la culture pour mieux aider au diagnostic microbiologique des *Borrelia spp.* (450). A noter que ces études datent d'il y a plusieurs années et que les performances des tests diagnostiques ELISA et WB ont évolué depuis tel que mentionné dans les paragraphes précédents.

Le Dr Schwarzbach auditionné par le HCSP (24 avril 2013) a rapporté que le test WB Euroline RT-AT aurait de meilleures sensibilité (60%) et spécificité (95-100%) que les tests ELISA, permettant donc son utilisation en première intention sans passer par la stratégie en deux temps. Son expérience de consultation aurait montré que 18% des patients seraient positifs par le test Euroline RT-AT et négatifs ou « borderline » par le test ELISA (169). Nous n'avons pas retrouvé d'article appuyant ces données concernant la supériorité du WB par rapport à l'ELISA pour le diagnostic des borrélioses de Lyme disséminées tardives. Ces données apparaissent contradictoires avec celles rapportées par plusieurs études.

Seuls 4 cas de sérologie ELISA négative de borréliose de Lyme tardive sont rapportés dans la littérature (2 ACA, 1 arthrite chronique de Lyme, et 1 atteinte neurologique de borréliose de Lyme tardive) (441-443).

Ajout de la FFMVT :

Cette situation est contraire à l'observation clinique de nombreux experts et est vraisemblablement la conséquence d'un biais de publication. En effet, en l'absence de gold-standard prouvant le diagnostic, il est très difficile de publier des cas séronégatifs. Cependant dans deux études cliniques avec un nombre important de cas de maladie de Lyme chronique, la proportion de malades séronégatifs était élevée : 40 % dans la première étude, 20 % dans la deuxième (451, 452).

Fallon *et al.* (2014) ont montré dans une étude de cohorte prospective sur 37 patients, que la réalisation en première intention du WB ne permettait pas d'obtenir une meilleure sensibilité que l'ELISA et était responsable d'une perte de spécificité du test, comparé à la stratégie en 2 temps (409).

Seriburi *et al.* (2012) ont montré dans une étude rétrospective incluant 182 patients suspects de borréliose de Lyme que 94 présentaient des IgM positives en Western blot dont 50 (53 %) avaient des IgG négatives. Et parmi ces 50 patients présentant un WB faussement positif, 78% avaient reçu une antibiothérapie anti-Borréliose de Lyme injustifiée, dont 10 % par voie intra-veineuse (437). Les IgM en Western blot ne sont interprétables que pendant les 4 premières semaines de la maladie et ne doivent pas être réalisées en phase de borréliose de Lyme tardive (402, 409). Les faux positifs sont observés dans les infections à Parvovirus B19, à EBV, dans les anaplasmoses et lors des maladies auto-immunes (402, 410).

Enfin, Halpern *et al.* (2014) (413) ont proposé de coupler la sérologie ELISA à la PCR *Borrelia spp.* directement, sans pratiquer de WB dans un second temps. Leur étude prospective comparative incluait 36 contrôles sans antécédent de borréliose de Lyme et ne résidant pas en zone endémique au Etats-Unis, et 32 patients dont 12 présentant des signes cliniques objectifs de borréliose de Lyme tous stades confondus, 12 présentant des maladies « Lyme-like » (fibromyalgies, polyarthrite rhumatoïde (PR), sclérose en plaque (SEP), EBV etc.), et 8 patients sains (4 résidant en zone endémique et 4 en zone non endémique). Concernant les borrélioses de Lyme tardives, 100% des PCR pratiquées dans le sang étaient positives en accord avec la sérologie ELISA, et en accord avec la stratégie en 2 temps. Concernant les maladies « Lyme-like », 100% de PCR étaient négatives dans le sang des patients, alors que la sérologie ELISA pratiquée seule présentait quelques faux-positifs parmi les infections syphilitiques, à EBV, les PR et les SEP. La sérologie en 2 temps permettait de n'avoir quasiment aucun faux-positifs dans ce groupe de patients. Parmi les patients sains résidant en zone endémique, une seule PCR était positive associée à une sérologie ELISA négative et à une sérologie en 2 temps négative également. Aucune PCR n'était positive chez les contrôles résidant en zone non endémique, en accord avec leur sérologie ELISA négative en 1 et 2 temps. Ces résultats semblent prometteurs, notamment pour discriminer les infections de Lyme tardive active présentant des signes cliniques atypiques avec les infections guéries présentant des séquelles et avec les diagnostics différentiels. Il faudrait des études supplémentaires pour améliorer la performance des PCR (sensibilité et spécificité) et harmoniser leur composition et leur utilisation.

Conclusions

Certains coffrets de sérologies ELISA couplées aux antigènes recombinants de dernière génération des 3 principales espèces européennes (*B. afzelii*, *B. garinii*, et *B. burgdorferi s.s.*) semblent présenter une meilleure sensibilité et/ou spécificité que les ELISA, basés uniquement sur des antigènes totaux.

L'ANSM a évalué, avec le CNR, le détail des antigènes recombinant utilisés et les performances annoncées par les fabricants dans leurs notices en fonction des populations étudiées et des stades de la maladie ; pour les tests ELISA, Western blot et immuno-chromatographie (453).

Par ailleurs, une évaluation des performances des coffrets Western blot ou équivalents commercialisés en France, a été publié sur le site du CNR *Borrelia* de Strasbourg (454).

Leurs résultats permettent d'harmoniser l'utilisation de ces tests en France et d'optimiser le diagnostic des patients. Il serait important de vérifier que les tests sérologiques « couvrent » les autres espèces de *Borrelia* agents de borrléiose de Lyme présentes en Europe et décrites comme potentiellement pathogènes chez l'homme et (Cf. Chapitre 3.2 « Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives) pour orienter les cas diagnostiques difficiles de borréliose de Lyme disséminée tardive.

Les sensibilités et spécificités satisfaisantes de ces tests dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives, avec un taux d'anticorps détectés important, permettent de confirmer le diagnostic dans le cadre d'une clinique compatible et typique, mais ne renseignent pas sur le caractère actif ou non de l'infection. Le suivi sérologique des patients n'a donc pas d'intérêt et le suivi doit rester clinique.

En cas de signes cliniques typiques évoluant depuis plusieurs mois et de sérologie de Lyme négative, on recherchera les autres agents connus responsables d'infections transmises par les tiques, puis d'autres étiologies de ces symptômes. Néanmoins, il n'existe pas à ce jour de test sérologique parfait, permettant d'infirmer à 100 % une borréliose de Lyme disséminée et de confirmer le caractère actif de l'infection devant une sérologique positive.

En cas de sérologie positive et d'absence de signe clinique, il s'agit d'une cicatrice sérologique ou d'une séroconversion asymptomatique témoignant d'un contage mais non du développement de borréliose de Lyme active. Fahrer *et al.* (1998) ont montré, dans une étude longitudinale réalisée entre 1986 et 1993 en Suisse, que parmi 305 patients infectés par *Borrelia* présentant une sérologie de Lyme positive sans signe clinique initial, plus de 95% étaient restés asymptomatiques à 7 ans de suivi. Une séro-réversion a été observée chez seulement 7% de ces patients (411). Dessau *et al.* (2015) ont montré dans une étude prospective réalisée chez 1 886 patients entre 2007 et 2009 en Suisse, que seuls 5,4 % (102/1 886) des patients avaient séroconverti 3 mois après une piqûre de tique et parmi ces patients 39,2% (40/102) avaient présenté des signes cliniques de borréliose de Lyme (412).

Biologie moléculaire par PCR

La recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique directement sur échantillon peut être proposée. Sa spécificité doit être de 100%, ce qui n'est pas toujours le cas selon les fabricants, dont les cibles, les amorces et les méthodes ne sont pas standardisées (169). La cible est soit chromosomique (rRNA, FlaB, recA, p66, hbb), soit plasmidique (ospA, ospB). A noter qu'un résultat positif de PCR *Borrelia spp.* ne peut déterminer si l'infection est active ou non.

Positionnement FFMVT :

La recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique directement sur échantillon peut être proposée. Sa spécificité doit être de 100%, ce qui n'est pas toujours le cas selon les fabricants, dont les cibles, les amorces et les méthodes ne sont pas standardisées (169). La cible est soit chromosomique (rRNA, FlaB, recA, p66, hbb), soit plasmidique (ospA, ospB).

La sensibilité de la PCR varie selon le stade de la maladie et sa localisation : 65 à 90% dans les biopsies cutanées en cas d'érythème migrant et d'ACA (128, 129, 406, 414), 50% dans le liquide articulaire (70% dans les biopsies synoviales) (332, 406, 415) et 10 à 30% dans le LCS (130, 405, 406).

La place de la PCR Borrelia spp.dans les urines et le sang n'est pas bien établie à ce jour, les résultats entre les études étant très contradictoires (88, 405). Des recherches sont nécessaires pour développer la performance des PCR.

Néanmoins cette technique s'améliore (88, 401, 403, 404, 455). Les PCR avec des cibles plasmidiques sembleraient avoir de meilleures sensibilités (456)). La PCR reste utile, notamment

dans les cas de diagnostics difficiles de borréliose de Lyme, et est indiquée en seconde intention dans la majorité des recommandations (cf. Tableau 25).

Culture et histologie

La culture est le diagnostic de référence (« gold standard »). Elle permet un diagnostic direct avec une spécificité de 100% mais une faible sensibilité (50% dans une biopsie de peau d'un érythème migrant, 10% dans le LCS, < 5% dans le liquide articulaire, 10 à 20% dans une biopsie de peau d'une ACA), compte-tenu du faible nombre de bactéries présentes aux sites de prélèvements (169, 399, 408). Il n'existe *a priori* pas de portage sain de *Borrelia burgdorferi sensu lato* et son isolement est spécifique d'une borréliose de Lyme évolutive. La culture est réalisée dans des laboratoires spécialisés, comme le CNR en France. Le milieu de culture utilisé est un milieu spécifique (BSKII), très riche, souvent contaminé par des bactéries commensales apportées avec le prélèvement. La culture des *Borrelia* est lente (2 à 8 semaines), et le résultat ne peut être rendu négatif qu'après 2 mois d'observation (399). A l'examen microscopique direct, les spirochètes ne sont pas visualisés par la coloration de Gram et nécessite une coloration argentique ou par immunofluorescence directe (sensibilité et spécificité faibles).

Sapi *et al.* (2013) ont proposé un nouveau milieu de culture optimisé et l'utilisation de matrice protéique, qui permettraient d'obtenir une sensibilité de 94% et une spécificité de 100% de la culture des *Borrelia* (416). Mais cette méthode n'est à ce jour pas validée ((absence de reproductibilité des résultats par les laboratoires des CDC, et nombreuses contaminations) (407).

L'histologie est utile dans le diagnostic d'ACA et dans la recherche de diagnostics différentiels, mais ne constitue pas une preuve diagnostique de borréliose de Lyme active (159).

Autres tests diagnostiques

Syndrome inflammatoire biologique

Le syndrome inflammatoire biologique est modéré lors d'une borréliose de Lyme quel que soit le stade de la maladie. La CRP peut être augmentée aux stades précoces de la maladie témoignant d'une infection active, ainsi qu'aux stades tardifs et après traitement, témoignant davantage des processus inflammatoires importants associés à cette infection et responsables de séquelles (417, 418). La PCT semble rester normale quel que soit le stade de la maladie (432).

Conclusion

Un syndrome inflammatoire biologique élevé doit faire reconsidérer le diagnostic ou évoquer des co-infections ou autres infections.

Tests de transformation lymphocytaire/lymphoblastique

L'objectif est de détecter une infection active de borréliose de Lyme en étudiant la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes, monocytes) plutôt que la réponse immunitaire humorale où la synthèse des anticorps spécifiques est plus longue. La transformation lymphocytaire est ainsi mesurée après une exposition aux antigènes de *Borrelia*. Les résultats des études sont contradictoires et présentent de nombreux biais (457). Une seule étude cas-témoins sur des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme a été réalisée et a objectivé des spécificités médiocres (458). Aucun test n'est validé à ce jour en termes de sensibilité et spécificité pour le diagnostic de borréliose de Lyme (419-422, 433). Seules les recommandations allemandes de la *Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.* proposent l'utilisation de ce test pour rechercher une

infection active dans les cas douteux de borréliose de Lyme tardive (PCR et culture négative avec une sérologie positive et des signes aspécifiques) ou de suspicion de réinfection, ou bien pour confirmer la guérison 4 à 6 semaines après la fin de l'antibiothérapie bien conduite grâce à la négativation de ce test ((107)). Les recommandations allemandes de l'AMWF publiées en 2016 ne recommandent pas l'utilisation de ce test par manque de spécificité (459). De même les recommandations de l'EFNS ne recommandent pas l'utilisation de ce test.

Conclusion

Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander ce test diagnostique dans les borrélioses de Lyme tardives pour manque de spécificité.

Interféron gamma et Interféron alpha, comme marqueurs indirects de borréliose de Lyme ?

Callister *et al.* (2016) ont montré qu'il existait une sécrétion augmentée de l'IFN-gamma en phase précoce de borréliose de Lyme (érythème migrant) avant traitement, et que la sécrétion chutait immédiatement après antibiothérapie. Ceci pourrait constituer un marqueur en phase précoce, là où la sérologie fait défaut (423). Jacek *et al.* (2013) ont montré dans une étude cas-témoins (19 cas = SPPT ; 11 témoins = Patients avec un antécédent de borréliose de Lyme traitée sans persistance de symptômes) une sécrétion augmentée d'IFN-alpha chez les patients présentant un SPPTavec des troubles de la mémoire objectivés par des tests neuro-psychométriques, qui pourrait être en rapport avec la persistance des symptômes malgré une antibiothérapie bien conduite (431).

Conclusion

En l'état actuel des données de la science, il n'est pas recommandé de rechercher ces marqueurs indirects en pratique courante.

Diminution des lymphocytes CD57+/CD3- NK-cells associée aux borrélioses de Lyme tardives

Stricker *et al.* (2001) ont montré une diminution du taux de lymphocytes CD57+/CD3- chez les patients présentant des signes aspécifiques de borréliose de Lyme chronique (424). Mais les cas étaient mal définis et les contrôles choisis étaient inappropriés pour mener une étude comparative. Et Marques *et al.* (2009) n'ont pas montré d'association entre le taux de lymphocyte CD 57+ et les signes cliniques de SPPT (425).

Conclusion

Les données actuelles de la science ne permettent pas de recommander ce test diagnostique dans les borrélioses de Lyme tardives.

Xénodiagnostic, une méthode diagnostique pour les borrélioses de Lyme tardives et SPPT ?

Le xénodiagnostic est un test expérimental dont le principe est d'utiliser le vecteur naturel de la borréliose de Lyme (*Ixodes ricinus* ou *I. scapularis* selon les études) pour identifier une borréliose de Lyme qui serait toujours active chez des patients après antibiothérapie ou chez des patients présentant un SPPT. Marques *et al.* (2014) ont retrouvé 1 infection active de *Borrelia* chez 1/10 patients présentant un SPPT, malgré une PCR et une culture négative des prélèvements (402, 434).

Conclusion

Ces données ne permettent pas de statuer quant à l'intérêt clinique du xénodiagnostic en pratique courante.

Dosage des protéines membranaires des Borrelia dans le sang, marqueur indirect de borréliose de Lyme active ?

Cheung *et al.* (2015) ont réussi à détecter la protéine de surface ospA dans le sang de patients présentant une borréliose de Lyme disséminée précoce avec un érythème migrant objectivé, une clinique en faveur, et une séroconversion objectivée (426).

Conclusion

Ceci pourrait être un marqueur indirect intéressant mais les données scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander ce dosage en routine.

Auto-immunité, facteurs prédictifs de séquelles de borréliose de Lyme tardive ?

Crowley *et al.* (2015) ont objectivé une augmentation du taux d'apolipoprotéine B100 dans le liquide synovial des patients présentant une arthrite de Lyme réfractaire à l'antibiothérapie, en rapport avec une réponse auto-immune majorée, pouvant expliquer la persistance des symptômes (427).

Conclusion

L'apolipoprotéine B100 pourrait être un marqueur d'arthrite de Lyme séquellaire, mais n'est pas recommandée en pratique courante.

CXCL13 dans le LCS, une chemokine marqueur de l'atteinte neurologique précoce de borréliose de Lyme ?

Le marqueur CXCL13 est augmenté dans le LCS lors des atteintes neurologiques précoces de borréliose de Lyme et diminue après traitement. Il pourrait constituer un marqueur précoce intéressant, mais ce test n'est pas validé en pratique courante ni dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme (428, 435, 436, 460).

Tests de diagnostic rapide (TDR)

Smit *et al.* (2015) ont mené une étude rétrospective sur 200 échantillons de sera de patients suspects de borréliose de Lyme pour évaluer la sensibilité et la spécificité de 2 TDR en comparaison à la sérologie ELISA et au WB (440). Ils ont retrouvé des sensibilités et spécificités bien inférieures à celles des tests usuels (Se < 30%, Sp < 80%), ne permettant pas d'envisager ces TDR dans une stratégie diagnostique actuellement.

Place de l'imagerie

SPECT scanner (1 seul abstract d'un poster), non sélectionné (461)

Focus floating microscopy (FFM) (méthode immuno-histochimique)

Une étude rétrospective comparative, incluant 309 biopsies cutanées (n = 200 biopsies cutanées prélevées sur un ECM ou une ACA, et 109 contrôles sains), a montré une meilleure sensibilité pour l'ECM (Se 96% versus 46%) de la FFM par rapport à la PCR (Qiagen) et une spécificité équivalente (Sp 99%) (304). Mais les amorces sont moins spécifiques que celles de la PCR, et il

n'existe pas encore de FFM standardisé. Un cas clinique de morphée a été rapporté en 2014 : la PCR dans la biopsie cutanée était négative tandis que la FFM était positive, ayant permis un traitement anti-borréliose de Lyme du patient avec amélioration des lésions (316). Recherches en cours.

Phagothérapie à visée diagnostique

Etude en cours encore non publiée dont les résultats préliminaires ont été présentés par le Dr Louis Teulières au congrès de l'ILADS le 19 mai 2017. Les résultats sont préliminaires et les sensibilité et spécificité de ce test sembleraient supérieures à celles de la sérologie en IgM et en IgG. Critères d'inclusion des patients peu précisés en revanche. Critères d'évaluation du test à préciser également. Recherche en cours.

Frotti-goutte épaisse

Méthode non validée de détection de *Borrelia*.

► Conclusion et résumé des recommandations internationales

Les informations ci-dessous sont les synthèses des recommandations internationales et des données de la littérature.

Le tableau 26 résume les performances des examens paracliniques actuellement recommandés selon les formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive.

Tableau 26. Synthèse des sensibilités /spécificités des examens paracliniques selon la forme clinique de borréliose de Lyme

	Diagnostics indirects				Diagnostic direct
Forme clinique	ELISA	WB	Deux temps ELISA puis WB sur ELISA +	PCR	Culture
Erythème Migrant	Sérologie positive dans 30 à 40% des cas à la phase aigüe en fonction des études et des techniques de sérologie utilisées Sérologie positive dans 60% des cas si on répète la sérologie 4 à 6 semaines après le début des signes		Pas de supériorité	Sensibilité 65 à 90% dans les biopsies cutanées	Sensibilité 50% dans une biopsie de peau d'un érythème migrant Spécificité 100%
Acrodermatite chronique atrophiante	Sensibilité moyenne 97% (IC95% = 94%-99%) Spécificité moyenne 95 % (IC 95% = 88%-98%).	Sensibilité 100%	Sensibilité 100% Spécificité > 99%	Sensibilité 65 à 90% dans les biopsies cutanées Spécificité 100%	Sensibilité 10 à 20% dans une biopsie de peau Spécificité 100%
Atteinte neurologique de borréliose de Lyme tous stades confondus	Sensibilité moyenne 77% (IC95% = 67%-85%) Spécificité moyenne 92%	Sensibilité 77% - 100% Spécificité moyenne 92%	Pas de supériorité	Sensibilité 10 à 30% dans le LCS (mais surtout dans l'atteinte neurologique précoce de borréliose de Lyme) Spécificité 100%	Sensibilité 10% dans le LCS Spécificité 100 %
Arthrite	Sensibilité moyenne 96 % (IQR 93%-100%) Spécificité moyenne 94% (IQR 91%-97%)	Sensibilité 100%	Pas de supériorité	Sensibilité 50% dans le liquide articulaire 70% dans les biopsies synoviales Spécificité 100%	sensibilité < 5% dans le liquide articulaire Spécificité 100%
Atteinte cardiaque	-	-	-	-	-
Atteinte oculaire	-	-	-	-	-

► Avis du groupe de travail sur les tests diagnostiques recommandés en phase disséminée tardive

Les propositions de recommandations suivantes, basées sur l'analyse critique de la littérature et les recommandations internationales ont été soumises au groupe de travail.

Une partie du groupe de travail (usagers et membres de la FFMVT) était fortement en désaccord et aucun consensus n'a pu être trouvé.

Aucune recommandation n'a pu être faite sur ces questions et nous présentons ci-dessous les recomamndations proposées, résultant de l'analyse critique de la littérature et, à leur demande, la position contradictoire des membres du GT se revendiquant de la FFMVT, position partagée par les autres usagers du groupe de travail (voir encadré).

Tests recommandés

Il n'existe pas à ce jour de test sérologique validé qui permette de faire la différence entre une cicatrice sérologique d'une infection passée et une infection active, que ce soit en France ou à l'étranger.

Devant une suspicion de phase disséminée de borréliose de Lyme, il est recommandé de réaliser la sérologie ELISA, de dernière génération avec les antigènes les plus performants, et en cas de positivité ou d'ELISA douteux (beaucoup de faux positifs avec ELISA) de réaliser la sérologie Western blot, avec les derniers tests les plus performants.

La PCR *Borrelia spp.* est recommandée dans les biopsies cutanées en cas d'ACA et dans le liquide articulaire ou les biopsies synoviales dans les cas d'atteinte articulaire si la sérologie est négative.

L'utilité de la PCR *Borrelia spp*. dans les urines et le sang n'est pas démontrée à ce jour, les résultats entre les études étant contradictoires. Les études doivent être encouragées pour affiner les sensibilités et spécificités des PCR.

La culture est le diagnostic de référence (« *gold standard* »). Elle permet un diagnostic direct avec une spécificité de 100% mais une faible sensibilité (50% dans une biopsie de peau d'un érythème migrant, 10% dans le LCS, < 5% dans le liquide articulaire, 10 à 20% dans une biopsie de peau d'une ACA).

L'histologie est utile dans le diagnostic d'ACA et dans la recherche de diagnostics différentiels, mais ne constitue pas une preuve diagnostique de borréliose de Lyme active.

Un syndrome inflammatoire biologique élevé doit faire reconsidérer le diagnostic ou évoquer des co-infections.

Positionnement FFMVT :

Tests recommandés

Il n'existe pas à ce jour de test sérologique validé qui permette de faire la différence entre une cicatrice sérologique d'une infection passée et une infection active, que ce soit en France ou à l'étranger.

Devant une suspicion de phase disséminée de borréliose de Lyme,. il est recommandé de réaliser la sérologie en ELISA et en Western blot, en utilisant les tests de dernière génération avec les antigènes les plus performants. Un soin particulier devra être accordé à la définition de standards calibrés pondéralement et reconnus au niveau international, de façon à utiliser les kits ELISA les plus sensibles, et obtenir des résultats comparables quel que soit le lieu où l'analyse est réalisée.

La PCR *Borrelia spp.* est recommandée dans les biopsies cutanées en cas d'ACA et dans le liquide articulaire ou les biopsies synoviales dans les cas d'atteinte articulaire si la sérologie est négative.

Les PCR Borrelia spp. dans les urines et le sang sont des examens potentiellement prometteurs, encore peu évalués à ce jour. Leur évaluation devrait être prioritaire.

La culture est le diagnostic de référence (« *gold standard* »). Elle permet un diagnostic direct avec une spécificité de 100% mais une faible sensibilité (50% dans une biopsie de peau d'un érythème migrant, 10% dans le LCS, < 5% dans le liquide articulaire, 10 à 20% dans une biopsie de peau d'une ACA).

L'histologie est utile dans le diagnostic d'ACA et dans la recherche de diagnostics différentiels, mais ne constitue pas une preuve diagnostique de borréliose de Lyme active.

Un syndrome inflammatoire biologique élevé doit faire reconsidérer le diagnostic ou évoquer des co-infections.

Tests non recommandés en pratique clinique

► Les méthodes diagnostiques suivantes ne sont pas recommandées faute de sensibilité et/ou de spécificité satisfaisantes :

- les tests ELISA et WB de première génération ne sont plus recommandés, seuls les derniers tests les plus performants doivent être utilisés ce jour ;
- Western Blot utilisés isolément ne sont pas recommandés ;

Positionnement FFMVT :

Les méthodes diagnostiques suivantes ne sont pas recommandées faute de sensibilité et/ou de spécificité satisfaisantes :

- les tests ELISA et WB de première génération ne sont plus recommandés, seuls les derniers tests les plus performants doivent être utilisés ce jour ;

► Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de statuer quant à l'intérêt en pratique clinique de routine :

- du CXCL13 dans le LCR ;
- des tests diagnostiques de transformation lymphocytaire/lymphoblastique (TTL) dans les borrélioses de Lyme tardives et la recherche les marqueurs indirects IFN-gamma (de type Elispot) et IFN-alpha ;
- du xénodiagnostic en pratique courante ;
- du *Focus floating microscopy* (FFM) (méthode immuno-histochimique) ;
- de la phagothérapie à visée diagnostique ;
- le frottis-goutte épaisse ;
- le dosage des cellules CD57+/CD3-NK dans les borrélioses de Lyme tardives ;
- le dosage des protéines membranaires.

L'Apo lipoprotéine B100 pourrait être un marqueur d'arthrite de Lyme séquellaire, mais n'est pas recommandée en pratique clinique.

Les nouveaux tests doivent être préalablement expérimentés dans le cadre d'études prospectives dans les futurs centres référents régionaux ; les résultats doivent être publiés et évalués en lien avec l'ANSM et les centres nationaux de référence des pathogènes concernés.

Positionnement FFMVT :

Les nouveaux tests doivent être préalablement expérimentés dans le cadre d'études prospectives dans les futurs centres référents régionaux ; les résultats doivent être publiés et évalués par des laboratoires de biologie en lien avec l'ANSM, si possible avec l'aide des centre na-tionaux de référence.

Il est nécessaire d'harmoniser et de standardiser les méthodes et outils, les *cut-offs* et les *gold-standard* utilisés dans les tests diagnostiques au niveau national (disparités régionales en France) et international.

Il est proposé que l'ANSM apporte son soutien pour mettre en place ces études.

Il est important qu'il soit donné au CNR les moyens de faire ces expérimentations afin de définir les tests diagnostiques les plus appropriés, et ayant les meilleures performances.

Positionnement FFMVT :

Il est important qu'il soit donné au CNR aux laboratoires de biologie, dont le CNR, les moyens de faire ces expérimentations afin de définir les tests diagnostiques les plus appropriés, et ayant les meilleures performances.

Il est nécessaire de promouvoir le développement et la validation des tests PCR.

Rappel

Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe clinique évocateur d'infection à *Borrelia* ou à une autre MVT, ou de SPPT, il convient de ne pas poursuivre les investigations paracliniques et de ne pas traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale pour attester d'une borréliose de Lyme ou d'une autre MVT.

3.5 Prise en charge médicale antibiotique et non antibiotique des formes disséminées tardives de borréliose de Lyme (> 6 mois, à plusieurs années)

3.5.1 Prise en charge médicale l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

► Synthèse des recommandations existantes

Les recommandations concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante sont résumées dans le tableau 27.

Le rapport du HCSP (France) (169), les recommandations ILADS (Etats-Unis) (90) et l'EFNS n'abordent pas ce point. Les recommandations suisses ne précisent pas le protocole antibiotique (108).

Les cyclines apparaissent comme traitement de l'ACA dans les toutes les recommandations (en première intention dans les recommandations anglaises, françaises, de l'IDSA (87), celles belges (171), celles néerlandaises (186) etallemandes pour une durée de 14 à 30 J. Les durées de 14jour semblent réservées à l'utilisation des C3G. Seules les recommandations de la German Borreliosis Society proposent un traitement supérieur à 4 semaines [traitement à durée non déterminé] (170).

Les C3G injectables sont un autre traitement de l'ACA de première intention pour l'EUCALB (88). Dans les recommandations allemandes elles préconisée en cas d'atteinte neurologique périphérique associée (dans ce cas les recommandations allemandes déconseillent l'utilisation des traitements oraux, elles proposent 14 à 21J de C3G parentérales avec relais per os jusque 30 jours). Elles sont proposés en seconde intention dans les recommandations de l'IDSA (87) et celles de la SPILF (1).

► Données de la littérature

La synthèse des données de la littérature concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante est présentée dans le tableau 28.

L'ACA est une manifestation tardive rare de la borréliose de Lyme (cf.Chapitre Épidémiologie).

Elle constitue avec l'érythème migrant et le lymphocytome borrélien, une des manifestations cutanées spécifiques de la borréliose de Lyme.

Cette manifestation cutanée apparaît plusieurs mois ou années après la piqûre de tique. Elle semble plus fréquente chez les personnes âgées et les femmes.

On distingue une phase clinique œdémateuse puis une phase atrophique de la maladie. La première manifestation est une infiltration érythémateuse ou rosée, réticulée des extrémités le plus souvent, qui devient œdémateuse et violacée secondairement. L'évolution se fait vers l'atrophie cutanée, pouvant résulter en une alopécie, une atrophie des tissus conjonctifs et graisseux sous cutanés rendant les vaisseaux sous cutanés visibles, associée à une neuropathie périphérique dans 50% des cas des arthralgies et des tendinopathies.

Les données de la littérature concernant la prise en charge de cette manifestation sont donc peu nombreuses est souvent anciennes. Nous avons retenu les données d'un essai clinique comportant 8 ACA parmi 135 patients inclus (462), celles de trois cohortes prospectives et d'une cohorte rétrospective.

Les critères d'inclusion diffèrent notamment selon l'année de publication : nous avons inclus les études comportant au moins un critère microbiologique (sérologie positive, PCR ou culture sur la peau). L'aspect clinique de l'ACA est fortement évocateur du diagnostic contrairement à d'autres formes de borréliose de Lyme tardives. Cet aspect associé à une sérologie fortement positive est

très évocateur du diagnostic permettant d'inclure les études (notamment plus anciennes) où la PCR et la culture sur peau n'ont pas été réalisées. Les études sont de faible effectif (N=155 au total). Les schémas thérapeutiques étudiés sont : la pénicilline intraveineuse (462-465), la ceftriaxone IV (463-465), la doxycycline (462-465). Les durées de traitement s'étendent de 7 à 30 jours. La plupart des études sont des cohortes en soin courant, le choix du traitement est donc laissé au choix du praticien, avec une grande hétérogénéité au sein de chaque étude. Les critères de jugement sont essentiellement cliniques : disparition du caractère inflammatoire de la lésion, disparition de l'œdème. Les critères d'échec dermatologiques sont assez consensuels et objectifs même si non-quantitatif. Mais les échecs rapportés dans ses études sont également des échecs sur des atteintes non dermatologiques dont les critères de jugement sont nettement moins consensuels et souvent non décrits dans ces cohortes. La différence entre les symptômes subjectifs résiduels et des atteintes objectives authentiques est rarement faite. Hors l'atteinte neurologique notamment les atteintes périphériques sont souvent associées à l'ACA (463). Le caractère atrophique de la peau est considéré dans toutes les études comme une séquelle non lié à une infection active. Le taux de réussite seulement les schémas antibiotiques varie de façon importante (de 25 % à 100 %) et ne peut pas être comparé entre les études du fait de l'hétérogénicité des critères de jugement et notamment quelle était la durée après traitement avant de considérer l'échec thérapeutique. Cependant, plus que l'antibiotique choisi, ces travaux, sous réserve des limites sus-citées, c'est plus la durée qui conditionne le plus le succès que la thérapeutique. Ainsi, à 4 semaines, le taux d'échec est inférieur à 10 % alors que lorsque les antibiothérapies sont plus courtes il s'échelonne de façon très variable 22 à 71 % sur le critère de jugement choisi (271, 462, 463). Les travaux notaient une amélioration particulièrement lente et cela même à distance du traitement initial (supérieure à six mois) (463-465).

Nous n'avons pas relevé d'étude concernant le traitement non antibiotique de l'ACA, nous n'avons notamment pas retrouvé d'étude sur l'utilité d'un traitement local. Nous n'avons pas trouvé de travaux étudiant l'intérêt d'une bithérapie.

Il n'existe pas actuellement d'étude notamment comparative ou randomisée permettant de montrer qu'un traitement d'emblée ou secondairement supérieur à 4 semaines serait plus efficace.

► Avis du groupe de travail

Il faut informer le patient que le caractère atrophique de la peau est une séquelle et non le signe d'une infection active.

Il existe des poussées inflammatoires distales liées à l'insuffisance veineuse secondaire à l'ACA.

Le port de chaussettes de contention est recommandé pour éviter les conséquences de la stase veineuse en cas d'ACA.

► Recommandations du groupe de travail

L'ACA est la seule manifestation cutanée de la phase tardive de la borréliose de Lyme.

Description clinique

Cette manifestation cutanée apparaît plusieurs mois ou années après la piqûre de tique.

Elle s'observe typiquement chez des patients de plus de 50 ans, et seuls d'exceptionnels cas ont été rapportés chez l'enfant.

On distingue une phase initiale inflammatoire puis une phase atrophique de la maladie.

La maladie débute par un érythème violacé plus ou moins œdémateux, souvent homogène et diffus, parfois plus irrégulier et émietté, prédominant sur la face dorsale d'une extrémité et en regard des surfaces articulaires, sur un seul membre le plus souvent.

L'évolution se fait vers une atrophie cutanée majeure avec peau fine et luisante en « papier à cigarette » et réseau veineux trop bien visible, avec dans 50 % des cas une douleur d'allure neuropathique du même côté (allodynie). Des troubles articulaires et tendineux peuvent s'observer après évolution prolongée sans traitement.

Stratégie diagnostique

Devant une suspicion d'ACA, il est recommandé d'effectuer une sérologie sanguine de la borréliose de Lyme : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot.

En cas de sérologie sanguine positive, le diagnostic est confirmé.

Une sérologie sanguine négative à ce stade de la maladie n'est pas en faveur du diagnostic d'ACA chez les patients immunocompétents. Des diagnostics différentiels doivent alors être évoqués. Un avis dermatologique est recommandé au moindre doute, qui pourra conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histologique et recherche de Borrelia burgdorferi sensu lato par culture/PCR si besoin.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de l'ACA de première intention est la doxycycline[10] (200 mg/j chez l'adulte sauf chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse ou 4 mg/kg en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans) pendant 28 jours.

Le traitement de deuxième intention est une céphalosporine de 3e génération injectable (ceftriaxone 2 g/j) pendant 28 jours.

En cas de contre-indication aux cyclines et de suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, un avis allergologique spécialisé doit être pris.

Le port de chaussettes de contention est indiqué afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse.

Surveillance

L'amélioration des lésions après traitement est lente, d'autant plus que les symptômes sont présents depuis longtemps. En cas de neuropathie périphérique associée, elle peut disparaître après traitement mais peut aussi se constituer en séquelles.

L'amélioration (disparition des signes inflammatoires) peut être constatée plusieurs mois après le traitement initial. La douleur neuropathique peut régresser complètement, ou parfois persister au long cours malgré l'amélioration des lésions cutanées, au même titre qu'une douleur post-zostérienne, et justifier alors de traitements antalgiques à visée antineuropathique.

Une première consultation de suivi à 3 mois est recommandée après la fin du traitement. Le suivi régulier de l'évolution par photographie des lésions est utile.

[10] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

En cas d'absence complète d'amélioration 3 à 6 mois après traitement, un avis dermatologique doit être pris.

Les cures d'antibiothérapies itératives ne sont pas recommandées.

Il faut informer le patient du fait :

- que le caractère atrophique de la peau est une séquelle et non le signe d'une infection active, et qu'elle ne doit donc pas donner lieu à la reprise de l'antibiothérapie ;
- qu'une insuffisance veineuse séquellaire peut être à l'origine de poussées de dermite de stase (grosse jambe rouge non fébrile), ne nécessitant pas de traitement antibiotique et pouvant être prévenues par le port de contention élastique.

Si l'ACA s'accompagne de signes généraux et/ou d'atteintes d'autres organes, après élimination d'autres diagnostics différentiels, se reporter au chapitre 4 (SPPT).

Tableau 27. Synthèse des recommandations internationales concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Niveaux de preuve	Commentaires éventuels
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Doxycycline PO 200 mg/j 30 à 90 jours (4 mg/kg en deux dose > 8 ans) 14 à 21 J	ceftriaxone IM/IV 2 g/j (75/100 mg/kg) 14 à 21 jours	NA	
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	Doxycycline 100 mg X 2/J 21 j (4 mg/kg en deux doses > 8 ans) Amoxicilline 500 mg X 3 21 j (50 mg/kg en trois doses)	Cefuroxime axetil 500 mg X 2 (30 mg/kg en deux doses)	B2 B 3 (alternatives)	Nécessité d'une étude prospective pour juger de la place des traitements Iv dans cette indication
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) (88)	Ceftriaxone IV 2g/J 21J	Doxycycline PO 100mg X2/J 21 J Amoxicilline 3 X de 500 à 100 mg/J pour 21 J	Na	Possibilité d'utilisation d'autre C3G comme la cefotaxine est proposée (dose non précisée)
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016 Belgique (171)	Ceftriaxone IV 2 g/J 21J (100mg/kg) 14 j Doxycycline PO 100mg 4 mg/kg en deux dose > 8 ans) X2/J 21 à 28 J		NA	Y compris neuropathie associée à l'ACA
Haut conseil de la santé 2013 associé aux Richtlijnconsortium Nederland Pays-Bas (185, 186)	Doxycycline PO 100 mg X2/J 30 J à partir de 9 ans		Niveau 2	
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Allemagne 2017	Doxycycline PO 100mg X2 OU 200mg en une fois/J 30 J (4mg/kg à partir de 9 ans)	Amoxicilline 3 X de 500 à 1000 mg/J pour 30 J		En l'absence de signe neurologique associé Consensus de 17/18
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen	Ceftriaxone IV 2 g/J 21 J ou 50mg/kg chez les enfants Penicilline G 4 à 5 Mui RI/J (200-	Chez la femme enceinte amoxicilline 500 à 1000 3/J 30 J Alternative possible par ceftriaxone et		Si signes neurologiques Consensus 18/18

Tableau 27. Synthèse des recommandations internationales concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Niveaux de preuve	Commentaires éventuels
Fachgesellschaften Allemagne 2017 (31)	500 000 IE/chez l'enfant) Cefotaxine 3X2g /J (100 mg kg chez l'enfant)	pénicilline G Chez l'enfant de moins de 8 ans amoxicilline 500 à 1000 3/J 30 J (alternative cefuroxim azithromycine clarithromycine) En cas d'allergie pénicilline cefuroxime, ceftriaxone cefotaxine ou azithromicine 30J		
Deutsche Borréliose-Gesselschaft 2010 (170)	ceftriaxone 2 g/j Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Cefotaxine 2-3 X 4 g Minocyciline 200mg introduit de façon graduelle Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Na	
European Lyme neuroborreliosis (EFNS) 2010 (166)	Non traité repris des recommandations de 2006		Na	
British Infection Association *GB* 2011 (89)	Doxycycline 100mg X 2 14 à 21 J		Na	
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) France 2014 (169),	non traité, repris des recommandations de 2006		Na	
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis (90) 2014.	Non précisé seul le retraitement d'une maladie Lyme déjà traité a été explicité		Na	
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (108)	Traitement antibiotique efficace si réalisée précocement pas de protocole favorisé par apport à un autre		Na	

Tableau 28. Etudes concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante

Auteur année Niveau de preuve	Critères d'inclusion	Type d'étude Interventions	Nombre de sujets	Critères de jugements	Résultats
Aberer *et al* 1996 (463) (Autriche) niveau 2	Critères diagnostiques ACA histologiques et Sérologie (ÉLISA)+ signes neurologiques compatibles	Cohorte prospective/suivie 12 mois Traitement selon les soins courants Étude du suivi PCR urinaire avant et après TT (n=26) (résultats non détaillés ici)	46	Critères cliniques : échec défini par la persistance de l'érythème six mois après le traitement initial Autres échecs non définis Critère paraclinique Suivi Élisa (+ si OD>0,4)	Ceftriaxone 2 g 15j (n=14) Échec dermato= 28,6 % (n=4) Pénicilline 1,5 MUi X3 J 20 (n=5) échecs dermato = 20 % (n=1) Pénicilline 1,5 MuiX 3 30J (n=14) Échec non-dermato 7 % n=1 (arthralgies résiduelles) Doxycycline 100 mg X2 20j (n=7) Échec dermato 14 % (n=1) échec global = 71 % (n=5) (2 arthralgies ; 1 neuropathie persistante, un nodule fibrinoïde) Doxycycline 100 mg X2 30G (n=7) échec =0 Tous les échecs ont été retraités avec succès (non détaillés)
Weber *et al.* 1988 niveau de preuve 4 (464)	(1978 – 1987) EM ou ACA seuls les résultats concernant les ACA sont rapportés Critères diagnostiques : coloration bleu rouge atrophique d'une extrémité sérologie >1/64 (IF indirecte technique wiske et al)	Cohorte prospective Suivi >6 mois clinique/sérologique Recueil des retraitements traitement selon les soins courants phénoxyméthylpénicilline, 3 à 4,5 MU 21 à 28 J IV (n= 8) propicilline, 3,0 Mu, 21 à 28 J IV (n=6) clemizol-pénicilline-G, 1 MU 7 à10 J IV (n=3) benzathinpénicilline, 2.4 M U 1 f/semaine 21 à 28 J pénicilline G 10 à 20 MU/J (7 à 10 J) (n=1) suivi pour un par propicilline, 3 MU 21 J. Tetracycline, 500 mg X2 21 J (n=1), Doxycycline, 100 mg X2 10 21 J	34	Critères cliniques : Persistance œdème, persistance coloration rouge ou violacée L'atrophie n'était pas considérée comme une forme active Critères paracliniques Sérologie par IFF selon technique wiske	Exclusion : 2 patients perdus de vue Pas de différence entre les différents groupes de traitement : 15/32 patients en RC (pénicilline orale 7/14 ; durée moyenne de résolution des symptômes 18 mois [extrêmes : 3-44] ; pénicilline Iv 6/9 durée moyenne de résolution des symptômes 9 mois [5-28], tétracycline 2/6 durée 14 mois [7-20] 9 patients ont été retraités : 9 non-résolutions des symptômes inflammatoires d'ACA, une rechute d'ACA 4 sue des symptômes de neuropathies persistances 1 paresthésie isolée

Tableau 28. Etudes concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante

		(n=3), minocycline, 100 mg X2 7 à14 J (n=2), Amoxicilline, 500 mg X3 28J. ceftriaxone, 2 g IV 14 J (n=2) amoxicilline ac. clavulanique 500/125mg X3 7 J (n=2)			1 myosite 1 pour arthralgies 10 mois en moyenne après le traitement initial [1-72] [1 seule culture positive uniquement dans un cas de rechute]
Kindstrand *et al.*, 2002 (465) Niveau de preuve 4	[1987 à 1991] Critères diagnostiques ACA histologiques et Sérologie + signes neurologiques compatibles	Cohorte rétrospective Suivi 3 6 12 18 et 24 mois Bilan neurologique avec examen clinique et EMG analyse LCS Suivi >6 mois Traitement laissé au soin courant 11 patients traités 14 jours avec benzyle pénicilline IV +14 jours doxycycline orale 10 patent avec cefuroxime IV 14 jours + 14 jours doxycycline orale 26 patients pat doxycycline per os 21J	47	Critères cliniques Examen dermatologiques/neurologiques en aveugle des résultats EMG et par le même investigateur Critères paraclinique : EMG "neurography index" selon Huddinge University Hospital	Évolution cutanée Disparitions de l'œdème et de chaleur 85 % des cas [n=40] à 6 mois persistance atrophie et télangiectasies [proportion non précisée] L'évolution selon le traitement n'a pas été différente selon les groupes [données statistiques non détaillées] Les résultats de l'évolution neurologique sont rapportés dans le paragraphe ad hoc
Hassler *et al.,*1990 (462) [Allemagne] Niveau 4 [sur cette question]	symptômes >6 mois compatibles avec Lyme tardive : arthrites récurrentes, neuropathies périphériques, ACA Sérologie + IF 1/256 ou 200 u/ml en ÉLISA [non détaillé] Absence d'autre diagnostic maladies auto-immunes ou infectieuses/facteur rhumatoïde normale	Suivi 3, 6, 12, 18 et 24 mois Essai prospectif randomisé, cefotaxine IV 2gX3 Pénicilline G IV 2x10 Mega U/J Corticoïdes IV dans les deux bras avant la première injection [prévention d'une réaction d'hypersensibilité] Durée 10 jours	135 [8 ACA, 4 dans chaque bras]	Les patients étaient classés en rémission complète, partielle ou sans effet Les critères de classification pour l'atteinte cutanée n'ont pas été décrits	Seuls les résultats concernant les patients atteints ACA sont décrits [les autres sont décrits dans les paragraphes dédiés] Remissions complète : 1/4 [2 %] dans le groupe pénicilline 2/4 [50 %] dans le groupe cefotaxine Rémission partielle 2/4 50 % dans le groupe cefotaxine Absence d'effet 2/4 50 % dans le groupe pénicilline Absence de comparaison statistique

Tableau 28. Etudes concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante

	et TPHA				
Lenormand *et al.,* 2016 (271) France Niveau de preuve= 4	[98 à 2013] culture ou une PCR [LightCycler FastStart DNA Master Plus HybProbe, ROCHE Diagnostic] + sur biopsie cutanée/Diagnostic confirmée après analyse des données cliniques et sérologie +	Cohorte rétrospective Recueils des données cliniques, bactériologiques sérologiques et histologiques recueil de l'évolution sous traitement [selon les soins courants]	20	Cette cohorte est essentiellement descriptive anatomopathologique Les critères de jugement de l'évolution sous traitement n'ont pas été décrits	L'ensemble des patients est en rémission partielle ou complète après 14 jours de ceftriaxone Iv [n=2] ou 28 jours de doxycycline per os. [n=18] Les patients présentaient une atteinte cutanée pure

3.5.2 Prise en charge des formes neurologiques tardives

► Synthèse des recommandations antérieures concernant les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Les recommandations concernant le traitement antibiotique des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme sont résumées dans le tableau 29.

Le rapport du HCSP (France) (169), les recommandations ILADS (Etats-Unis) (90) n'abordent pas précisément ce point.

Les recommandations n'abordaient pas toutes séparément le traitement des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme (cas d'atteintes neurologiques précoces de borréliose de Lyme et tardives mélangées). Les recommandations suisses (108), celles de IDSA (Etats-Unis) (87), les recommandations de la société allemande de la borréliose, les recommandations belges (171) et celles EFNS (Europe) proposent un traitement spécifique des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme.

Les recommandations de la SPILF (France) (1), l'Eucalb (Europe) (88) ne différencient pas le traitement selon les différents types des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme (précoces ou tardives).

Les céphalosporines de 3e génération apparaissent dans toutes les recommandations. La durée de traitement est de 14 à 28 J. Les cyclines (doxycycline) sont citées pour les enfants de plus de 8 ans dans toutes les recommandations sauf celles de l'IDSA (87) et les recommandations belges (171). La durée de traitement est de 21 j à 28 j. Seules les recommandations de la German Borreliosis Society proposent un traitement supérieur 4 semaines (traitement jusqu'à amélioration du patient) (170).

Les recommandations antérieures sont divisées sur la possibilité de traiter à nouveau par antibiotique un patient ayant déjà été traité de façon efficace et présentant des symptômes résiduels. Pour les patients souffrant d'une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme de Lyme, la possibilité d'un retraitement est évoquée par La SPILF en cas de symptômes persistant à deux mois du traitement initial dans la limite d'une seule nouvelle cure. La SPILF propose dans ce cas de changer de classe d'antibiotiques. Pour L'IDSA le retraitement est possible dans les formes neurologiques tardives en cas d'élément objectif d'échec notamment microbiologiques(B3). Pour l'EUCALB le retraitement est envisageable uniquement en cas de rechute bactériologiquement prouvée ou si le premier traitement n'a pas été bien conduit (ex : utilisation de macrolide). Les recommandations néerlandaises n'arrivent pas à conclure sur un traitement de deuxième ligne faute d'étude de qualité suffisante, ils se prononcent en défaveur des traitements au-delà de 28 jours pour les traitements *per os* et de plus de 14 jours pour la ceftriaxone (niveau 2). Ils insistent sur l'absence de validation des traitements par macrolides, hydroxychloroquine ou par combinaisons de traitements (niveau 3). Les recommandations néerlandaises ont particulièrement étudié ce point proposant finalement de laisser au soin du praticien en cas de symptômes typiques et objectifs de borréliose de Lyme chez un patient déjà traité et avec une sérologie toujours positive, la possibilité d'une nouvelle cure, sans pour autant justifier des traitements plus prolongés (185). Les recommandations de la société allemande des borrélioses et celles de l'ILADS se démarquent. Respectivement, elles proposent de poursuivre au-delà de 4 semaines en cas de persistances des symptômes avec la possibilité d'associer des traitements sans limites de durée (accords professionnels) ou un traitement de 4 à 6 semaines qui peut-être soit la reprise du traitement antérieur si le patient a répondu de façon adéquate et a rechuté ou le changement du traitement voir une combinaison en cas d'absence de réponse antérieure oh de réponse jugée faible et cela pour tous patients présentant des symptômes persistants de la maladie. (Recommandation forte, évidence scientifique très faible).

Tableau 29. Récapitulatif des traitements des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme recommandés dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Niveaux de preuve
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Ceftriaxone IV 1 à 2 g/j (50 à75mg/kg) 21 à 28 jours	Pénicilline G IV 18 24 MUI/j 21 à 28 jours Doxycycline PO 200 mg/j 21 à 28 jours (4mg/kg/j en deux prises) Amoxicilline PO 1gX3 possible si PF isolé 21 à 28 j [50mg/kg/J en 3 prises]	C
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	Ceftriaxone 2 g/J IV [50 à75mg/kg] 2 à 4 semaines	Cefotaxine 2g/8h [150 mg à 200mg/kg en 4 à 6 doses] ou Pénicilline G 18-24Mui [200 000 à 400 000 u/kg] divisée en six doses	B 2 B3 (alternative)
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	Ceftriaxone 2g/J IV 14 J	Pénicilline G 20 Mui IV pour 14 j. Doxycycline 100 mg X2 PO 21j.	Na
Haut conseil de la santé, 2013 associé aux Richtlijnconsortium Nederland Pays-Bas (185, 186)	Ceftriaxone 1à 2g (100 mg/k) IV30 j.	En l'absence de pleiocytose dans le LCS Doxycycline 200mg par jour (9 ans ou plus)	Niveau 3
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016 Belgique (171)	Ceftriaxone 1 G X2/J (100mg/k/J) 4 semaines Sauf neuropathie liée à l'ACA		Na
American academy of neurology 2007 (215)	Doxycycline 100 mg X2 Po 14J (jusque 400 mg) (4 à 8mg/kg/j en deux prises >8 ans) Ceftriaxone 2 g/J IV [50 à75mg/kg] 14 J Le traitement Iv est préféré dans les encéphalopathies :	cefotaxine 2g/8h [150 mg à 200mg/kg en 4 à 6 doses] Pénicilline G 18-24Mui [200 000 à 400 000 u/kg] divisée en six doses Amoxicilline PO 500mg X3 14j. (si CI doxycycline) [50mg/kg/j en tout 3 prises] Cefuroxime axetil 500mg X2 si CI doxycycline 30mg/kg en deux doses 14j	NA
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Allemagne 2017 (31)	Doxycycline 2–3 × 100 mg/d p.o. (dose optimale non connue) 14–21 jours	Ceftriaxone 1 × 2 g/J i. v. 14–21 jours Céfotaxime 3 × 2 g/J i. v. 14–21 jours (dose optimale non connue) Pénicilline G 18–24 MiUI/jour i. v. 14 jours	Non encore réalisé

Tableau 29. Récapitulatif des traitements des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme recommandés dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Niveaux de preuve
Deutsche Borréliose-Gesselschaft 2010 (170)	ceftriaxone 2 g/j Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Cefotaxine 2-3 X 4 g Minocycline 200mg introduit de façon graduelle Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Na
European Lyme neuroborreliosis (EFNS) 2010 (166)	Ceftriaxone 2 g IV/j 3 semaines	Doxycycline 200 mg/J 3 semaines [uniquement en cas d'atteinte périphérique isolée]	Accord professionnel
British Infection Association *GB* 2011 (89)	Ceftriaxone 2g/j IV 14 à 28 j		Na
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) France 2014 (169)	Non traité repris des recommandations de 2006		Na
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis (90) 2014.	Non précisé seul le retraitement d'une maladie Lyme déjà traité a été explicité		Na
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (108)	Ceftriaxone ou doxycycline dose et durée non précisée		Na

► Analyse de la littérature à propos des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme (> 6 mois)

Les données de la littérature issues des méta-analyses et des téudes de cohortes concernant le traitement des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme sont résumées dans les tableaux 30 et 31 respectivement.

Du fait du caractère plus hétérogène des formes tardives (encéphalites, neuropathie périphérique…), les études ont été incluses même s'il n'existait qu'une suspicion d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme (ou une forme possible d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme). En effet, les définitions des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme ont été réalisées à partir des descriptions cliniques des formes précoces (466). La synthèse intrathécale des IgG est par exemple beaucoup plus rare dans les formes tardives. Nous avons retenu les études incluant les patients avec des signes cliniques objectivables. Nous n'avons pas les études incluant des patients ne présentant aucune anomalie objectivable sur les examens paracliniques ou pour lequel les auteurs n'ont pas précisé les anomalies (plaintes neurocognitives sans test psychométrique…). Nous n'avons pas retenu les études ou les patients ne présentaient pas d'arguments microbiologiques de la borréliose de Lyme. Les patients ayant uniquement comme argument microbiologiques une sérologie positive associée à une neuropathie ou une encéphalite objective sont considérés comme des cas possible d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme sans certitude concernant l'implication du pathogène dans la symptomatologie.

Les essais incluent de façon quasi systématique sans distinction les formes aigües et chroniques d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme. L'analyse a tenu compte de l'ensemble des études comportant au moins une forme chronique (symptômes > 6 mois). Nous n'avons rapporté que les résultats qui portent sur les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme (quand cela a été possible). Cette analyse comporte donc un biais important lié à cette analyse en sous-groupe.

La principale question concernant le traitement des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme est la durée du traitement. La résolution des symptômes est plus lente que dans les formes aigües avec la possibilité de séquelles à long terme (467). La disparition des symptômes est très progressive d'autant plus que le traitement est tardif, et cela même plusieurs mois après l'antibiothérapie initiale. Deux questions se posent d'une part ; quelles sont les molécules utilisables et d'autre part quel est la durée du traitement ?

Nous avons au total sectionné une revue de la littérature, deux méta-analyses avec six essais randomisés, un essai non randomisé, trois cohortes prospectives et une rétrospective.

La revue systématique selon la méthodologie Cochrane de Cadavid *et al.* en 2016 (467) a examiné l'effet d'une antibiothérapie en monothérapie ou en association avec un groupe contrôle dans l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme. Les études incluses concernaient les atteintes neurologiques précoces et tardifves de borréliose de Lyme. Sept essais randomisés comportant 450 patients ont été inclus. Ils présentaient tous des biais importants dans les différents domaines d'évaluation de l'échelle Cochrane. Par exemple, tous les essais, sauf ceux de Oksi *et al* et de Ljostad *et al* (176, 468), sont en ouvert, et le processus de randomisation n'a été correctement décrit que par Ljostad *et al*. (468).

Parmi ces patients, seuls environ 10 % souffraient d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme (n=45). Il y avait 8 patients dans l'étude de Karlson *et al* (469), 10 dans celle de Ljostad *et al.,* et 139 dans Oksi *et al*. qui n'ont pas détaillé le caractère aigu ou chronique des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme (3 avaient une ACA associée, 6 une polyneuropathie et 9 uneencéphalite). Ces symptômes sont considérés comme associés à des formes tardives. Huit des 75 patients de Kohlhepp *et al.* (470) et 3 patients de l'étude de Pfister *et al*. (1991) présentaient une atteinte neurologique tardive de borréliose de

Lyme (471). Pfister *et al.* (1989) (472) et Müllegger *et al.* (473) n'ont pas inclus d'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme. Ce sont toutes des études comparant deux antibiothérapies actives. Les essais ont porté sur quatre antibiotiques : la pénicilline G et la ceftriaxone dans quatre études, la doxycycline dans trois études et le cefotaxime dans deux études sur une durée de 10 à 21 jours. Une étude a testé trois mois d'amoxicilline orale versus placébo après le traitement initial avec la ceftriaxone IV (176). Il n'y a eu aucun calcul du nombre suffisant de sujets pour porter le diagnostic de non-infériorité. Les critères de jugement sont des critères cliniques composites ou une évaluation des symptômes semi-quantitative par le médecin et/ou les patients. Les critères secondaires comportent l'analyse de modifications des données du LCS et/ou la tolérance.

Aucun des essais n'a pu montrer la supériorité d'un régime par apport à un autre. L''évolution des patients était favorable dans tous les bras de traitement. Parmi les patients symptomatiques en fin de traitement, les études font rarement la différence entre les patients présentant initialement une forme tardive ou ceux présenant une forme précoce d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme, rendant toute analyse difficile. Trois patients dans l'étude Karlson *et al* présentaient à 12 mois des symptômes résiduels (évaluations semi-quantitatives par le patient) dont un patient souffrant d'une forme tardive (469). 26 % (7/27) des patients de l'étude de Pfister *et al.* en 1991 sont asymptomatiques en fin de suivi (7 à 8 mois) (471). Parmi les patients symptomatiques, il n'est pas fait de différence entre les formes tardives ou précoces. Cependant, les patients symptomatiques avaient soit une paralysie faciale résiduelle (atteinte neurologique précocede borréliose de Lyme), soit pour 5 d'entre eux des paresthésies (pas de précisions sur les formes chroniques ou précoces). Dans l'étude Ljostad *et al* le score moyen de symptômes de l'étude est initialement 4,5 points (IC 95 % 3,6 - 5, 5) pour les patients traités par doxycycline orale et de 4,4 points (3,4 — 5,4) chez les patients traités par ceftriaxone avec une amélioration quasi complète de ce score à 3 mois (-4,5 ; IC 95 % [3,6-5,4] *vs* 4,3 [3,3 -5,3] respectivement. Soixante patients (59 %) ont des symptômes résiduels en fin de traitement sans anomalie du LCS. L'amélioration est moins importante chez les patients ayant une forme chronique 6,7 (IC 95 % [6,1 to 7,2] *vs* 2,3 [0,7 -3,9]) sans comparaison statistique. Dans l'étude d'Oksi *et al.* 114 des 135 patients ont eu une évolution favorable avec une EVA (score de 0 à100) <30 (78,6 %) (176). Il n'existait pas de différence entre les patients présentant une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme avec souffrants de NL tardifs avec les autres. L'efficacité sur le VAS du traitement par amoxicilline est retrouvée à 3 mois dans l'évaluation par les patients (RR=0.60 [-0,21, 1,41]), mais pas dans l'évaluation du praticien (RR 0.5 [-0,28, 1,28]) à 3 mois. Il n'y avait pas de différence sur le score VAS 1,06 [0,93, 1,21] à l'évaluation finale. Au vu de l'ensemble des données analysées, de la négativité de toutes les mesures, un tel résultat peut être faveur d'un risque de première espèce lié aux comparaisons multiples (176). Dans l'étude de Kohlepp *et al.,* les huit patients atteints de forme neurologique chronique de borréliose de Lyme sont considérés comme en rémission partielle à 1 an, et chez 3 à 3 ans avec la présence de douleurs neuropathiques. Les auteurs décrivent une rémission plus lente dans le cas des encéphalites quel que soit l'intervention (470).

Aucun des auteurs n'a décrit l'évolution des anomalies du LCS en différenciant les formes (précoces ou tardives) au vu du faible nombre de patients atteints de forme tardive et de la faiblesse de ce critère pour des formes tardives d'atteintes neurologiques de borréliose de Lyme qui ne présentent pas toujours d'anomalie initiale du LCS (neuropathies). Nous n'avons pas décrit ces résultats.

Les auteurs ont conclu, avec un niveau de preuve faible, qu'il n'existait aucun argument pour favoriser un traitement parmi la pénicilline G, ceftriaxone, le cefotaxime ou la doxycycline orale de 10 à 21 jours pour les formes précoces d'atteintes neurologiques de borréliose de Lyme. Le faible nombre de participants présentant une atteinte neurologique tadive de borréliose de Lyme inclus dans ces études ne permet pas de déterminer les spécificités du

traitement des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme, mais il ne semble pas se détacher de différence sous réserve de ce petit effectif.

Dersch *et al* ont examiné l'efficacité des traitements dans les atteintes neurologiques précoces de borréliose de Lyme et tardives, possibles ou définies dans deux métanalyses de qualité suffisante. L'une concerne les adultes et l'autre les enfants (474-476). Les patients inclus avaient des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme possibles ou définies selon Kaiser *et al*., Halperin *et al*. et Mygland *et al*.

Dans la métanalyse étudiant les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme de l'adulte, 8 essais randomisés comparatifs, deux cohortes prospectives et 6 cohortes rétrospectives ont été analysées. Elles présentaient toutes des biais importants dans les différents domaines d'évaluation de l'échelle Cochrane, notamment l'absence d'aveugle pour les essais randomisés et l'absence de description correcte du processus de randomisation. Par ailleurs, toutes les études posent la problématique de la non-gestion des données manquantes. Les études non randomisées ont été seulement décrites et non incluses dans la métanalyse finale. Les études (468, 469, 472) et leurs résultats ont été décrits ci-dessus. Les résultats des études (226, 351, 421, 470, 471, 477-481) ne sont pas décrits dans cette question, car ils ne comportent pas de formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme ou la part de formes tardives n'a pas été correctement explicités. Hassler *et al* ont inclus 135 patients avec une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme (>6 mois) dont 113 avec une possible atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme (patients séropositifs avec une symptomatologie objective) (462). Deux études non randomisées ont été analysées. Borg *et al* ont inclus 65 patients dans un essai ouvert présentant une atteinte neurologique de borréliose de Lyme selon la définition d'Oschmann dont au moins 5 formes tardives (encéphalopathies) (482). Cinquante-trois présentaient des radiculopathies, mais les auteurs n'ont pas précisé la durée d'évolution. Dans la métanalyse concernant les formes pédiatriques des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme, les auteurs ont inclus deux essais randomisés, une cohorte prospective et 3 trois cohortes rétrospectives. Nous n'avons pas rapporté les résultats de Miller *et al.* du fait de la langue (allemand) (483). Les études (473, 484) n'ont pas été décrites dans ce paragraphe faute d'avoir inclus des formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme. L'étude de Skowroneck *et al*. n'a pas été décrite, car elle est rédigée en polonais. Bingham *et al*. a réalisé une cohorte monocentrique rétrospective d'enfants séropositifs en ÉLISA en cherchant les critères diagnostiques CDC et l'évolution sous traitement, parmi les 69 enfants inclus, 22 avaient une forme neurologique et 5 avaient des formes chroniques (symptômes associés à des formes chroniques, ou antécédent d'érythème migrant > 6 mois). Chez ces patients 2 ont eu une évolution favorable avant traitement (deux encéphalites) un patient souffrant de neuropathie est resté symptomatique après 30 j de ceftriaxone (pas de données sur les critères d'échec), un a évolué lentement favorablement en 4 mois après 7 jours de ceftriaxone (absence de description des critères de jugement) et pour un patient nous n'avons pas de données d'évolution après un traitement par corticoïdes pour une neuropathie optique (485).

Les interventions analysées étaient :

Hassler *et al*. ont réalisé un essai randomisé en simple aveugle comparant 10 jours de Pénicilline G au cefotaxime associés dans les deux bras à des corticoïdes iv en prévention des réactions d'hypersensibilité (Herxeimer). Borg *et al*. dans un essai ouvert prospectif a proposé 10 à 14 j de ceftriaxone ou de doxycycline *per os* (patients alloués selon le centre) (482).

Les interventions retenues dans la métanalyse des cas pédiatriques sont un traitement par pénicilline G (5 etudes), ceftriaxone (4) et doxycycline (2). Le suivi est de 6 (482) à 24 mois (462). Les critères de jugements utilisés (en dehors d'une étude utilisant un score cotation clinique des symptômes) sont à haut risque de biais avec une évaluation des symptômes semi-quantitative par le médecin et/ou les patients.

Seule l'étude de Hassler *et al.* (462) comportait uniquement des formes tardives. Les auteurs trouvaient une tendance à la supériorité de la cefotaxine dans le traitement de la borréliose de Lyme tardive. Une rémission complète est rapportée dans 66,7 % des cas (n = 44) dans le groupe cefotaxine et 40,3 % (n = 25) dans le groupe pénicilline G. Cinquante-cinqdes 148 patients atteints de forme neurologique tardive de borréliose de Lyme (48 %) sont considérées comme en rémission complète, 7 en rémission partielle, 5 patients n'ont pas eu d'effet de traitement. Les symptômes résiduels et leurs causes n'ont pas été décrits (462). Dans l'étude ouverte de Borg *et al*. 29 (79 %) des patients traités par ceftriaxone et 26 (72 %) de ceux traités par doxycycline sont en rémission complète à 6 six mois (482). Le traitement antibiotique aurait été prolongé chez les deux patients souffrant d'encéphalopathie du fait d'une amélioration sans que la durée totale fût précisée. La lymphocytose dans le LCS régresse dans les deux bras respectivement pour la ceftriaxone et la doxycycline de 101/mm3 (IC 95 % [10 -517]) à 4 el/mm3 (1 -45) à 6 semaines et 156 el/mm3 (14-876) à 14 el/mm3 (1-88).

Pour les adultes, les données de ces essais randomisés suggèrent que les patients traités par bêta-lactamines présenteraient plus de symptômes résiduels comparés à ceux traités par doxycycline, mais sans atteindre un seuil statistiquement significatif [RR 1,27, IC à 95 % 0,98-1,63, P = 0,07] (métanalyse portant sur 150 patients). Les auteurs ont conclu qu'il n'avait pas assez de données pour favoriser un régime d'antibiotiques par apport à un autre. Ils ne trouvent aucun élément suggérant l'intérêt d'un traitement antibiotique plus prolongé. Aucune conclusion spécifique concernant le traitement de l'atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme n'a été possible.

Concernant les formes pédiatriques, au vu de l'hétérogénéité des données, les auteurs émettent de conclusions prudentes. Aucune étude n'a permis de comparer les différentes durées de traitement. Ils ne retiennent aucune différence entre les différents antibiotiques pour le traitement de la NL les enfants. Ils n'ont aucun élément en faveur d'un régime antibiotique plus prolongé.

Nous décrivons 3 cohortes prospectives et 1 cohorte rétrospective dont la méthodologie était de qualité suffisante notamment les critères d'inclusion des patients. Trois d'entre elles ont inclus uniquement des patients avec des formes tardives de NL, incluant au total 108 patients. Les quatre cohortes ont toutes étudié l'efficacité des pénicillines intraveineuses (ceftriaxone ou pénicilline). Pour deux autres cohortes, le deuxième traitement étudié était les cyclines. Les durées de traitement s'échelonnent de 14 à 21 jours. Les cohortes semblent être en faveur d'une durée de 3 semaines pour les traitements notamment du système nerveux central. Par ailleurs, il existe des arguments de faible évidence en faveur du traitement par ceftriaxone IV avec une rechute retrouvée dans 22 % à 14 j contre 0 dans le groupe 28j (486).
N'avons trouvé aucune étude concernant l'utilité du traitement par corticothérapie générale dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme. La seule étude rapportée concerne des patients avec une forme aigüe (481).

Nous n'avons pas trouvé de travaux de qualité méthodologique suffisante étudiant l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme. Donta *et al*. ont publié deux études sur l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée par macrolide (n =235) ou par tétracycline (n=277) dans des syndromes polymorphiques dont 30% après piqûres de tiques. Ils sont discutés dans le paragraphe portant sur le traitement du syndrome polymorphique après piqûre de tique (487, 488).

Conclusion de la synthèse des données de littérature

Les données de la littérature concernant les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme sont parcellaires et de qualité inégale. Nous n'avons pas rapporté d'essai clinique

randomisé comportant uniquement des patients atteints de forme tardive de NB. Environ 10 % des patients traités dans les essais randomisés sont atteints de formes tardives. Les résultats des essais cliniques concernant ces patients n'ont pas toujours été individualisables. Nous rapportons les résultats de cohortes prospectives et rétrospectives de patients traités pour des formes tardives de NL. Aucune d'entre elles n'a de groupe contrôle. Leurs résultats ne peuvent donc différencier l'effet du traitement, de l'évolution naturelle de la maladie ou d'un éventuel effet placébo.

Ces données très parcellaires permettent cependant de dégager quelques axes :

Le traitement par pénicilline, ou C3G injectables ou doxycycline semble être efficace. Quelques données semblent indiquer qu'une durée de 28 jours est supérieure à celle de 14 jours. L'évolution dans les formes tardives neurologiques est lente. L'amélioration est souvent très progressive sur plusieurs mois même à distance du traitement initial.

Chez un patient traité pour une forme neurologique tardive présentant des symptômes résiduels en fin de traitement, il n'existe pas de donnée dans littérature de fort niveau de preuve pouvant orienter le clinicien sur l'indication ou non de prolonger une antibiothérapie. Nous n'avons pas pu trouver des études de qualité suffisante étudiants plusieurs durées antibiotiques, notamment >30 jours.

Nous n'avons pas trouvé de travaux étudiant l'intérêt d'une bithérapie. Il n'existe pas d'étude notamment comparative et randomisée permettant de montrer qu'un traitement d'une durée supérieure à 4 semaines serait plus efficace.

Nous n'avons pas trouvé d'étude *in vivo* en faveur d'un traitement par hydroxychloroquine.

Il existe des données *in vitro* concernant l'efficacité de l'hydroxychloroquine et d'autres antibiotiques sur les formes bactériennes persistantes (« *cystic forms* ») (489).

Leur existence et leur implication en pathologie humaine n'ont pour le moment pas été prouvées (voir chapitres 3.2 « Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années) « et 3.3 « Manifestations cliniques multiples des borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années)). De ce fait, ces données ne permettent pas de soutenir lechoix de ces molécules dans le traitement.

Par ailleurs dans l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme, la possibilité d'une coïnfection ne doit pas être oubliée. (voir chapitre 6. « Diagnostics associés et différentiels/ Autres infections associées »)

Positionnement FFMVT :

~~Nous n'avons pas trouvé d'étude *in vivo* en faveur d'un traitement par hydroxychloroquine.~~
Il existe des données *in vitro* concernant l'efficacité de l'hydroxychloroquine sur *Borreliace* notamment sur les formes bactériennes persistantes ~~constatées *in vitro*~~(« *cystic forms* »). (Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int Microbiol. 2002; 5: 25-31)

~~Leur existence et leur implication en pathologie humaine n'ont pour le moment pas été prouvées~~(voir chapitres 3.2 « Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années) « et 3.3 « Manifestations cliniques multiples des borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années)).Donta a évalué dans une étude clinique ouverte l'efficacité et la tolérance de l'association d'un macrolide et de l'hydroxychloroquine (Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease. Med Sci Monit. 2003; 9: 136-42). ~~De ce fait, ces données ne permettent pas de soutenir lechoix de ces molécules dans le traitement.~~

Par ailleurs dans la NBL, la possibilité d'une coïnfection ne doit pas être oubliée. (voir chapitre 6. « Diagnostics associés et différentiels/ Autres infections associées »)

Rappel relatif au positionnement de la FFMVT : L'étude de Donta *et al.* (487) citée par la FFMVT ci-dessus a été analysée et présentée dans des chapitres précédents :

- Page 220 : (Données de la littérature sur « Prise en charge du syndrome polymorphe post piqûre de tique (SPPT) »)

« Donta et col ont publié deux cohortes rétrospectives à partir des dossiers cliniques sur l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée par macrolide (n =235) ou par tétracycline (n=277) chez des patients souffrant de symptômes polymorphes dont 30% âpres piqûres de tiques (487, 488). Ce sont deux études de cohortes sans groupe contrôle incluant des patients avec deux symptômes majeurs sur trois : fatigue, plainte neurologique, plaintes neuromusculaires persistantes depuis plus de 3 mois. Les patients inclus étaient extrêmes hétérogènes, moins d'un quart des patients étaient séropositifs pour la borréliose de Lyme et l'interprétation du Western blot faisait appel à des critères non validés. Seuls un tiers avaient une notion d'une piqûre de tique antérieure, donc ne répondant pas à la définition du SPPT. Le traitement était prolongé jusqu'à amélioration du patient (>75 % jugé pas l'investigateur). Ce choix est discutable, en effet l'amélioration de la symptomatologie peut survenir jusqu'à plusieurs mois après à l'arrêt de l'antibiothérapie et cela d'autant plus que la forme est tardive. Par ailleurs, le critère de jugement était une amélioration jugée subjectivement par l'investigateur, et en outre il n'y avait pas de groupe placebo. Les résultats décrits ne peuvent donc pas être interprétés ni généralisés.

Toutes ces études présentent des biais méthodologiques majeurs, ne permettant pas d'en tirer des conclusions. »

- Tableau 35 : Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

« Étude non analysable du fait de ces trop nombreux biais »

- Page 188 (Analyse de la littérature à propos des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme (> 6 mois après l'apparition des symptômes))

« Nous n'avons pas trouvé de travaux de qualité méthodologique suffisante étudiant l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme. Donta *et al.* ont publié deux études sur l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée par macrolide (n =235) ou par tétracycline (n=277) dans des syndromes

polymorphiques dont 30% après piqûres de tiques. Ils sont discutés dans le paragraphe portant sur le traitement du syndrome polymorphique après piqûre de tique (487, 488). »

Axes possibles de recherche

- Des données de cohortes devraient être colligées sur la nécessité d'un retraitement chez certains patients. Les arguments cliniques et microbiologiques d'échec devraient être précisés afin de ne pas retraiter des patients aux atteintes séquellaires ou de symptômes en cours d'amélioration, mais également ne pas laisser une infection active non traitée.
- Les essais thérapeutiques comparant des traitements antibiotiques en bithérapie *vs*. monothérapie et/ou différentes durée de traitement pourraient être proposées. L'implication d'autre MVT (voir diagnostic différentiels) devrait également être étudiée.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Les formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme peuvent survenir des mois ou parfois jusqu'à des années après l'infection par *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Elles sont rares.

Elles sont définies par une évolution chronique, sur plus de 6 mois.

Elles justifient une prise en charge spécialisée en neurologie.

Description clinique

Les atteintes du système nerveux central, comprenant :

- encéphalomyélite chronique progressive caractérisée par des syndromes neurologiques focaux, parfois sévères : monoplégies, paraplégies, syndromes cérébelleux, syndromes vestibulaires, troubles sphinctériens, tous signes pouvant être associés. L'IRM peut montrer en T2 des lésions hyperintenses, uniques ou multifocales, distinctes des lésions de la SEP et des affections vasculaires, touchant la substance blanche de l'encéphale, le tronc cérébral et la moelle. L'IRM peut être normale. Le diagnostic repose alors sur l'étude du LCS ;
- encéphalites avec troubles cognitifs réalisant un tableau de démence curable, ou de dégradation des apprentissages chez l'enfant et/ou de manifestations psychiatriques (dépressives ou psychotiques), pouvant comporter par ailleurs un syndrome cérébelleux, des crises convulsives, et un déficit moteur focal. Non traitées, elles sont la source de handicaps moteurs et mentaux définitifs ;
- hydrocéphalies chroniques ;
- vascularites cérébrales, responsables d'infarctus cérébraux ou d'hémorragies (cérébrales ou sous-arachnoïdiennes).

Les atteintes du système nerveux périphérique, comprenant :

- polyneuropathie sensitive asymétrique, caractérisée cliniquement par des douleurs et des paresthésies des membres inférieurs, souvent associée à une acrodermatite atrophiante chronique ;

Stratégie diagnostique

Elle repose sur :

- l'anamnèse : notion de piqûre de tique, d'érythème migrant ;
- la sérologie sanguine (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot) qui est généralement positive, particulièrement en IgG;

- les examens complémentaires, qui peuvent comprendre, orientés par l'examen clinique neurologique, une IRM cérébrale et/ou médullaire, un électroencéphalogramme en cas de manifestations centrales, un électroneuromyogramme en cas d'atteinte périphérique ;
- l'étude du liquide cérébro-spinal en milieu spécialisé qui est fondamentale pour le diagnostic, montrant une hypercellularité lymphocytaire +/- une hyperprotéinorachie, sans hypoglycorachie.
  - Le taux d'anticorps du LCS en IgG anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato* doit être étudié de façon comparative au taux sanguin selon un protocole validé pour définir l'index anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato* et attester ainsi de la sécrétion intrathécale spécifique d'anticorps anti- *Borrelia burgdorferi sensu lato*.
  - La positivité de l'index anticorps établit le diagnostic.
  - L'absence de production intrathécale ne suffit pas à éliminer formellement une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme (une absence de production intrathécale d'anticorps peut s'observer en cas d'ACA associée à une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme). Ces patients devront bénéficier d'un bilan complémentaire en centre spécialisé.

Stratégie thérapeutique

Le traitement antibiotique repose sur la ceftriaxone par voie parentérale en une injection quotidienne (2 g/j chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours.

Le traitement de deuxième intention est la doxycycline[11] à la dose de 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant pendant 28 jours.

La pénicilline G intraveineuse peut aussi être utilisée à la posologie de 24 MUI/j pendant 28 jours.

Des prises en charge non médicamenteuses doivent être associées selon les besoins :

- rééducation motrice (kinésithérapie, ergothérapie) ;
- rééducation cognitive, orthophonie ;
- prise en charge de la douleur ;
- soutien psychologique ;
- prise en compte de l'impact social (activité professionnelle) et du handicap.

Surveillance

La surveillance repose sur la clinique, l'imagerie, l'étude éventuelle du LCS en cas d'évolution défavorable, en sachant que la cellularité peut rester anormale pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement (3 à 6 mois). Le suivi sérologique, même dans le LCS, n'a pas d'intérêt car il ne permet pas de prédire l'évolution clinique.

L'évolution est favorable sous traitement en quelques semaines dans la majorité des cas, voire plusieurs mois (88 % des signes neurologiques objectifs disparaissent à 12 mois et 95 % à 33 mois ; et 50 à 90 % des signes subjectifs, comme la fatigue, disparaissent en 5 ans).

En cas d'échec ou de rechute, un retraitement peut être discuté de même qu'un diagnostic différentiel avec discussion pluridisciplinaire en centre spécialisé.

[11] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Une mise en route tardive du traitement semble associée à davantage de séquelles.
Les symptômes et une pléiocytose modérée peuvent persister plusieurs mois (3 à 6 mois).
La persistance des IgG sériques et intrathécales au long cours est possible. Il faut considérer la possibilité de réinfection chez les personnes exposées aux tiques, les anticorps n'étant pas protecteurs.

Il peut persister des troubles chroniques consécutifs avec au premier plan des pertes de mémoire, des troubles de la concentration, la dépression, des douleurs d'allure neuropathique, la fatigue chronique et des céphalées chroniques.

La production intrathécale n'est pas un élément de suivi thérapeutique.

Impact psychosocial

Les formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme sont une source d'arrêts provisoires ou définitifs du travail, de mise en invalidité, d'arrêts ou d'adaptations scolaires, de nécessité de réaménagement de la vie journalière du patient.

La reprise du travail ou le retour à une scolarité normale sont des objectifs majeurs de la prise en charge.

Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Revue de la littérature : Cadavid *et al*. 2016 (467) Niveau de preuve =2					
Cadavid *et al.*,2016 (467)	Revue de la littérature d'essais randomisés ou quasi randomisés. Étaient exclus les essais non randomisés, les séries de cas Base de données centrales : MEDLINE (1966 octobre 2016) EMBASE (10 980 octobre 2016) ISRCN trials octobre 2016 WHO clinical trials registration octobre 2016	7 Essais (n=450) : 6 de non-infériorité d'un régime ATB contre un autre et seulement un contre placébo Études européennes 10 % de forme chroniques uniquement	Pénicilline G et ceftriaxone : 4 études Doxycycline : 3 études cefotaxine : (2) Amoxicilline : (1) après un traitement ceftriaxone comparé au placébo	Objectifs : Estimer l'efficacité du traitement antibiotique de la NL 1. Incapacité globale à court terme (2 semaines) long terme (> 3 mois) après traitement 2. Amélioration ou résolution des déficits neurologiques à long terme (>3 mois) Critères objectifs ou subjectifs (réactions méningées, amélioration EMG)	Pas de différence entre un régime ATB le trop grand risque de biais et l'hétérogénéité des études n'ont permis de pooler les résultats Le faible nombre de patients NL tardive, l'hétérogénéité des études et les forts biais limitent la possibilité de faire des recommandations concernant le traitement les formes tardives les résultats concernant les formes tardives quand ils sont individualisables ont été décrites dans le texte.
Karlson *et al.*, 1994 niveau 2 (469) (Suede)	patient >12 ans Méningites, méningoradiculites, méningites chroniques ou encéphalites avec sérologie dans le sang ou dans LCS fortement positive contre *Borrelia* ou une culture positive dans le LCS	54 (8)	Essai prospectif randomisé en ouvert comparant pénicilline G IV (N = 23) comparé à la doxycycline orale (200 mg) (N = 31) 14 j	Symptômes coter semi quantitativement de 1 à 4 par les patients 3, 6 et 12 mois	Pas de différence concernant la résolution ou l'amélioration des symptômes à 12 mois RR=1.0 [0,92, 1,08] ; 0.95 [0,77, 1,18]
Kohlhepp *et al.*, 1989 Niveau 2 (470) Allemagne	3 des critères diagnostiques parmi : douleur radiculaire ; meningitisme Névrite crânienne ; radiculite sensorielle ou motrice,	75 (8)	Essai prospectif randomisé en ouvert pénicilline G 20 MU (N = 36) doxycycline IV 200 mg deux jours puis 100 mg (N=39 10 j	Évaluation par les investigateurs cotés en rémission, rémission partielle ou absence de rémission à 5, 6 et 12 mois	Pas de différence du taux de rémission à 12 mois RR 0.98 [0,80, 1,21] 8 patients corniques ne sont considérés que comme en rémission partielle à 1 an, et chez 3 à 3 ans

Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
	arthrite ou atteinte cardiaque ou encéphalite ou myélite ou névrite périphérique ; ATCD de piqûre de la tique ou l'érythème migrant ET fortement séropositif contre *Borrelia* (ELISA ou IF)				avec des douleurs neuropathiques essentiellement. Les auteurs décrivent que rémission plus lente dans le cas des encéphalites [sans comparaison].
Ljosad *et al.* 2008 (468) Norvège niveau 2	Symptomatologie neurologique + réaction lymphocytaire LCS >5 éléments + sérologie positive contre *Borrelia* [non précisé] ou ATCD EM constaté médicalement	102 [10]	Essai prospectif randomisé en aveugle ceftriaxone IV [2 g/J] [N = 48] comparé à doxycycline orale [N = 48] 14 j	Score clinique composite 13 jours et 4 mois	pas de différence sur un score composite d'amélioration des symptômes RR 0.10 [-1,20, 1,40]. L'amélioration était moins importante dans le groupe des patients avec NL T 6,7 [95 % CI 6,1 à 7, 2] *à* 2,3 [0,7 à 3,9.
Pfister *et al.,* 1989 (472) Allemagne niveau 2	sérologie dans le sang [IF ELISA] et un ATCD EM ou piqûre de tique ET Meningoradiculite douloureuse avec une réaction méningée et/ou une sérologie positive à titre élevé dans le LCS [IF ELISA]	21 [3]	Essai prospectif randomisé en ouvert pénicilline G 20 MUi [N = 10] vs cefotaxine 2gX3/j [n=11] 10 j	Consommation d'antalgique dans les 10 jours précédents la visite/échelle analogique de la douleur moyenne des 10 derniers jours et évolution des anomalies de l'examen clinique à 13 jours et 3 mois	pas de différence entre les deux groupes dans le nombre de rémissions à 3 mois

Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Oksi *et al.*, 2007 (176) Finlande Niveau 2	Les critères diagnostic NL certain : Parésie faciale, méningite méningoradiculite, anomalies du LCS ou synthèse intrathécale IG spécifique Les critères NL possibles des manifestations moins fréquentes et la séropositivité contre *Borrelia* [EIA « maison » et commerciale]	145 [62 diagnostics de certitude)	Essai prospectif randomisé en double aveugle traitement prolongé amoxicilline 1G X2100j [n=72] comparé au placébo [n=73] après 3 semaines d'un traitement ceftriaxone 2 G/J	Score VAS de à 100 ; 50 lors du début du traitement 0 étant le meilleur score et 100 le plus mauvais à 1 3 6 et 12mois	pas d'efficacité de l'amoxicilline sur VAS [score de symptômes à 12 mois 0.60 [-0,21, 1,41] ; 0.60 [-0,21, 1,41] par le médecin et le patient respectivement]. Une efficacité sur le vas est retrouvé à 3 mois dans l'évaluation les patients 4.20 [3,39, 5,01], mais n'est pas retrouvé à 6 et 12 mois ni dans les mesures du praticien 0.5 [-0,28, 1,28]
Les résultats de Pfister 1991, Müllegger ne seront pas décrits ici, car ces études n'incluaient que des formes aigües (471, 473)					
Metanalyse Dersch *et al.* 2015 Niveau de preuve=1 (490)					
Dersch *et al.* 2015 Allemagne (490) Niveau de preuve= 1	Revue de la littérature d'essais randomisés ou quasi randomisés Et descriptions des essais non randomisés, ses séries de cas de plus de 5 cas Recherche dans les bases de données centrales : MEDLINE [via Ovid, fde 1950 à 2014], EMBASE [1980 à 2014], et Cochrane Central Register	16 études : 8 essais randomisés 2 cohortes prospectives 6 cohortes rétrospectives		Évaluer l'efficacité des traitements pharmacologique dans le traitement du NL précoce et tardif de l'adulte 1. analyse des symptômes résiduels neurologiques à court terme entre 4 et 12 mois. Et à long terme au-delà 12 mois 2. Objectif secondaire qualité de vie reporté par les patients, analyse des modifications du LCS et analyse des effets secondaires	229 patients [formes tardives et précoces] et 150 patients dans des cohortes prospectives ou rétrospectives Les patients souffrant de NL (précoces et tardifs) traités bêta-lactamines présentaient plus de symptômes résiduels par rapport aux patients traités par la doxycycline, mais sans atteinteun seuil statistiquement significatif [RR 1,27, IC à 95 % 0,98-1,63, P = 0,07]

Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Hassler *et al.,* 1990 (462) Allemagne Niveau de preuve =4	Symptômes >6 mois compatibles avec des symptômes de Lyme tardifs : arthrites récurrentes, neuropathies périphériques, ACA et séropositifs en IF 1/256 ou 200 u/ml en ÉLISA (non détaillé) contre *Borrelia* absence d'autres diagnostics de maladies auto-immunes ou infectieuses facteur rhumatoïde normale et TPHA négatif Pas de notion EMG ou d'analyse LCS	135 patients (93 patients avec neuropathies périphériques, 44 groupes pénicilline, 49 groupe cefotaxine)	Essai prospectif randomisé, cefotaxine IV2gX3 Pénicilline G IV 2x10 Mega U/J Corticoïdes IV dans les deux bras avant la première injection (prévention d'une réaction d'hypersensibilité) Durée 10 jours.	Suivi 3 6 12 18 et 24 mois Rémission complète : disparition de l'ensemble des symptômes entre 3 et 6 mois sans rechute Rémission partielle est définie comme des arthralgies sans arthrites pas de définition pour rémission partielle dans les symptômes neurologiques	supériorité de la cefotaxine : rémission complète 66,7 % (n = 44) dans le groupe cefotaxine vs 40,3 % (n = 25) dans le groupe pénicilline G. 55/148 (48 %) des NLT sont considérées comme en rémission complète traitée par cefotaxine, 7 rémissions partielles 5 (11 %) et sans effet (17 %) p<0,002 Résultats pour les patients atteints neuropathies : Rémission complète 20/44 (45 %) groupe pénicilline 35/49 (71 %) dans le groupe cefotaxine Sans effet 21/44 48 % groupe pénicilline 11/49 (22 %) du groupe cefotaxine Abandon de 3 patients dans chaque bras
Borg *et al.,* 2005 (482) niveau de preuve=4	> 18 ans : symptômes compatibles avec NL et + 10 el/mm3 dans LCS Et au moins un élément suivant EM dans les 4 mois, isolement de B. B, sécrétion intrathécale Ig contre Bb ou séroconversion dans le sang pour Bb. ET Absence de traitement antérieur	65 (5 formes chroniques : encéphalopathies)	Essai prospectif ouvert avec allocation du traitement selon le centre doxycycline 200 mg 10 à 14 J ou ceftriaxone 2 g 10 à 14 J		23 (79 %) des patients traités ceftriaxone — et 26 (72 %) de ceux traités par doxycycline ont une rémission complète ! 6 six mois. 8 patients présentent de symptômes modérés (arthralgies.) Dont 7 sans répercussion sur la vie courante. 5 patients ont des atteintes neuro séquelles (PF, myélite) et une fatigue empêchant l'exercice de son travail.

Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (Patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : Risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Ljostad *et al*., 2008 ; Karlsson *et al*., 1994 et Pfister *et al*., 1989 (468, 469, 472) ont décrit dans la revue précédente. Pour les études (351, 421, 470, 471, 477-480) les résultats ne sont pas décrits, car ne comportent pas de forme tardive de NL. Oksi *et al.,* 2008 les résultats ne sont pas décrits, car nous n'avons pas d'éléments sur quel patient souffraient des NLT (477)					
Derch 2016 meta-analyse (474) Niveau de preuve = 1					
Dersch *et al.,* 2016 (474) Allemagne	Métanalyse d'essais randomisés au ou quasi randomisé Et descriptions des essais non randomisés, les séries de cas de plus de 5 cas Bas de données centrales : MEDLINE (via Ovid, from 1950 à 2015), EMBASE (1980 à 2016), and the Cochrane Central Register		Évaluer l'efficacité des traitements pharmacologique dans le traitement du NL précoce et tardif chez l'enfant < 18 ans	1. analyse des symptômes résiduels neurologiques à court terme entre 4 et 12 mois. Et à long terme au-delà 12 mois 2. Objectif secondaires qualité de vie rapportée par les patients, analyse des modifications du LCS et analyse des effets secondaires	6 études 2 essais randomisés, 1 cohorte prospective 3 rétrospectives Aucune étude n'a permis de comparer les différentes durées de traitement. Ils ne retiennent aucune différence entre les différents antibiotiques pour le traitement de la NL les enfants. Ils n'ont aucun élément en faveur d'un régime antibiotique plus prolongé.
Bingham *et al.,1995* (485) Niveau 4	Cohorte rétrospective des enfants suivis dans un centre séropositif en ELISA (local) et IF	69 enfants dont 22 avec des symptômes neurologiques et 5chroniques	Recherche des critères CDC et de l'évolution sous traitement	Évolution jugée par le praticien	Deux évolutions spontanées favorables chez les enfants avec encéphalites Un patient avec neuropathie périphérique est encore symptomatique après 30 j ceftriaxone et un évolue lentement favorablement en 4 mois après 7 jours ceftriaxone.
L'étude de Millnerer et Elamin n'a pas été décrite, car en langue allemande (478, 483). L'étude de Müllegger n'a pas été décrite, car ne comportent que des formes précoces. Les études (491)(473, 484) n'ont pas décrit dans ce paragraphe faute d'avoir Indus des formes tardives de NL					

Tableau 31. Cohortes prospectives et rétrospectives étudiant les effets d'un traitement dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Auteur année Niveau de preuve	Critères d'inclusions	Interventions	Nombre de sujets inclus		Critères de jugements	Résultats
			Total	Formes tardives		
Skogman *et al.*, 2008 (492) Suède Niveau de preuve =4	Patients <18 ans (2002 - 2005) dans 5 cliniques Diagnostic certain : sérologie intratrathécale + réaction lymphocytaire dans LCS Diagnostic probable : réaction lymphocytaire LCS et sérologies dans le sérum + cas non déterminés Symptômes sans réaction lymphocytaire LCS et pouvaient avoir une sérologie dans le sérum positive	Cohorte prospective Examen clinique et suivi téléphonique score de gravité à 0, 2 et 6 mois Traitement laissé au choix du clinicien ceftriaxone ou doxycycline 10 à 14 jours	177 72 confirmés 46 douteux 59 non confirmés	21 1 confirmés 20 non confirmés	Questionnaire de symptômes à 6 mois (le mode de mesure des symptômes n'était pas décrit) Score gravi de la paralysie faciale	62 traités ceftriaxone, 52 par Doxycyline si >8 ans 0 patient avec une aggravation ou réapparition des symptômes 21 % (n=37) patients avaient des symptômes persistants pas de différence significative sur la fréquence de symptômes concernant ces patients et leur contrôle sains Les patients ayant des symptômes >2 mois au traitement avaient plus de symptômes résiduels (p<0,001) Aucune différence n'a été trouvée entre les différents antibiotiques ou leur durée
Kindstrand *et al.,* 2002 (465) Suede Niveau de preuve 4	(1987 à 1991) ACA clinique typique histologique associé à des signes neurologiques Et Seropositif pour Lyme	Cohorte rétrospective Recueils des données cliniques, bactériologiques sérologiques et histologiques Recueil de l'évolution sous traitement (selon les soins courant)	47 6 patients n'ont pas été évalués neurologiquement, 2 avaient un examen normal)	41	Examen clinique dermatologique et neurologique en aveugle des résultats EMG et par le même investigateur tout au long de suivi suivi EMG par le « neurography index » selon Huddinge University Hospital	23 poly neuropathies 5 mononeuropathies ou neuropathie « regionalle » 15 dysalgésie locales EMG initial et de suivi n=30 patient 11 patients traités 14 jours avec benzyle pénicilline IV +14 jours doxycycline orale 10 patent avec cefuroxime IV 14 jours + 14 jours doxycycline orale 26 patients par doxycycline per os 21J (ces chiffres tiennent de la cohorte complète avec les patients ACA isolé) L'évolution a été graduelle sur six mois après l'antibiothérapie L'évolution selon le traitement n'a pas été différente selon les groupes [données statistiques non détaillées] 7 patients/9 la fatigue a disparu 4 patients/28 présentent une douleur résiduelle 20/20patients avec allodynie sont en rémission complète

Tableau 31. Cohortes prospectives et rétrospectives étudiant les effets d'un traitement dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

						4 patients/15 présentent des paresthésies résiduelles absence d'amélioration chez les 5 patients avec engourdissement Les résultats de l'évolution Les données EMG restent inchangées chez les 30 patients ayant été évalués L'évolution dermatologique est rapportée dans le paragraphe ad hoc
Logigian *et al.*, 1999 (486) Etats-Unis Niveau 2	(1989 – 95) diagnostics selon Harlepin d'encéphalopathie lyme 1 ATCD de symptômes de maladies de Lyme (EM…) 2. symptômes neuropsychiques avec — 2DS au score de performance verbale ou de mémoire 3. présence ou ATCD de synthèse intrathécale dans LCS, PCR + ou sérologie WB (critères CDC) ou ÉLISA fortement + en IgG 4. absence de traitement antérieur par ceftriaxone d'un mois ou plus 5. absence d'autres causes de trouble neurocognitif 6. absence d'usage d'alcool ou de drogues	Cohorte prospective Évaluation initiale neuropsychique complète : depression scale/selective remind test/controlled words associated test Hooper visual association test/. QI Analyse LCS, sérologie ÉLISA et WB dans le sang et LCS anomalie IRM PCR (deux amorces) Traitement Ceftriaxone 2 G IV/J pour 4 semaines	18	18	À chaque visite et à 6 mois Analyse LCS, si anomalie présente initialement Suivi 12 et 24 mois téléphonique	Évolution subjective : 93 % des patients ont eu un effet bénéfique du traitement. (N =15) Amélioration complète 7 patients (39 %) améliorations partielles 11 % (N=2) amélioration importante 50 % (N=9) L'ensemble des tests neuropsychiques se sont améliorés. Les résultats sont statistiquement significatifs. L'amélioration six mois était encore incomplète La proteinorachie dans le LCS s'est améliorée à 6 mois (absence de comparaison statistique)

Tableau 31. Cohortes prospectives et rétrospectives étudiant les effets d'un traitement dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme

Logigian *et al.,* 1990 (493) Niveau=2 Etats-Unis	(1987 — 89) Symptômes de borréliose de Lyme avec des symptômes neurologique et psychiques et Absence d'autres causes. Et Sérologie fortement positive en Élisa fortement positive ou 5 bandes ou plus au WB.	Cohorte prospective Évaluation initiale neuropsychique : depression scale/selective remind test controlled/word associated test Hooper/ visual association test QI/test de personnalité multiphasique LCS, sérologie ÉLISA et WB dans le sang et LCS anomalie PCR EMG Traitement Ceftriaxone 2 G IV/J pour 14 J	27 19 polyneuro pathies 8 encéphalo pathies	27 19 polyneuro pathies 8 encéphalo pathies	Évaluation à 0, 7 et 14 jours ainsi qu'à trois mois et 6 mois. Les tests neurologiques anormaux été répétés lors du suivi	Évaluation subjective des patients Amélioration des patients a eu Lieu plusieurs mois après la fin du traitement L'amélioration des patients a été meilleure dans le groupe neuropathies que dans le groupe encéphalopathie 63 du pour cent des patients étaient améliorés (n =17) 15 % des patients ne sont pas améliorés (n=4) 22 % des patients se sont améliorés et ont rechuté (n=6) (critères non connus) Certains patients sont communs avec notre étude du même auteur. 5/6 patiente amélioration des tests neuropsychologiques. 5/7 amélioration de L'EMG s'est amélioré sur 5/7 patients Titre sérologie intrathécale non modifiée lors du suivi quel que soit le devenir clinique diminution du taux de proteinorachie 2 patients sur les 3 avec une aggravation de la production intrathécale de Ig ont eu une récurrence de symptômes

3.5.3 Prise en charge des troubles psychiatriques

Seuls des cas cliniques et des petites séries de cas rapportent ces manifestations psychiatriques. Aucune étude observationnelle de bon niveau de preuve n'a été retrouvée.
Voir tableau 22 : formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés et tableau 23 : définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive.

► Description clinique

Les principales manifestations psychiatriques décrites dans la borréliose de Lyme disséminée tardive sont :

- principalement les troubles anxieux et de l'humeur (épisode dépressif majeur, épisode maniaque, trouble panique, trouble obsessionnel compulsif)
- plus rarement les troubles psychotiques (schizophrénie, délire paranoïaque, hallucinations visuelles, olfactives, auditives), des troubles du comportement (agitation +/- violences physiques), des catatonies, un TDAH chez l'enfant.

Ils accompagnent le plus souvent une atteinte neurologique tardive de borréliose de Lyme ou font suite à atteinte neurologique de borréliose de Lyme dans le cadre d'une symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tiques (cf. chapitre 4).
Plus rarement, ils peuvent être les premiers symptômes visibles de borréliose de Lyme ou bien faire suite à des symptômes aspécifiques évoluant depuis plusieurs mois.

Les troubles psychiatriques sont plus souvent retrouvés chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Il convient de souligner le retentissement des atteintes psychiatriques chez l'enfant, sur les apprentissages et le devenir scolaire, pouvant avoir des conséquences également à l'âge adulte.

Dans les séries de cas rapportées dans la littérature, l'évolution de ces troubles semble être favorable dans la majorité des cas avec un traitement antibiotique.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Il est recommandé d'évaluer la souffrance psychique, l'impact social et professionnel et le risque suicidaire.

Description clinique

Seuls des cas cliniques et des petites séries de cas rapportent ces manifestations psychiatriques. Aucune étude observationnelle de bon niveau de preuve n'a été retrouvée.

Les principales manifestations psychiatriques associées à une borréliose de Lyme disséminée tardive publiées sont :

- principalement des troubles anxieux et de l'humeur ;
- plus rarement des troubles psychotiques.

Stratégie diagnostique

Devant tout tableau psychiatrique initial ou atypique dans son évolution, une origine organique doit être recherchée lors d'un bilan somatique général.

En cas de tableau psychiatrique atypique associé à d'autres symptômes et à une exposition aux tiques, il est recommandé de pratiquer une sérologie de borréliose de Lyme (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot)..

Il est recommandé de prendre l'avis d'un psychiatre ou d'un pédopsychiatre.

Stratégie thérapeutique

Le spécialiste en maladies infectieuses sera sollicité afin de proposer un traitement antibiotique adapté si le diagnostic de borréliose de Lyme disséminée tardive se confirme.
Le traitement sera identique à celui de la forme neurologique tardive de borréliose de Lyme.

3.5.4 Conclusion sur les formes disséminées tardives et bilan recommandé

► **Avis et recommandations du groupe de travail**

Dans les formes disséminées tardives de la borréliose de Lyme (6 mois après l'apparition des premiers symptômes) on observe des manifestations neurologiques, rhumatologiques, cutanées, ophtalmologiques, cardiaques, et psychiatriques.

Après un traitement efficace de la forme précoce de la maladie, ayant permis une guérison clinique, des taux élevés d'anticorps peuvent être observés plusieurs années après la guérison. En l'absence de signes cliniques, ils ne doivent pas conduire à une reprise du traitement, et le suivi sérologique n'est pas recommandé. Le succès thérapeutique doit être évalué sur des critères cliniques.

Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à *Borrelia burgdorferi sensu lato.*

Dans le cas d'une réinfection par *Borrelia burgdorferi sensu lato*, une sérologie sanguine positive ne permet pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique. Seules la clinique, la notion d'exposition, la culture et la biologie moléculaire selon la localisation peuvent permettre d'orienter le diagnostic.

Bilan recommandé guidé selon les constats de l'interrogatoire et l'examen clinique

Le bilan sera fonction de la symptomatologie présentée et comportera les avis spécialisés dans les disciplines concernées (neurologie, rhumatologie, médecine interne, etc.).

Dans tous les cas il comportera une reconstitution précise de l'anamnèse, des antécédents, des facteurs de risque d'infection par piqûre de tique, une sérologie sanguine *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

4. « Symptomatologie /Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT)»

Certaines personnes présentent des signes cliniques persistants, généralement diffus, non expliqués, pouvant être invalidants.

Il peut s'agir :

- soit de patients ayant été traités efficacement pour une borréliose de Lyme prouvée et sans signe microbiologique actuel d'infection active, mais présentant des signes cliniques persistants comme la fatigue ;
- soit de patients n'ayant jamais reçu de traitement pour une borréliose de Lyme et présentant des symptômes polymorphes persistants non expliqués.

Le terme anglo-saxon retrouvé pour ce syndrome/symptomatologie, dans la littérature internationale est le *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)*

4.1.1 Manifestations publiées du Post-Treatment Lyme Disease Syndrome

► Définition du *PTLDS* retrouvées dans la littérature

Voir tableau 32

Tableau 32. Définitions du *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* proposées par les différentes sociétés savantes et recommandations nationales et internationales.

Recommandations	Définitions du PTLDS
IDSA, 2006, Etats-Unis (87)	Critères d'inclusion : - Patient ayant présenté un épisode documenté de borréliose de Lyme telle que définie par le CDCP (clinique définie par un médecin expérimenté, et/ou microbiologie avec des tests diagnostiques validés, pratiqués dans un laboratoire spécialisé), - correctement traité, avec une résolution ou une stabilisation des symptômes objectifs. - Puis apparition dans les 6 mois suivant le diagnostic de borréliose de Lyme et persistant de façon continue ou intermittente pendant au moins 6 mois après le traitement bien conduit de borréliose de Lyme d'un des symptômes subjectifs suivant: Fatigue, polyalgies diffuses (myalgie, arthralgie), Troubles neurocognitifs. - Sévérité des symptômes subjectifs avec impact sur les activités quotidiennes, sociales, et professionnelles. Critères d'exclusion : Co-infection documentée, active et non traitée ; présence de symptômes objectifs à l'examen physique ou lors des tests neuropsychologiques ; Diagnostic de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique posé avant le diagnostic de borréliose de Lyme ; Plaintes somatiques inexpliquées précédant l'apparition de la borréliose de Lyme ; Comorbidités (obésité morbide, apnée du sommeil, maladies auto-immunes, démence, troubles bipolaires etc.) ; anomalies biologiques ou radiologiques en faveur d'un diagnostic autre qu'une borréliose de Lyme ; PCR *Borrelia burgdorferi s.l.* + dans un prélèvement
ANAES/SPILF, 2006, France (1)	Association de « Asthénie + Algies diffuses + Plaintes cognitives » après une borréliose de Lyme prouvée et correctement traitée, sans infection active à *Borrelia burgdorferi s.l.* démontrée
EFNS, 2010, Europe (166)	Persistance de plaintes subjectives ou de symptômes tels que la fatigue, des paresthésies, des troubles du sommeil, des troubles neurocognitifs, des myalgies et des arthralgies, plus de 6 mois après un traitement bien conduit d'une borréliose de Lyme objectivée.
BIA, 2011, GB (89)	Conditions *sine qua non* : Symptômes persistants > 6 mois après traitement, chez des patients ayant eu une infection à *Borrelia burgdorferi s.l.* objectivement établie (clinique

	et/ou microbiologie) et correctement traitée. Symptômes parmi : Fatigue chronique, Polyalgies (myalgie, arthralgie), Troubles neurocognitifs (trouble de la concentration), Dysesthésies, Trouble du sommeil, Irritabilité
HCSP, 2014, France (169)	Pas de notion de PTLDS ni de borréliose de Lyme chronique. Définition de la Sémiologie persistante polymorphe après piqûre de tiques (SPPAMT), où absence de notion de traitement préalable, permettant d'inclure le PTLDS et l'hypothétique borréliose de Lyme chronique. Définition retenue par la SPILF dans une prise de position en 2016 (494).
Swiss guidelines, 2016, Suisse (108)	Critères d'inclusion : -Atcd de borréliose de Lyme documentée cliniquement et microbiologiquement, traitée efficacement - Persistance ou récurrence de symptômes tels que : fatigue, arthralgie, myalgie, troubles neurocognitifs ou radiculalgie, évoluant > 6 mois après la fin du traitement bien conduit - Une association plausible et chronologique entre l'infection à *B. burgdorferi s.l.* et l'apparition des symptômes de PTLDS dans les 6 mois suivant le traitement et persistant au moins 6 mois après le traitement - Pas de nécessité de signe objectif à l'examen clinique Critères d'exclusion : Infection active évidente ; autres maladies concomitantes (rhumatologique, neurologique, psychiatrique etc.)

► Etudes sur la persistance des symptômes après traitement antibiotique bien conduit de borréliose de Lyme

Voir tableau 33.

La mise à jour des recommandations suisses en 2016 sur le *PTLDS* a pris en compte toutes les études jusqu'en 2015 qui évaluaient la persistance des symptômes après une antibiothérapie bien conduite anti-borréliose de Lyme de durée standard (entre 14 et 28 jours selon la forme) (108). Ils ont inclus les essais contrôlés randomisés (n = 6), les essais thérapeutiques prospectifs avec un groupe contrôle sain (n = 2), les études de cohorte prospectives sur la borréliose de Lyme avec un groupe contrôle sain (n = 1), les études de cohorte prospectives non comparatives (n = 7), les études rétrospectives avec un groupe contrôle sain (n = 4), et les études rétrospectives non comparatives (n = 3).

Les essais randomisés comparatifs d'évaluation d'antibiothérapie ont mis en évidence que 5 % à 10 % des patients avaient des signes cliniques persistants 6 à 12 mois après la fin de l'antibiothérapie, sans retentissement majeur sur les activités de la vie quotidienne. En revanche, les essais comparatifs avec des groupes contrôles sains n'ont pas montré de différence entre les patients et les contrôles concernant les signes cliniques tels que la fatigue, les arthralgies, les myalgies, et les céphalées.

D'après les études, les signes cliniques aspécifiques étaient fréquemment retrouvés dans la population générale et ne semblaient pas plus importants parmi les patients ayant été traités pour une borréliose de Lyme. A noter cependant dans ces études, un taux élevé de symptômes aspécifiques rapportés par les contrôles sains (jusqu'à 40%), pouvant laisser supposer que la façon de rechercher ces symptômes influençait les participants (158). Une revue de la littérature récente montre qu'environ 28% des patients présentent des symptômes résiduels après un traitement adapté d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme prouvée ou probable (chiffre plus élevé si atteinte neurologique de borréliose de Lyme possible, d'où l'importance d'une définition clairement établie de borréliose de Lyme) (209). Il semble que les patients présentant plusieurs signes cliniques initiaux (> 5) ou une atteinte neurologique de borréliose de Lyme aient davantage de manifestations cliniques de type *PTLDS* que les patients présentant un érythème migrant isolé (108, 495).

Tableau 33. Autres études sur la persistance des symptômes après traitement d'une borréliose de Lyme disséminée tardive.

Auteur, Année, Pays	Schéma d'étude, Suivi	Signes cliniques initiaux	Patients avec symptômes persistants n (%)	Patients contrôles avec symptômes n (%)	Commentaires
Etudes de cohorte prospectives comparatives avec un groupe contrôle sain					
Eikeland *et al.,* 2011 Norvège, (496)	Inclusion 2004-2008 ; Suivi 30 mois ; Score SF-36v2 (qualité de vie) ; Score FSS-11 (fatigue) ; Score MADRS (dépression)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme possible ou confirmée	n.d. Score SF-36 : évaluation mentale 49, évaluation physique 44 ; Score FSS-11 : 3,5 ; Score MADRS : 3,1	n.d. Score SF-36 : évaluation mentale 54, et physique 51 ; Score FSS-11 : 2,1 ; Score MADRS 0,8	Différence statistiquement significative entre les patients post-atteinte neurologique de borréliose de Lyme et le groupe contrôle sain (p < 0,005) sauf pour l'évaluation mentale du SF-36 (p = 0,01). Biais : inclusion de patients avec une atteinte neurologique de borréliose de Lyme « possible » et « confirmée »
Eikeland *et al.*, 2012, Norvège, (358)	Inclusion 2004-2008 ; Suivi 30 mois ; Score TMT 1 à 4 et Stroop (fonctions exécutives et de l'attention) ; Score WAIS III et TMT 5 (rapidité de réponse) ; Score CVLT (apprentissage verbal ; mémoire à court et long terme) ; Somme des scores	atteinte neurologique de borréliose de Lyme possible ou confirmée	12/50 (24) Somme des scores : Déficit neurocognitif chez 4/50 ; Troubles neurocognitifs chez 8/50	5/50 (10) Somme des scores : déficit chez 4/50 ; troubles neurocognitifs chez 1/50	Différence statistiquement significative entre les patients post-atteinte neurologique de borréliose de Lyme et le groupe contrôle sain (p < 0,005) sur 3 sous-items (Stroop 4, TMT 5, CVLT list B). Pas de différence statistiquement significative si l'on considère la somme des scores. Biais : inclusion de patients avec une atteinte neurologique de borréliose de Lyme « possible » et « confirmée » ; contrôles choisis dans l'entourage des patients et par les patients ; tests neuropsychologiques non faits en aveugle.
Etudes prospectives non comparatives					
Aucott *et al.,* 2013, Etats-Unis, (210)	Inclusion 2008-2011 ; Suivi M1, M3, M6 ; Questionnaire de 37 symptômes évoquant un S4PT ; Score SF-36v2 (qualité de vie) ; Score BDI (dépression)	EM et borréliose de Lyme disséminée précoce	A M6 : PTLDS chez 21/63 patients (35%) (fatigue chez 8/21 (36%), polyalgies diffuses chez 4/21 (20%), troubles neurocognitifs chez 9/21 (45%)). A M6, score SF-36 plus bas (évaluation physique et mentale) chez les patients PTLDS + (p< 0,05) que PTLDS - ; score BDI non différent (3,68 ; p=0,1)	non précisé	PTLDS chez 35% des patients sans comorbidités après une phase I ou disséminée précoce de borréliose de Lyme bien traitée. Biais : Exclusion des patients avec atcd de borréliose de Lyme, dépression, fibromyalgie, fatigue chronique, MAI, cancer (population non représentative de la population générale) ; Inclusion des patients présentant des signes cliniques

Tableau 33. Autres études sur la persistance des symptômes après traitement d'une borréliose de Lyme disséminée tardive.

Auteur, Année, Pays	Schéma d'étude, Suivi	Signes cliniques initiaux	Patients avec symptômes persistants n (%)	Patients contrôles avec symptômes n (%)	Commentaires
					caractéristiques de borréliose de Lyme ; Questionnaire de 37 symptômes aspécifiques pouvant influencer les réponses des patients (surestimation)
Wormser *et al.,* 2014, Etats-Unis, (497)	Inclusion 1991-2000 ; Suivi annuel : 15,4 ans en moy. (11 à 20 ans); Score FM (fibromyalgie) (2011-2013)	EM confirmé par culture (BC ou PS)	1/100 (1)	non précisé	Comparé à la population générale des Etats-Unis (fibromyalgie 2 – 8%). Pas de différence avec la population générale. Biais : nombreux perdus de vus, pas d'évaluation entre les inclusions et 2011, pas d'inclusion de patients avec d'autres stades que l'EM
Wormser *et al.,* 2015, Etats-Unis, (498)	Inclusion 1991-2000 ; Suivi annuel : 15,4 ans en moy. (11 à 20 ans); Questionnaire SF-36v2 (qualité de vie) de 0 à 100 (2011-2013)	EM confirmé par culture (BC ou PS)	non précisé Score SF-36 : évaluation mentale 51,9 ; évaluation physique 52,8	non précisé	Comparé à la population générale des Etats-Unis (SF-36 = 50). Pas de différence avec la population générale. Biais : nombreux perdus de vus, pas de questionnaire SF-36 entre les inclusions et 2011, pas d'inclusion de patients avec d'autres stades que l'EM
Wormser *et al.,* 2015, Etats-Unis, (499)	Inclusion 1991-2000 ; Suivi annuel : 15,4 ans en moy. (11 à 20 ans); Score FSS-11 (0 à 9) et VAS (fatigue) (2011-2013)	EM confirmé par culture (BC ou PS)	Score VAS > 0 chez 41/100 (41%) ; Score FSS-11 > 4 chez 9/100 (9%) non lié à une borréliose de Lyme ; Score FSS-11 < 4 chez 13/100 (13%) > 6 mois après EM et lié à borréliose de Lyme et chez 3/100 (3%) en 2011	non précisé	Comparé à la population générale des Etats-Unis. La fatigue semble une séquelle exceptionnelle de borréliose de Lyme. Biais : nombreux perdus de vus, pas de questionnaire FSS-11 entre les inclusions et 2011 (caractère rétrospectif de l'interrogatoire sur la fatigue post-EM immédiat), pas d'inclusion de patients avec d'autres stades que l'EM
Weitzner *et al.,* 2016, Etats-Unis, (500)	Inclusion 1991-2000 ; Suivi annuel : 15,4 ans en moy. (11 à 20 ans); Comparaison des signes cliniques initiaux, des sérologies, et de l'évolution des symptômes	EM confirmé par culture (BC ou PS)	PTLDS (arthralgie, vertige, fatigue, céphalées, polyalgies, raideur nucale, troubles de la mémoire ou de la concentration) chez 7/71 hommes (9,9%) ; 7/57 femmes (12,3%) (p=0,78) ;	non précisé	Pas de différence significative entre les hommes et les femmes. PTLDS chez environ 10% des patients. Biais : nombreux perdus de vus, pas d'inclusion de patients avec d'autres stades que l'EM

Tableau 33. Autres études sur la persistance des symptômes après traitement d'une borréliose de Lyme disséminée tardive.

Auteur, Année, Pays	Schéma d'étude, Suivi	Signes cliniques initiaux	Patients avec symptômes persistants n (%)	Patients contrôles avec symptômes n (%)	Commentaires
	chez les hommes et les femmes 11 à 20 ans après un EM		PTLDS > 11 ans chez 4/7 hommes (51,1) et 4/7 femmes (57,1) (p=1,00)		
Wills *et al.,*2016, Etats-Unis, (501)	Inclusion 2001-2014 ; Suivi M1, M3, M6, M12 puis suivi annuel : 3,4 ans en moyenne (0,5-11,3 ans) ; Score SF-36v2 (qualité de vie)	EM ; Phase disséminée précoce (atteinte neurologique de borréliose de Lyme; atteinte cardiaque ; EM multiples) ; et tardive (arthrite, atteinte neurologique de borréliose de Lyme)	Parmi 75/101 patients avec > 24 mois de suivi : 42/75 (57%) avec PTLDS (fatigue 27/75 ; myalgie 28/75 ; arthralgie 23/75 ; trouble du sommeil 19/75 ; trouble de la mémoire 16/75 ; trouble de la concentration 14/75) ; Score SF-36 à 3 ans de suivi > 50	non précisé	A 3 ans de suivi, score SF-36 similaire à celui de la population générale des Etats-Unis, indépendamment du stade initial de borréliose de Lyme et de la sévérité de la borréliose de Lyme. A noter : Score initial SF-36 moins élevé chez les patients présentant des signes cliniques sévères (atteinte neurologique de borréliose de Lyme) lors de l'évaluation physique, mais indifférent lors de l'évaluation mentale. Biais : 42/75 patients avec PTLDS avaient des comorbidités préexistantes à la borréliose de Lyme : nombreux perdus de vus
Etudes rétrospectives comparatives					
Dersch *et al.,*2015, Allemagne, (490)	Inclusion 2003-2014 ; Examen clinique à l'aveugle des 2 groupes (contrôles sains n = 35 et atteinte neurologique de borréliose de Lyme n = 30) ; Score SF-36v2 (qualité de vie) ; Score FSS-11 (fatigue) ; Score BDI (Beck's Depression Inventory) ; Score MMSE (troubles cognitifs) ; Score VLMT (Verbal Learning and Memory)	atteinte neurologique de borréliose de Lyme confirmée (définition EFNS)	17/30 (57) Score SF-36 : 77,23 ; Score FSS-11 : 3,72 ; Score BDI : 5,3 ; Score MMSE : 29 ; Score VLMT 10,36	N = non précisé Score SF-36 : 85,97 ; Score FSS-11 : 3,11 ; Score BDI : 3,23 ; Score MMSE : 29,31 ; Score VLMT 10,57	Pas de différence significative entre le groupe contrôle sain et les patients avec une atteinte neurologique de borréliose de Lyme (p > 0,007) ; Pas de différence significative entre les patients avec une atteinte neurologique de borréliose de Lyme présentant des symptômes résiduels et ceux ne présentant pas de symptômes résiduels sauf pour le SF-36 (évaluation physique moins bonne pour les patients présentant des symptômes résiduels). Biais : étude rétrospective
BC = Biopsie cutanée ; PS = Prélèvement sanguin ; atcd = antécédent ; PTLDS = Post-Treatment Lyme Disease Syndrome					

Tableau 33. Autres études sur la persistance des symptômes après traitement d'une borréliose de Lyme disséminée tardive.

Auteur, Année, Pays	Schéma d'étude, Suivi	Signes cliniques initiaux	Patients avec symptômes persistants n (%)	Patients contrôles avec symptômes n (%)	Commentaires
Score SF-36v2 : Qualité de vie, de 0 à 100 (100 étant la meilleure qualité de vie possible), évaluation physique (4 paramètres) et évaluation mentale (4 paramètres) ; Score FSS-11 (Fatigue Score Severity) de 0 à 9 (score > 4 = fatigue sévère) ; Score MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale), 10 questions, score de 0 à 60 (> 15 = dépression) ; Score FM (fibromyalgie) de 0 à 31 (de 0 à 19 zones douloureuses et échelle de sévérité de 0 à 12) (score > 13 = Fibromyalgie) ; Score BDI (Beck's Depression Inventory), 21 questions, score de 0 à > 40 (> 17 = dépression légère ; > 20 = dépression modérée ; > 30 = dépression sévère) ; Score MMSE (Mini-Mental State Evaluation) de 0 à 30 ; Score VLMT (Verbal Learning and Memory)					

► Physiopathologie du *PTLDS* : réaction auto-immune, réaction inflammatoire

L'existence d'une réaction inflammatoire majeure et d'une réaction auto-immune induite par la réponse immunitaire à l'infection par *Borrelia* pourraient être toutes deux responsables de signes cliniques au long cours dont la résolution prendrait plusieurs mois.

Strle *et al.* (2014) ont dosé les taux de 23 cytokines et chemokines impliquées dans les réponses humorales et cellulaires chez 86 patients atteints d'érythème migrant prouvé dont 46 avec des symptômes post-ATB et 41 sans aucun symptôme post-ATB (502). Le suivi a été réalisé à M2, M6 et M12. Les réponses TH1 associées à la production de chemokines CXCL9 et CXCL10 étaient corrélées à des cultures négatives de *Borrelia burgdorferi s.l.*, attestant d'une meilleure efficacité pour tuer les spirochètes. Les réponses TH17 associées à la production d'IL-23 étaient corrélées à des cultures positives, à la persistance de symptômes post-ATB (arthralgies, céphalées, fatigue), et à une élévation des auto-anticorps. A noter une négativation de toutes les cultures après ATB. Aucun patient n'a décrit de PTLDS ayant des répercussions sur les actes de la vie quotidienne, et les symptômes étaient résolus à M12.

Les autres potentielles explications seraient la production d'anticorps anti-neuronaux, la persistance de débris bactériens et la destruction des tissus par les réponses inflammatoire et auto-immune (340, 503). Tang *et al.* (2015) ont récemment réfuté l'hypothèse selon laquelle les facteurs de croissance endothéliaux joueraient le rôle d'auto-antigènes et induiraient une réponse auto-immune (504).

Enfin, l'hypothèse d'une sensibilisation du système nerveux central induite par les stimuli infectieux et non infectieux est évoquée et serait responsable de douleurs chroniques, d'une hypersensibilité aux stimuli douloureux et non douloureux, de fatigue de de troubles neurocognitifs (505).

La question des formes quiescentes de *Borrelia* dans l'organisme.

Se pose la question de l'existence de formes quiescentes des *Borrelia* qui pourraient demeurer dans les tissus et être responsables de signes cliniques aspécifiques et chroniques de la maladie.

Plusieurs études *in vitro* ont montré que les *Borrelia* avaient la faculté d'adopter plusieurs formes selon leur environnement (variants morphologiques) : les spirochètes, les « corps ronds » (à préférer au terme de kyste puisque la *Borrelia* n'a pas de kyste à proprement parler), et les colonies « biofilm-like » (445, 446). Sapi *et al.* (2011) ont montré que ces différentes formes de *Borrelia* avaient des sensibilités variées aux antibiotiques *in vitro* (445). Meriläinen *et al.* (2016) ont montré *in vitro* que les corps ronds interagissaient différemment avec les macrophages (phagocytose moins active que vis-à-vis des spirochètes), qu'ils induisaient des réponses différentes au niveau des cytokines et des chemokines (expression plus faible que celle liée aux spirochètes, sauf pour MCP-1 incriminée dans la physiopathologie des arthrites de Lyme chez la souris), et qu'ils induisaient des réponses IgG différentes de celles des spirochètes (446). Ces données *in vitro* peuvent laisser supposer qu'il existerait une réponse immunitaire diminuée ou modifiée vis-à-vis des corps ronds comparée aux spirochètes. Il pourrait y avoir un impact clinique intéressant (manifestations cliniques différentes) si ces données étaient confirmées *in vivo*, notamment pour mieux comprendre la physiopathologie de la borréliose Lyme disséminée tardive et du SPPT, mais aussi pour y apporter des nouvelles réponses thérapeutiques.

Actuellement, ces données n'ont pas été mises en évidence *in vivo*. Lantos *et al.* (2014) ont réalisé une revue de la littérature pour évaluer si ces variants morphologiques de *Borrelia* jouaient un rôle dans les borrélioses humaines, s'ils étaient possiblement responsables

d'une chronicité de la borréliose de Lyme, et s'ils justifiaient l'usage d'antibiothérapie spécifiquement active sur ces formes (280). Les articles étaient inclus s'ils décrivaient les formes morphologiques de *Borrelia burgdorferi* dans un tissu humain. Les articles étaient exclus s'ils décrivaient des formes morphologiques après culture. Six études ont été retenues (rapport de cas ou petite série de cas), toutes réalisées en Europe, sauf un cas rapporté aux Etats-Unis. Des corps ronds ont été décrits microscopiquement chez 32/63 patients, présentant soit un érythème migrant, soit une ACA, soit une maladie d'Alzheimer, soit une sclérose en plaques (SEP). Concernant les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une SEP, les études ne précisent pas si le diagnostic de borréliose de Lyme associée a été posé ou non, ou s'ils avaient été traités ou non. Par ailleurs ces cas n'étaient pas rapportés dans des zones de forte endémie de borréliose de Lyme. De plus, la description des corps ronds n'est pas harmonieuse entre les études (taille, terminologie etc.) et ne permet pas de confirmer si les auteurs décrivent bien les mêmes entités. Enfin, 2 études utilisent les Ac monoclonaux H9724 pour identifier les *Borrelia* alors qu'ils ont des réactions croisées avec de nombreux antigènes humains (manque de spécificité). Aucune étude n'a été retrouvée ni chez l'être humain, ni chez l'animal, ayant identifié des corps ronds dans un contexte de SPPT ou de signes aspécifiques isolés de borréliose de Lyme (fatigue chronique, troubles neurocognitifs etc.). Aucune étude n'a évalué s'il existait une relation entre la présence de corps ronds et la persistance ou non de symptômes après un traitement approprié de borréliose de Lyme. Aucune étude n'a montré qu'une antibiothérapie visant ces variants morphologiques permettrait de réduire les corps ronds *in vivo*, et d'améliorer les signes cliniques des patients.

Nadelman *et al.* (2012), dans une étude de cas rétrospective (n = 22 épisodes d'érythème migrant répétés consécutivement au moins une fois), chez 17 patients, entre 1991 et 2011, ont cherché à démontrer si un érythème migrant récurrent était dû à une réinfection ou à une rechute d'un premier épisode traité (438). Le génotype OspC identifié sur les biopsies d'érythème migrant (où *Borrelia spp*. avait été mise en évidence en culture précédemment) était différent à chaque épisode initial et secondaire. Le délai moyen de survenue du second épisode d'érythème migrant était de 4 ans [1an-15ans], et sa période de survenue était pour tous les cas entre avril et août, témoignant d'une parfaite saisonnalité. Dans cette étude, les données génotypiques, cliniques et épidémiologiques ont montré que les épisodes répétés d'érythème migrant chez les patients correctement traités étaient dus à une réinfection et non à une rechute.

Etudes sur les animaux

Les *Borrelia* étant des espèces sensibles aux antibiotiques utilisés, on peut se poser la question d'un éventuel mécanisme de tolérance ou de dormance de ces bactéries.

Embers *et al.* (2012), dans une étude chez les macaques, ont identifié de très rares spirochètes vivants des mois après un traitement bien conduit de borréliose de Lyme. Mais la mise en évidence de *Borrelia* s'est faite par la technique du xénodiagnostic et s'est avérée très difficile même chez les macaques non traités, ne permettant pas de conclure à partir de ces observations (444). Embers *et al*. (2017) (506) ont publié leurs expériences similaires en 2017 mais aucune information clinique n'était précisée dans cette étude et les macaques étaient systématiquement traités après piqûres de tiques infestées, même en l'absence de signe clinique.

On ne peut donc rien conclure formellement de ces expériences et rapporter ces résultats à l'humain semble difficile, bien que l'expérience soit très encourageante quant à l'hypothèse d'une persistance des *Borrelia* dans l'organisme.

► Facteurs favorisants

Les facteurs favorisants suivants sont suggérés par la littérature :

- Terrain psychologique préalable : affects négatifs, tendance au pessimisme et à la focalisation sur la douleur et les symptômes, stress psychologique. A noter : pas de lien établi clairement avec la dépression (359, 363, 364)
- Sévérité initiale des symptômes > 5 (495, 503)
- Retard diagnostique (503)
- atteinte neurologique de borréliose de Lyme (503)

Le lien avec les co-infections n'est pas démontré (258).

► Conclusion

Deux types de symptômes persistent chez les patients ayant été traités selon les recommandations de 2006 pour une borréliose de Lyme prouvée : les symptômes objectifs focaux, souvent séquellaires d'un retard thérapeutique (neuropathie, paralysie faciale etc.), et les symptômes subjectifs généralisés et aspécifiques (fatigue, polyalgie, troubles neurocognitifs) rapportés dans la plupart des études à la même fréquence que dans les groupes contrôles sains. Il n'y a pas d'évidence scientifique de l'existence d'un syndrome post-infectieux spécifique à la borréliose de Lyme, même si un syndrome post-infectieux paraît envisageable à l'image de ce qui est rencontré dans d'autres infections (tuberculose, EBV etc.).

Par ailleurs, ces mêmes symptômes aspécifiques peuvent se retrouver avant le traitement de borréliose de Lyme et donc être imputables à une borréliose active directement, d'où l'importance dans les études de bien définir les groupes de patients afin de déterminer si certains symptômes seraient davantage liés à une phase clinique de borréliose de Lyme ou à une phase persistante en post-traitement. Nous proposons de s'affranchir de la notion de post-traitement d'une borréliose de Lyme prouvée, et d'élargir la définition à tous les cas de symptômes persistants post-piqûres de tiques (borréliose de Lyme active non diagnostiquée, séquelles d'une borréliose de Lyme traitée, PTLDS tel que défini précédemment, autres MVT non diagnostiquées, et les symptômes post-piqûres de tiques inexpliqués évoluant depuis plus de 6 mois.). Nous proposons de définir ceci par la notion de « Symptomatologie /syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT)».

Toutes les études (portant uniquement sur la notion de PTLDS à ce jour et non de SPPT) montrent une résolution de la majorité des symptômes liés au PTLDS après plusieurs mois, voire années. Il paraît important de rassurer les patients en ce sens et de leur proposer une prise en charge adaptée à ces symptômes en attendant leur résolution (rééducation, antalgiques, suivi psychologique, acupuncture etc.).

A noter également un surcoût de la prise en charge médicale liée au PTLDS (plus grand nombre de consultation, errance médicale, poly-médication, auto-médication) (507).

Positionnement FFMVT

Toutes les études (portant uniquement sur la notion de PTLDS à ce jour et non de SPPT) montrent une résolution de la majorité des symptômes liés au PTLDS après plusieurs mois, voire années. Il paraît important ~~de rassurer les patients en ce sens et~~ de ~~leur~~ proposer une prise en charge adaptée à ces symptômes en attendant leur résolution (rééducation, antalgiques, suivi psychologique, acupuncture etc.). Il faudrait comparer de façon objective un éventuel surcoût de la prise en charge médicale liée au PTLDS (plus grand nombre de consultation, errance médicale, poly-médication, auto-médication){Adrion, 2015 #23} versus le surcoût d'années d'errance médicale(bilans lourds et répétés, imageries multiples, hospitalisations à répétition, internements psychatriques, antidépresseurs, antalgiques, anxiolytiques, interventions chirurgicales, arrêts de travail, prise en charge du handicap, kinésithérapie, etc.) chez des malades qui ont guéri après quelques semaines ou quelques mois d'antibiotique

4.1.2 Prise en charge du SPPT

► Les données du problème

Le SPTT est une entité de connaissance récente. Environ 10 % des patients ayant présenté une maladie Lyme se plaindront de symptômes résiduels associant une fatigue importante, des douleurs neuromusculaires, sans anomalies à l'examen clinique ou paraclinique plusieurs mois voir années après l'épisode initial et cela d'autant plus que la forme initiale est prise en charge à un stade tardif.

Positionnement FFMVT

Le SPTT est une entité de connaissance récente. Environ 10 **à 50 %** des patients ayant présenté une maladie Lyme se plaindront de symptômes résiduels associant une fatigue importante, des douleurs neuromusculaires, sans anomalies à l'examen clinique ou paraclinique plusieurs mois voir années après l'épisode initial et cela d'autant plus que la forme initiale est prise en charge à un stade tardif.

L'imputabilité de la bactérie dans ces symptomes résiduels est incertaine. Pour certains auteurs, cette symptomatologie est le reflet de phénomènes inflammatoires et cytokinique (IL23), ou d'anomalies de réponse des cellules endothéliales à la réponse humorale avec des résultats controversés (508). Pour d'autres, la prévalence de ce type de symptômes ne dépasse pas ceux de la population générale. La prise en charge de ce syndrome est donc fortement débattue. Cette absence de consensus se retrouve dans les recommandations nationales et internationales. Ces distensions sont à l'origine d'une augmentation des antibiothérapies longues non validées. Aux Etats-Unis, les patients traités pour borréliose de Lyme entre 2010 et 2012 ont reçu plus fréquemment des bithérapies que ceux traités entre 200 8 et 2010 (18 % vs. 6 % p<00,1), et plus fréquemment 2 lignes ou plus de traitement (48,8 % vs. 29,9 % p<0,001) (509). La terminologie même a été débattue. Il expose les patients aux effets secondaires de l'antibiothérapie et expose la collectivité à la problématique de l'expansion des résistances bactériennes. Enfin, cette situation peut être à l'origine d'un retard à un éventuel diagnostic différentiel (notamment néoplasie profonde) avec une perte de chance pour le malade.

► Point de vue des patients : texte rédigé par la FFMVT

Tableau habituel

Les symptômes peuvent apparaître dans les semaines ou mois suivant la piqûre de tique. Ils se manifestent de manière continue ou intermittente, avec des paroxysmes et des intervalles

libres. Ils sont présents de façon chronique, sans diagnostic retrouvé après investigation large. Une triade clinique est quasi constamment retrouvée :

L'asthénie est quasi constante, souvent profonde, avec un sommeil non réparateur, une réduction des capacités physiques, ne permettant plus les performances habituelles dans les activités quotidiennes et les déplacements

Une composante algique est souvent présente associant des douleurs musculaires, osseuses et/ou articulaires avec ou sans arthrites, typiquement migratrices d'une articulation périphérique ou axiale à une autre, associées ou non à des douleurs neuropathiques périphériques

Une atteinte cognitive est souvent présente avec des troubles de la concentration et/ou de l'attention, une sensation de brouillard cérébral, une lenteur d'idéation, des troubles mnésiques souvent antérogrades, un manque du mot

Signes associés de façon variable ou inconstante, caractérisant l'aspect multisystémique :

- irritabilité, labilité émotionnelle, anxiété exacerbée inexpliquée (ces troubles sont inhabituels et les patients en ont conscience) ;
- ataxie, sensations vertigineuses, acouphènes ;
- paresthésies, paralysie faciale, parésie transitoire ;
- fasciculations ;
- lipothymies positionnelles, hypotension, précordialgies fugaces, palpitations, sensation d'oppression thoracique, péricardite ;
- photophobie, hallucinose, flou visuel avec troubles de l'accommodation, diplopie, uvéite ;
- sueurs profuses, sensation de frilosité, fébricule ;
- gêne pharyngée ou pharyngite chronique ;
- vergetures atypiques, ecchymoses spontanées ;
- troubles urinaires fonctionnels avec ECBU normal.

► Résumé des recommandations et controverses françaises et internationales

Les recommandations déjà émises sont résumées dans le tableau 34.

Les recommandations françaises de 2006 (1) et l'avis rendu par le HCSP en 2014 (169) n'abordent pas le traitement de ces syndromes, bien que le HCSP cherche à définir le SPPT. Le Haut Conseil en Santé publique propose, dans son rapport de 2014, qu'en cas de symptomatologie peu spécifique, avec une sérologie positive, après avis d'un infectiologue, un traitement d'épreuve après information du patient sur la balance bénéfice risque soit proposé, en privilégiant un traitement oral en dehors des symptômes neurologiques (169).

En 2016, La SPILF a publié un avis sur sa position (494). La société savante indique que les patients n'ayant pas répondu à 3 semaines de traitement ne répondront pas à un traitement antibiotique ultérieur.

L'académie de médecine en 2016 a rendu un avis sensiblement identique, expliquant qu'il n'y avait pas de place pour des traitements prolongés de plusieurs mois, *a fortiori* en association. Elle recommandé le développement de la recherche, à la fois sur l'imputabilité d'éventuels autres pathogènes impliqués dans ces symptômes prolongés, et également pour la mise en place d'essais randomisés contre placebo pour évaluer les traitements (510).

Aux Etats-Unis, l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (87) et l'ILADS ont émis des recommandations contraires l'une de l'autres.

Les experts de l'ILADS (*International Lyme and Associated Diseases Society*) (90) ont considéré que les critères d'évaluation des essais randomisés et leur biais les rendaient caducs et n'ont pas tenu compte de leurs résultats.

Les experts de l'IDSA de leur côté ont retenu les essais randomisés dans la rédaction de leurs recommandations et considèrent que les risques des traitements antibiotiques multiples et prolongés dépassent les bénéfices attendus. De ce fait, l'IDSA est opposée au traitement antibiotique du SPPT, notamment au-delà de 4 semaines.

À l'inverse, l'ILADS recommande un traitement de 4 à 6 semaines y compris des traitements avec des associations d'antibiotiques.

De même, les recommandations suisses (108), les recommandations européennes de l'EUCALB (*European Union Concerted Action for Lyme borreliosis)* (88), de l'EFNS (*European Federation of Neurology Societies*)(166), et les recommandations anglaises (*British Infection Association*) (89), ne retrouvent pas de place pour un traitement antibiotique et proposent un traitement symptomatique.

Les recommandations suisses proposent une prise en charge alternative inspirée de la prise en charge de la fibromyalgie ; notamment le traitement des comorbidités psychiatriques, des troubles du sommeil, une réhabilitation à l'effort aérobie et l'apprentissage de la gestion du stress (108).

Les recommandations allemandes (*Deutsche Borréliose-Gesselschaft*) ne traitent pas précisément de ce point et insistent sur la nécessité, devant toute symptomatologie dans les suites d'une borréliose de Lyme, de proposer un retraitement de 4 semaines minimum et parfois avec des associations d'antibiotiques (170).

Les recommandations du Haut Conseil en Santé Néerlandais se positionnaient contre l'utilisation des antibiotiques de façon prolongée, et discutent, selon le jugement du médecin, la possibilité d'un traitement d'épreuve. Cet avis est le plus documenté concernant les possibilités de prise en charge non antibiotique de ces patients. Ils proposent une prise en charge intégrée et notamment se posent la question de l'efficacité des thérapies cognitives et comportementales centrées sur la symptomatologie dans le SPPT, dont l'efficacité a déjà été étudiée dans d'autres pathologies. Ces thérapies ont comme but de comprendre et éventuellement changer les croyances des patients à l'égard du symptôme afin de les rendre plus actifs dans leur prise en charge. Ainsi, le but est de comprendre les éléments qui prédisposent, provoquent et pérennisent les symptômes d'une maladie (par exemple la douleur dans le cancer) qu'ils soient biologiques, psychologiques et/ou sociaux. Ces déterminants sont souvent interdépendants et leur étude permet au patient, à son entourage et au praticien, de voir quels sont les leviers pour améliorer sa condition (185).

► Données de la littérature

Voir tableau 35.

Nous avons inclus les revues systématiques de la littérature, les essais randomisés, quasi randomisés, les cohortes prospectives, rétrospectives et les séries de plus de cinq patients. Les études que nous avons analysées incluaient des patients avec un SPPT, c'est-à-dire souffrant depuis plusieurs mois de symptômes subjectifs, fatigue, douleur et plaintes neurocognitives après une piqûre de tique ou avec un antécédent de borréliose de Lyme ayant été traitée, ou enfin séropositif pour la borréliose de Lyme. L'antécédent de borréliose de Lyme était soit un érythème migrant, une symptomatologie neurologique, dermatologique, rhumatologique compatible avec une borréliose de Lyme avec une séropositivité pour *Borrelia Burdoferi* ou d'autres isolements de la bactérie (sérologie intrathécale, PCR dans le liquide synovial, le LCS ou sur tissus mous, mise en culture de liquide biologique). N'ont pas été retenues les études incluant

- des patients uniquement originaires d'une région de forte endémie sans notion de piqûres de tiques, d'érythème migrant ou de borréliose de Lyme ;
- des patients ayant des arguments en faveur d'une infection active (PCR ou culture positive lors du diagnostic, ou avec érythème migrant non traité).
- des patients avec ces mêmes symptômes sans notion de borréliose de Lyme antérieure, d'érythème migrant, de piqûres de tiques ou d'argument sérologiques, car représentent des patients trop hétérogènes.

Traitement antibiotique

Nous avons analysé 5 essais randomisés en double aveugle, contrôlés contre placébo. Ils comportaient de façon générale des biais non négligeables selon les critères d'évaluation de la Cochrane et de la HAS.

L'une des problématiques est celle de la variabilité de la définition du SPPT. Dans L'étude Please, 36 % des patients avaient un antécédent de maladie Lyme selon les définitions du CDC. Les autres patients étaient séropositifs avec des symptômes spécifiques attribués à la borréliose de Lyme. Quarante-huit à 62% des patients avaient le souvenir d'une piqûre de tique antérieure. Cinquante-neuf à 65% étaient séropositifs en IGG. Tous avaient au moins un de ces critères. Les patients de l'étude de Fallon avaient une maladie bien décrite avec des symptômes subjectifs, un antécédent de Lyme selon les critères du CDC et une sérologie positive en ELISA et WB, ils avaient tous été traités auparavant. Klempner *et al*. ont réalisé deux essais parallèles avec la même méthodologie. Seul un des essais incluait des patients séropositifs. Dans le deuxième, les patients étaient séronégatifs avec antécédents d'érythème migrant. Tous avaient été largement pré-traités, avec en moyenne trois lignes d'antibiothérapie. Par ailleurs, tous les essais ont nécessité d'évaluer de très nombreux patients pour pouvoir inclure un nombre suffisant de participants remplissant les critères d'inclusion. Selon les études, seuls un à 10 % des patients évalués ont été inclus. Dans l'étude PLEASE, 1200 patients ont été évalués pour 280 patients inclus, dans l'étude de Krupp, 512 patients évalués pour 56 patients inclus et dans l'étude de Fallon, 3368 patients évalués pour en inclure 37 (511, 512). Les causes de non-inclusions étaient essentiellement le manque d'argument pour une borréliose de Lyme antérieure. Cela pose la question de la représentativité des patients inclus. Cela montre également que la population consultant pour une borréliose de Lyme ou des symptômes post-Lyme est très hétérogène.

Quatre études étudiaient l'effet de la ceftriaxone intraveineuse (2 à 4 semaines), 4 celui de la doxycycline (dans deux cas faisant suite un traitement par ceftriaxone de 2 ou 4 semaines), et une dont un des bras comportait un traitement par clarithromycine associée à l'hydroxychloroquine,

Dans ces études, le critère principal de jugement était majoritairement une mesure de qualité de vie par le SF 36 ou ses composantes. L'étude de Krupp *et al.* avaient trois critères co-primaires de jugement, d'une part la mesure de la fatigue, celle de la vitesse de traitement des données cognitives et enfin la clairance d'un antigène du LCS, l'ospA (511). La durée totale de suivi était de 6 à 36 semaines. Dans 3 essais, aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes antibiotiques et placebo pour les critères de qualité de vie ou de performances cognitives. Klempner *et al.* ont mis fin à leurs deux essais prématurément par futilité (451, 452, 513, 514). Dans l'essai de Krupp, une différence significative a été notée seulement pour la fatigue pendant 1-6 mois après le traitement (511). Dans le dernier essai, des différences significatives ont été initialement observées dans la douleur et la fatigue à 12 semaines, mais les effets bénéfiques n'ont pas été soutenus à 24 semaines. Cependant, bien que statistiquement significatif, le résultat montre une différence à la limite de la pertinence clinique. Une analyse post hoc du sous-groupe répondant aux critères d'inclusions de l'essai de Krupp retrouve un effet sur la fatigue mesurée par le FSS-11 de

l'antibiothérapie (66,7 % dans le groupe Ceftriaxone bras vs. 25 % dans le bras placebo) (512).

De plus, dans les 4 essais, les recherches microbiologiques directes de l'infection étaient négatives. Dans toutes les études, l'effet placebo est important. On observe une amélioration chez l'ensemble des 280 patients de l'étude PLEASE sur le score du SF 36 lors du traitement initial par ceftriaxone sans pouvoir définir la part de l'effet placebo. Dans la deuxième partie de l'étude, on observe une amélioration du score SF 36 y compris dans le groupe placebo avec une amélioration de 5 à 7 points. Cet effet placebo est retrouvé chez 36 % des patients de l'étude Klempner. Dans l'étude de Krupp *et al.,* le score de fatigue s'est amélioré de 0,5 points dans le groupe placebo, soit une amélioration proche de la différence considérée comme significative par les auteurs (0,7 points). Vingt-trois pour cent des patients traités par placebo avaient une amélioration supérieure ou égale à 0,7 point de leur score de fatigue de base à 6 mois. Dans des études antérieures sur d'autres pathologies, l'effet placebo moyen est une variation 0,2 sur ce même score. Le double aveugle est incertain dans l'étude Krupp, celui-ci était en effet à la charge du pharmacien sur site. Par ailleurs, à 6 mois, seuls 32 % des patients du groupe placebo étaient encore dans leur groupe d'assignation, contre 69 % du groupe ceftriaxone ; ce qui constitue dans les deux cas un fort taux de perdus de vue et un biais important limitant fortement l'interprétation des résultats (511).

Trois articles ont réévalué ces différents essais thérapeutiques et ont émis des conclusions opposées (515, 516)

Delong *et al.* ont proposé une « relecture statistique » des 4 essais cliniques et ont conclu à une potentielle efficacité de l'antibiothérapie plus prolongée dans le SPPT post-Lyme (515). Fallon *et al.* ont également proposé une réévaluation de ces études, concluant que la ceftriaxone intraveineuse (IV) est modérément efficace pour la fatigue chronique après le traitement de la borréliose de Lyme et qu'une telle thérapie pourrait être prescrite après une discussion attentive avec le patient des risques encourus (516). Klempner *et al.* ont écrit une réponse à ces différentes critiques (516).

La principale critique faite par Delong *et al.* concernant les deux essais Klempner sont le choix du critère de supériorité. En effet, le critère de supériorité avait été (par extrapolation) déterminé par une différence sur la composante physique de SF 36 de 6,7 à 9,3 points et 9,1 à 12,8 points sur les composants mentaux, soit supérieurs aux différences 2 à 5 points retrouvés pour d'autres études sur des pathologies chroniques (asthme, maladie inflammatoire intestinale…). Klempner a répondu à cette critique arguant que le concept d'une différence minimale cliniquement importante a été défini comme la plus petite différence que les patients perçoivent comme bénéfique, compte tenu des effets secondaires, des coûts et des inconvénients et que l'on ne pouvait se permettre une telle comparaison au regard d'une part de la maladie qui n'est pas comparable à celles suscitées, mais également au risque du traitement proposé. Par ailleurs, les mêmes auteurs réfutent qu'en choisissant un critère plus modeste, l'étude n'ait pas été tout de même arrêtée prématurément pour futilité (arrêt prématuré de l'étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir) comme ce fût le cas. En effet, ils font remarquer que 36 % des patients traités par placebo ont répondu à leur seuil considéré comme trop exigeant par Delong *et al.,* comme 40 % des patients traités par antibiotiques. De plus, 32 % des patients du groupe traité avec un antibiotique ont vu leur état se dégrader sous traitement. Les auteurs ont calculé que même en utilisant un seuil plus permissif d'amélioration, au maximum seulement les 28 % des patients traités par des antibiotiques (qui n'avaient pas répondu au traitement, mais ne s'étaient pas améliorés) auraient pu être reclassés comme améliorés. Ce petit sous-groupe leur paraissait insuffisant pour modifier les résultats. Enfin, au vu du nombre de patients du groupe placebo ayant déjà été considérés

comme répondeurs avec le seuil exigeant, ils concluent que si le seuil était abaissé, un plus grand nombre de patients sous placebo aurait répondu, réduisant encore la différence entre les groupes.

Les critiques de Fallon *et al*. (512) concernant l'étude de Klempner *et al.* (451) se concentrent plus sur les critères d'inclusion, avec notamment l'absence de maladie Lyme avérée chez une partie des patients (qui étaient uniquement séropositifs, mais sans antériorité de borréliose de Lyme au sens des critères CDC) et sur l'absence de stratification sur les gravités des symptômes ou l'absence d'analyse en sous-groupes selon cette gravité initiale. Fallon reproche également aux essais Klempner la dose de doxycycline jugée trop faible (200 mg jour).

Delong *et al*. (515) critiquent également l'étude de Krupp *et al*. (511) qui a conclue à une éventuelle efficacité sur la fatigue à 6 mois non soutenue à 12 mois, mais qui ne conclue pas concernant les autres paramètres. Delong reproche aux auteurs d'avoir sous-dimensionné l'essai notamment concernant le critère de jugement sur la vitesse de traitement des informations. En effet, les auteurs ont défini comme significative l'amélioration de 25 % du test A-A et ont conçu leur étude avec une puissance faible (74 %). Delong (515) leur reproche d'avoir surestimé l'effet attendu sur les troubles cognitifs, les troubles objectifs étant modérés dans le SPPT. Il critique également le fait que les troubles cognitifs objectifs ne fassent pas partie des critères d'inclusion dans l'étude, cette critique est également retrouvée dans la revue de Fallon *et al.* (512) faite aux mêmes auteurs. À l'inverse, Klempner a également soulevé que, malgré cette absence de sélection, les patients initialement inclus avaient une vitesse de traitement des données inférieure aux volontaires sains. Enfin, Delong s'interroge sur la pertinence du dernier critère choisi par Krupp *et al.* (511) comme critère d'évaluation : la clairance de l'antigène OspA dans le LCS. La prévalence d'OspA dans le LCS de patients atteints de maladie Lyme, et a fortiori dans le SPPT, est inconnue. Seuls 16 % des sujets de Krupp étaient positifs pour OspA à l'inclusion donc la clairance de cet antigène n'a pas pu être étudiée. Fallon *et al.* (512) quant à eux proposent également une relecture de l'étude de Krupp en insistant sur les résultats positifs notamment sur l'efficacité sur la fatigue chez le sous-groupe de patient positifs au Wb (80 % vs 13 %, $p<0,01$).

Concernant l'étude de Fallon *et al*., (512) Delong (515) note que l'effectif prévu était déjà faible (45 patients) et que seulement 37 patients ont été inclus, sous-dimensionnant l'effet attendu. Il la compare à une étude pilote notamment au vu du nombre important d'analyses secondaires. Klempner de la même façon souligne à propos de l'étude Fallon et al. le risque d'augmentation du risque de première espèce du fait des comparaisons multiples, dues aux critères de jugements primaires multiples

Klempner (451) insiste également sur la contradiction qu'il existe entre les études de Fallon (512) et Krupp (511). Dans le travail de Krupp *et al.* (511), l'amélioration était plus forte à six mois qu'à un mois alors que dans celle de Fallon l'effet du traitement était plus visible à 15 jours du traitement qu'à 3 mois après la fin de celui-ci. Fallon a donc conclu que le traitement prolongé pouvait avoir un avantage réel, mais non soutenu. Si cela est vrai, cela signifierait que la fatigue et le ralentissement cognitif réagissent de manière opposée. Pour Klempner, ces résultats incohérents sont uniquement dus aux analyses post-hoc multiples et les résultats significatifs observés sont le fruit du hasard et non d'une réelle différence entre les groupes.

Il note également que l'étude de Krupp *et al.* (511) trouve une efficacité maximale chez les patients les moins douloureux alors, qu'inversement, Fallon et al trouvaient une efficacité maximale chez les patients les plus symptomatiques.

Par ailleurs, le Pr Perronne a également, dans une opinion publiée, émis des critiques sur ces mêmes études. Notamment, il a, comme les deux autres auteurs, questionné le choix du critère de jugement, trop général, et surtout la possibilité d'une aggravation lors de

l'évaluation du fait d'une évolution cyclique des patients (expérience personnelle de l'auteur) expliquant la non-significativité de résultats de ces études randomisées (517).

Les biais trop important de ces études ne permettent pas de conclure et peuvent donc donner lieu à toutes les interprétations, dans un sens comme dans l'autre (ce qui explique les débats présentés ci-dessus) mais n'apportent aucun niveau de preuve scientifique.

Les résultats de 7 cohortes dont 2 prospectives ou 5 rétrospectives non comparatives sont plus partagés concernant l'efficacité potentielle d'un traitement antibiotique dans le SPPT. Clarissou *et al.* (518) ont inclus 100 patients avec des syndromes proches du SPPT (douleurs, fatigue troubles cognitifs chez de patients aux antécédents d'érythème migrant ou séropositifs). Le traitement était laissé au choix de l'investigateur. Le traitement proposé était l'amoxicilline (39%), la ceftriaxone (31%), la doxycycline (27%), la clarithromycine (4%), la penicilline G (1%) ou le tinidazole (2%). Le traitement a été de 3 à 6 mois pour 68% des patients. Le nombre de patients ayant des symptômes dans 4 organes ou plus est passé de 82% à inclusion à 39% au 3ème et à 31% au sixième mois (518). Les auteurs ont conclu, en reconnaissant les fortes limites méthodologiques de ce type d'étude, à une potentielle efficacité de 3 à 6 mois d'un traitement antibiotique arrêté après amélioration des symptômes chez des patients traités pour un syndrome proche SPPT (treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome : TAPOS). Cependant, outre le critère de jugement difficilement reproductible, l'absence de randomisation ou de groupe contrôle, l'antibiothérapie est laissée jusqu'à amélioration suffisante des symptômes. La prise de traitement jusqu'à amélioration des symptômes pose une problématique méthodologique dans le cadre de la borréliose de Lyme. En effet, les phénomènes post inflammatoires sont fréquents et l'évolution est lentement favorable après l'arrêt de l'antibiothérapie. Or, dans le cadre d'une antibiothérapie laissée jusqu'à amélioration, nous ne pouvons savoir si le patient aurait été amélioré par une antibiothérapie plus courte.

Horowitz et Freeman (519) ont réalisé un travail sur l'efficacité de la dapsone sur 100 patients ayant un SPPT avec antécédent d'érythème migrant ou séropositif pour la borréliose de Lyme en ÉLISA, C6 ÉLISA, Western blot, ou avec une PCR positive pour la borréliose de Lyme. Les patients avaient été traités auparavant. Les patients ont reçu (selon les co-infections jugées sur le plan sérologique ou PCR, la réponse et la tolérance des traitements antérieurs, leur tolérance) une combinaison de traitements (au moins 3 traitements) associant selon les patients: minocycline ou doxycycline rifampicine, malarone, arthemisine, hydroxychloroquine, agents sur le biofilm : serrapeptase et des CG3 orales. La durée de traitement était non connue, au minimum 1 mois, et au maximum 4 mois. Enfin, ils ont reçu de la daspone de 25 à 100 mg. L'efficacité était évaluée par le patient (la publication ne précisant pas le moment de l'évaluation du critère de jugement) par des échelles semi-quantitatives graduées de 0 à 4 selon l'intensité sur plusieurs catégories de symptômes. Les auteurs ont noté une amélioration de l'ensemble des symptômes de 1,01 à 1,23 sur une échelle de 0 à 4 selon le type de symptômes, tous statistiquement significatifs (p de 0,026 à <0,001). Les effets secondaires rapportés étaient une notion d'anémie macrocytaire ayant nécessité un traitement par acide folique et/ou une décroissance de dose sans que le nombre de patients concernés soient décrits. Deux patients ont eu un test de coombs positif sans hemolyse, et sans retentissement clinique.

Les résultats de ce travail ne sont pas interprétables. Le manque d'information sur les médicaments associés, la durée du traitement incertaine et la présence de nombreux traitements non validés pris simultanément, rendent difficile l'interprétation des résultats de l'efficacité de la dapsone chez ces patients. À noter que les auteurs évoquent furtivement la daptomycine, en confusion avec la dapsone ; après vérification c'est bien la dapsone qui a été testée.

Steere *et al.* ont rapporté le diagnostic et la réponse à des thérapeutiques antérieures de 788 patients adressés à leur hôpital. Parmi eux, 22 patients avaient un syndrome polyalgique étiqueté fibromyalgie ou fatigue chronique et ont été traités. Le traitement était laissé aux choix des cliniciens et comportait un retraitement de 4 semaines (520). Les auteurs ont trouvé une efficacité très modérée chez un de ces patients (1/22),

Ogrinc *et al*. (521) dans une cohorte prospective, ont inclus 46 patients séropositifs pour la borréliose de Lyme ou avec un antécédent d'érythème migrant présentant depuis plus six mois des symptômes neurologiques et généraux subjectifs (fatigue, polyalgies, troubles cognitifs) sans pleiocytose au LCS. Les patients n'avaient pas reçu de traitement antibiotique pour ces symptômes. 59 % des patients avaient un antécédent érythème migrant et avaient reçu, à l'époque, un traitement conforme aux recommandations en vigueur. Pour l'étude, les patients inclus ont été traités soit par 4 semaines de doxycycline 200 mg/j, soit 2 semaines de ceftriaxone 2g iv suivis deux semaines doxycycline 200 mg jour. Il n'y avait pas de processus de randomisation décrit. L'étude ne dit pas comment l'allocation du traitement a été faite (choix du traitement laissé à l'appréciation de l'investigateur). Le critère de jugement était une évaluation subjective des symptômes par les patients, à l'aide de l'EVA.

Six mois après le la fin du traitement, une amélioration a été rapportée chez 59,1 % des patients du groupe 1 (traités par 4 semaines de doxycycline) et 66,7 % du groupe 2 (traités par deux semaine de ceftriaxone suivi de deux semaine de doxycyline) et après 12 mois chez 73,7 % et 70 %, respectivement. Ces différentes n'étaient pas significatives. Les auteurs notent que les symptômes rapportés par les patients étaient également moins graves, mais les différences de fréquence et d'intensité des symptômes individuels avant le traitement et à 6 et 12 mois après n'étaient pas significatives (521). De même, Aucott *et al*., dans un travail prospectif parmi 235 patients consultant pour un des symptômes inexpliqués, ont isolée 13 patients avec des symptômes subjectifs de plus 12 semaines (fatigue, troubles cognitifs, etc.) et une sérologie positive en IgG pour la borréliose de Lyme (ÉLISA, Western blot interprété selon CDC) sans antériorité de traitement antibiotique selon les recommandations internationales et sans autre élément en faveur d'une borréliose de Lyme active. Ils ont été traités « comme une borréliose de Lyme tardive » (traitement non décrit). 75 % des patients ont décrit une amélioration après le traitement (durée de l'évolution et les critères d'évaluation non précisés), mais 4 des 9 patients s'étant améliorés ont rechuté avec une récidive d'un ou de la totalité des symptômes initiaux (522). La mauvaise qualité méthodologie (lister les biais et limites) de cette étude ne permet pas d'en tirer de conclusion.

Donta *et al.* ont publié deux cohortes rétrospectives à partir des dossiers cliniques sur l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée par macrolide (n =235) ou par tétracycline (n=277) chez des patients souffrant de symptômes polymorphes dont 30% âpres piqûres de tiques (487, 488). Ce sont deux études de cohortes sans groupe contrôle incluant des patients avec deux symptômes majeurs sur trois : fatigue, plainte neurologique, plaintes neuromusculaires persistantes depuis plus de 3 mois. Les patients inclus étaient extrêmes hétérogènes, moins d'un quart des patients étaient séropositifs pour la borréliose de Lyme et l'interprétation du Western blot faisait appel à des critères non validés. Seuls un tiers avaient une notion d'une piqûre de tique antérieure. Le traitement était prolongé jusqu'à amélioration du patient (>75 % jugé pas l'investigateur). Ce choix est discutable, en effet l'amélioration de la symptomatologie peut survenir jusqu'à plusieurs mois après à l'arrêt de l'antibiothérapie et cela d'autant plus que la forme est tardive. Par ailleurs, le critère de jugement était une amélioration jugée subjectivement par l'investigateur, et en outre il n'y avait pas de groupe placebo. Les résultats décrits ne peuvent donc pas être interprétés ni généralisés.

Toutes ces études présentent des biais méthodologiques majeurs, ne permettant pas d'en tirer des conclusions.

Traitement non antibiotique

Il n'existe que peu d'études sur les traitements non antibiotiques du SPPT. Nous avons relevé deux séries de cas de 10 et de 8 patients, étudiant l'efficacité de la gabapentine (523) d'une part, et d'un programme d'entrainement aérobie d'autre part (524). Les observations montrent une amélioration importante de l'état des patients, bien qu'en l'absence de contrôle l'efficacité placebo ne puisse pas être exclue et que du fait de faibles effectifs, aucun résultat statistiquement significatif n'a pu être mis en évidence. La gabapentine réduit les douleurs au moins partiellement chez 9 patients sur les 10 (523). Le programme de réentrainement à l'effort améliore la capacité à réaliser un effort, mais également la qualité de vie des patients et leurs douleurs (524). Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs mais cela peut être dû à la faiblesse de l'effectif.

Une revue publiée en 2015 a étudié via une recherche Google et des témoignages des patients, l'ensemble des thérapies non conventionnelles utilisées pour soulager les symptômes attribués à une borréliose de Lyme. L'équipe, après avoir identifié ces thérapeutiques, a réalisé une revue de la littérature pour déterminer sur quelles bases scientifiques elles étaient utilisées. Près de 40 thérapeutiques non conventionnelles ont été ainsi mises en évidence autour de 5 groupes thérapeutiques : les traitements en lien avec l'oxygène (ozone, hydrogène peroxyde, caisson hyperbare) ; en lien avec l'énergie et l'irradiation (ultraviolets, thérapie photonique, laser froid, sauna, traitement par fréquence électromagnétique, aimants) ; les traitements par les métaux ou la chélation (chélation du mercure, acide Dimercaptosuccinic DMSA, acide 2,3 — Dimercapto -1 — propanesulfonic [DMPS], acide alpha lipoic acide [ALA], acide Ethylene diamine tetraacetic acide [EDTA], retrait des amalgames dentaires, argent colloïdal, bismuth) ; les compléments alimentaires (Vitamines C et B12, Herbes, Ail, coriandre, chlorella, srerapeptase, andrographis, curcumin, feuille d'olivier, griffe de chat, armoise brulée [moxibustion], glutathion, l'huile de poisson, magnésium, sel, régime hyper protidique et sans gluten) ; et les traitements non antibiotiques (urothérapie [ingestion d'urine], énéma [lavage d'oreille], venin d'abeille, hormonothérapie, dihidroépiandrostènedione, cortisone, hydrocortisone, hormone thyroïdienne synthétique, lithium, Olmesartan, cholestyramine, naltrexone, chlorite de sodium : eau de Javel, immunoglobuline intraveineuse, aphérèse, transplantation de cellules souches). La plupart des traitements cités n'ont fait l'objet d'aucune évaluation. Dans quelques rares cas, les auteurs ont trouvé des études de très faible valeur scientifique pour étayer l'utilsiation de ces traitements. Seule une étude non contrôlée sur 25 patients a étudié l'efficacité de la cholecystéramine. Les traitements hyperbares ont été étudiés uniquement sur des modèles murins. Nous avons, quant à nous, trouvé un seul cas publié d'utilisation d'oxygène hyperbare sur SPPT. Après un érythème migrant séropositif, le patient souffrait de polyalgies et présentait des plaintes neurocognitives avec palpitations. Le patient avait reçu 4 ans de diverses antibiothérapies, dont plusieurs schémas parmi ceux recommandés avec des symptômes résiduels. Après 30 séances d'1,5 heure d'oxygénothérapie hyperbare, les auteurs décrivent une amélioration significative des symptômes (critères non définis) (525). Il existe par ailleurs un cas décrit de Guillain barré faisant suite à un neurolyme possible d'évolution favorable après un traitement par plasmaphérèse (526). Le travail de Lantos met en exergue la variabilité des traitements non conventionnels, possiblement dangereux pour le traitement des symptômes non expliqués attribués à la borréliose de Lyme (527).

Une petite série de 11 patients a étudié l'efficacité du fluconazole chez des patients identifiés comme souffrant d'un neurolyme (les critères diagnostiques n'ont pas été précisés) en échec d'une antibiothérapie (le type, la durée de l'antibiothérapie ainsi que la durée de la maladie antérieure et les critères cliniques microbiologiques d'échec n'ont pas été précisés). Les patients ont reçu en ouvert 100 mg X2 de fluconazole pendant 25 jours. Le rationnel évoqué par les auteurs de l'utilisation de cet antifongique chez des patients est le constat de l'amélioration importante d'un patient traité pour une méningoradiculite réfractaire de Lyme après un traitement par ceftriaxone et par doxycycline. Les auteurs notent qu'un effet *in vitro*

du fluconazole contre *Borrelia* n'a pas été constaté. L'effet constaté, selon les auteurs, pourrait être en lien avec une inhibition du cytochrome P450 qui serait néfaste pour la bactérie.

Positionnement FFMVT

du fluconazole contre *Borrelia* n'a pas été constaté. Cet effet in vitro a été publié par la suite (Feng). L'effet constaté, selon les auteurs, pourrait être en lien avec une inhibition du cytochrome P450 qui serait néfaste pour la bactérie.

Cette série de cas pose le souci de l'absence de données sur les échecs, les traitements antérieurs, la durée d'évolution (l'efficacité peut être due à l'évolution naturelle qui, nous avons vu, peut être favorable, même à distance du traitement initial) et l'absence de substrat de physiopathologie. Cependant, l'efficacité exceptionnelle étonnante relatée par les auteurs mériterait d'être documentée par des données de physiopathologie, et d'autres données cliniques notamment dans des études contrôlées (528).

Synthèse des données de la littérature

Les données de littérature concernant le traitement antibiotique du SPPT se basent sur 5 essais randomisés qui ne montrent pas d'efficacité supérieure des traitements antibiotiques comparés au placebo dans cette indication. Ces résultats s'opposent aux conclusions des auteurs de cohortes non comparatives, plus divisées concernant l'efficacité potentielle de traitements prolongés. Ces études de cohortes ne présentent pas de groupe contrôle et le critère de jugement est souvent l'amélioration du patient jugé par lui-même sans utilisation de scores ou d'échelles, ce qui est particulièrement délicat pour ces syndromes pour lesquels la symptomatologie est essentiellement subjective. L'effet placebo est très important comme le montrent les essais randomisés.

Concernant la part de patients ayant un SPPT n'ayant jamais eu de borréliose de Lyme, séropositif pour la borréliose de Lyme et n'ayant jamais été traités, les données de la littérature ne permettent pas de déterminer s'il existe un intérêt à une antibiothérapie d'épreuve. Cependant, la place d'un traitement antibiotique d'épreuve de moins de 4 semaines en monothérapie a été évoquée dans de nombreuses recommandations nationales. Le bénéfice risque en cas de traitement devra être expliqué au patient.

Les données concernant la prise en charge non antibiotique de ces patients sont insuffisantes, des travaux doivent être menés sur l'intérêt de certaines formes de thérapies dont l'efficacité a été démontrée dans d'autres pathologies. Des études contrôlées devraient être réalisées afin de tester l'efficacité de programmes d'exercices aérobies, des psychothérapies cognitivo-comportementales, des programmes de réhabilitations cognitives ou d'autres traitements adjuvants.

L'analyse des données de la littérature est rendue difficile par l'hétérogénéité des critères d'inclusion, des critères de jugement et de leur interprétation. Notamment, les auteurs incluent sous un même vocable des patients aux profils très différents. Ces différents éléments nuisent à la validité des données présentées. Ils peuvent être à l'origine d'une augmentation du risque de premier comme de deuxième espèce. La controverse est probablement entretenue par le fait que les praticiens ne parlent pas des mêmes patients.

Il pourrait être intéressant de réfléchir à la réalisation de recommandations de bonnes pratiques des essais cliniques (choix et définition de critères d'inclusion de définition de différents stades de la maladie, des critères à utiliser pour mesurer l'efficacité des traitements) comme cela a déjà été fait pour des maladies dont la symptomatologie est subjective ou multi-organique.

L'implication d'autres maladies vectorielles à tique dans ces syndromes devrait faire l'objet d'études complémentaires (voir le chapitre diagnostic différentiel). De même pour l''efficacité des anti-infectieux qui pourrait faire l'objet d'études complémentaires.

Tableau 34. Recommandations nationales et internationales dans la prise en charge du PTLDS/SPPT

Recommandation	Traitement proposé	Niveaux de preuve
ANAES/SPILF France 2006 (1)	Non traité	Na
Infectious Diseases Society of America (IDSA) Etats-Unis 2006 (87)	Absence d'argument pour un traitement antibiotique. Proposition d'un traitement symptomatique (non précisé)	A
European concerted action on Lyme borreliosis (EUCALB) 2011 (88)	Absence d'argument pour un traitement antibiotique. Proposition d'un traitement symptomatique (non précisé)	Na
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016 Belgique (171)	Le traitement est ciblé sur les symptômes afin de diminuer leur impact sur la vie de tous les jours (prise en charge de la douleur, des symptômes cognitifs, de la fatigue) par des interventions multiples comportementales (hygiène de vie, low-impact exercise,...) Absence d'indication d'antibiothérapie	Na
Haut conseil de la santé, 2013 associé au Richtlijnconsortium Nederland Pays-Bas (185, 186)	Le traitement des plaintes résiduelles doit être très sérieusement prise en charge avec une prise intégrée et adaptée symptomatique (médicamenteuses, physiothérapie) Et éventuellement thérapie cognitive comportementale	NA
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Allemagne 2017 (31)	Non traité	Na

Tableau 34. Recommandations nationales et internationales dans la prise en charge du PTLDS/SPPT

Recommandation	Traitement proposé	Niveaux de preuve
Deutsche Borréliose-Gesselschaft 2010 (170)	Non traité	Na
European Lyme neuroborreliosis (EFNS) 2010 (166)	Absence d'argument pour un traitement antibiotique	A
British Infection Association *GB* 2011 (89)	Absence d'argument pour un traitement antibiotique notamment prolongé exploration et traitement des symptômes comme dans la population générale	Na
Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) France 2014 (169)	Les recommandations tentent d'apporter une définition à une forme de post lyme sans apporter de possibilité thérapeutique	Na
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) Etats-Unis 2014 (90)	Le re traitement par antibiotiques doit être évoqué chez tout patient avec des symptômes persistant de borréliose de Lyme Le choix du traitement dépend des traitements antérieurs. Si le patient avait répondu, le même traitement doit être privilégié. En cas d'absence de réponse antérieure ou de faible réponse, une combinaison de traitement est proposée. Celui-ci doit différent du traitement initial. Traitement de 4 à 6 semaines	Recommandation forte Très faible évidence scientifique
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (108)	Absence donnée pour un traitement antibiotique notamment prolongée. En l'absence de données, le traitement doit approcher à celui de la fibromyalgie avec notamment une prise en charge « ExPRESS » : exercice, prise en charge des comorbidités Psychiatriques, objectifs Réalistes et activité Régulière, Éducation, amélioration du Sommeil, et gestion du Stress	

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

Auteurs années	Critères d'inclusions	Intervention	Population		Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations	Commentaires
			intervention	placébo			
Essais prospectifs randomisés contre placébo							
Berende *et al.,* 2016 Niveau 1 (étude PLEASE) (452, 513)	Symptômes persistants (arthromyalgies, trouble neurologique fatigue) > 4 mois ET ATCD EM ou un épisode de Lyme confirmé en PCR ou culture ou une sérologie (avec immuno dot +) ET Absence comorbidité expliquant les symptômes	Randomisé en 3 groupes stratifiés sur l'âge, le sexe, la durée des symptômes le RAND 36 et SF 36 14 j de ceftriaxone 2 G IV pour tous les patients PUIS Groupe 1 : Doxycycline 200 mg/j Groupe 2 ; clarithromycine 500mgX2/J et hydroxychloroquine 200mg X2/j Groupe 3 : placébo Durée pour l'ensemble des deux traitements 14 semaines	86 (65 PP)	ATB D 92 (76 PPC) ATB C 96 (23 PP)	CPJ : Mesure de la composante physique qualité de vie par le rand SF36 (composante physique) en fin de traitement 12, 24 et 38 semaines après la fin de traitement en IT CSJ : qualité de vie (rand SF 36 la fatigue cotée par fatigue severity score	CPJ: Pas de différence significative en tt la composante physique SF 36 ne diffère pas entre les 3 groupes (groupe P : 34,8 ; groupe ATB C 35,8 ATB D 35 p=0,69 pas de différence en PP pas de différence significative concernant les autres composantes SF 36 ou le score de sévérité.	Pas d'effet ATB
Sjöwall *et al.,* 2012 (514) Niveau 2	Patients aux atcd de neuroboréliose selon EUCLAB avec des symptômes subjectifs >6 mois, tous les patients avaient bénéficié antérieurement d'un traitement de 3	. Durant l'étude 3 semaines de traitements par doxycycline 100mg X 2 ou par placébo puis 6 semaines de wash out avant de bénéfice d'un cross over.	15	Na	CPJ : amélioration des symptômes neurologiques de composantes physiques et mentale SF 36 en fin de traitement CSJ : modification dans les réponses cytokiniques	Amélioration de la composante physique du SF36 chez 7 traités contre 4 dans le groupe placébo. La composante mentale s'est amélioré dans7 patients du groupe traité contre 8 du groupe placébo. Pas de différence significative	Pas de différence entre le traitement atb et le placébo

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

	semaines doxycycline ou d'au moins 3 semaines de ceftriaxone					concernant les symptômes neurologiques pas de différences significatives des deux groupes sur la sécrétion Interleukine stimulée par des protéines de surface selon le groupe	
Fallon *et al.,* 2008 Etats-Unis (512) Niveau2	ATCD EM ou de borréliose de Lyme critères CDC Et sérologie ÉLISA + ou équivoque confirmée par WB + (critères CDC) Et un traitement antérieur ceftriaxone 3 semaines 4 mois au moins avant l'inclusion Et Plaintes neurocognitives/troubles de la mémoire sur le test de Weschler Et Absence d'autre cause de troubles neuropsychiques	Essai prospectif randomisé en double aveugle contre placébo ceftriaxone 2 g/J IV ou de placébo (2/1 en faveur du groupe traité) 10 semaines et comparé à un groupe contrôlé sain	23	14 + 18 contrôles sains	CPJ : index cognitif à partir de l'ensemble de tests neurocognitifs (plus de 10 tests validés sur l'ensemble de composantes —) SF 36 scores CP et CM FFS 11 score global symptômes scl 90 Analyse 12 et 24 semaines CSJ : suivi 48 semaines	Améliorations des performances cognitives indice cognitif (à 12 semaines non retrouvé à 24) dans le groupe traité (P=0,05) non significatif dans le groupe placébo (p=0,51) Absence de différence CP ou CM SF 36, l'évaluation limite concernant le nombre articulations douloureuses, fatigue douleur, et symptômes psychiatriques	Placébo de faible qualité sérum salé (transparent) ceftriaxone (couleur jaune) 3368 patients screenés initialement
Krupp *et al.,* 2003 (511)	Symptomatologie de fatigue sévère historique d'EM ou de	Essai randomisés 2 groupes analyse en PP Un groupe traité 1mois	28	24	CPJ : cliniques amélioration d'au moins 0,7 point du score en11 points	Amélioration du critère fatigue dans le groupe traitement 68 % vs 8 % IC 3,5 IC 95 % 1,5 à	en fonction de la gestion des données

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

Niveau 2	Lyme selon CDC Et Serologie + en Élisa et WB Et traité au moins une fois dans les 6 mois par un schéma ATB validé Randomisé en deux	ceftriaxone 2 g et un groupe placébo			de fatigue et une amélioration de 25 % de la vitesse au aa test CPJ paraclinique avec mesure LCS OspA (antigène) (3 critères jugés comme « coprimaires »	8,03 p<0,001 Pas de différence sur les tests cognitifs (8 vs 9 % d'amélioration de la vitesse de traitement p=0,99 Pas de différence concernant la clairance intrathécale OspA (100 % dans le groupe traité contre 75 % p=1	manquantes la significativité devient limite Perte d'efficacité à 6 mois Probable perte d'aveugle (69 % du groupe ceftriaxone contre 32 % seulement du placébo p=0,04 prennent le traitement assigné
Klempner *et al*., 2001 (451) Niveau 2	symptômes chroniques gênant la vie quotidienne (fatigue, plaintes neurocognitives douleurs) inférieur 6 mois après les symptômes initiaux > 6 mois séropositif en WP en IGG et atcd de maladie lyme neurologique, cardiologique rhumatologique) pas plus e 6à jours d'une ATB parentérale	Randomisé en aveugle par groupe en deux groupes intervention et placébo en double aveugle analysé en ITT Le groupe intervention : 30 j ceftriaxone 2 g/j'suivis de 60 jours de doxycycline 100mg X2 comparée au double placébo	26	25	CPJ modification de la qualité de vie mesurée par le SF 36 CSJ les différentes composantes du sf36 Le score modifié fibromyalgie impact questionnaire Recherche des implications B B par PCR, culture à différents points dans le sang et le LCS Recherche implication en chronique anaplasmose, babésiose, TBE ehrlichiose Ensemble mesuré à J0 30	CPJ SF 36 s'améliore chez 40 % contre 36 % du groupe placébo et 32 contre 34 % s'aggrave p=0,90 et cela quelque soit le groupe SN SP CPJ FIQ 14 % du groupe ATB contre 19 % du groupe placébo p =0,48 améliore le score FIQ aucune autre différence sur les différentes composantes du SF36	Arret prématuré de l'étude, car à l'analyse intermédiaire les chances d'aboutir à l'efficacité du traitement étaient inférieures à 5 %

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

					90 et 180 J en ITT Patients classés selon les résultats des scores comme améliorés, inchangés ou aggravés part apport à l'état basal		
Klempner *et al.,* 2001 (451) Niveau 2	symptômes chroniques inférieur 6 mois après les symptômes initiaux > 6 mois patients séronégatifs avec un antécédent EM	Randomisé en aveugle par groupe en deux groupes intervention et placébo en double aveugle analysé en ITT Le groupe intervention : 30 j ceftriaxone 2 g/j'suivis de 60 jours de doxycycline 100mg X2 comparée au double placébo	39 SN	39 SN	CPJ modification de la qualité de vie mesurée par le SF 36 CSJ les différentes composantes du sf36 Le score modifié fibromyalgie impact questionnaire Ensemble mesuré à J0 30 90 et 180 J EN ITT	CPJ SF 36 s'améliore chez 40 % contre 36 % du groupe placébo et 32 contre 34 % s'aggrave p=0,90 et celaquelque soit le groupe SN SP CPJ FIQ 14 % du groupe ATB contre 19 % du groupe placébo p =0,48 améliore le score FIQ aucune autre différence sur les différentes composantes du SF36	Arret prématuré de l'étude, car à l 'analyse intermédiaire les chances d'aboutir à l'efficacité du traitement étaient inférieur 5 %
Essais non comparatifs							
Steere *et al.,* 1994 (182) Niveau 4	788 Ensembles des patients adressés de 1987 à 1991 au Lyme Disease Clinic At New England Medical Center parmi ces patients 180 avaient une borréliose de Lyme selon CDC	22/72 patients avec SPPT post Lyme ont été retraités 14 jours 2g ceftriaxone IV	22 patients	NA	Amélioration des symptômes décrits par le praticien	1/22 amélioré dans le groupe SPPT	critères de réponses n'étant pas bien décrits

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

	156 avait un atcd de borréliose de Lyme dont 72 avec un SPPT 251 avait un diagnostic de fibromyalgie, de troubles cognitifs non étiqueté ou de fatigue chronique 42 patients FM ou fatigue chronique (22 retraités) 8 avec des arthrites chroniques. Une parte de ceux-ci ont été retraités.						
Clarissou *et al.,* 2009 (518) Niveau 2	19 992 002 >18 ans Syndrome polyorganoique post piqûre de tique (TAPOS) >6 mois (voir essais klempner) Et EM ou séropositif avec des symptômes d'une forme primaire ou secondaire de ML Et au moins un traitement selon les recommandations sans traitement prolongé	Cohorte prospective non contrôlée ATB oral laissé au choix du praticien 3 mois et éventuellement six mois si l'amélioration était jugée insuffisante à 3 mois Traitement laissé au choix du praticien	100	NA	Intensité des symptômes sur 9 classes de symptômes selon l'organe touché (méthode de mesures non explicitées) à	Le traitement : amoxicilline (39%), ceftriaxone (31%), doxycycline (27%), clarithromycine (4%), and more rarely penicillin G (1%) or tinidazole (2%) 67 % patients SPPT très probables, 96 % patients évalués à M3 et 68 % à M6 L'intensité des symptômes diminue pour tous les organes lors du suivi (pas de comparaison statistique) 82 % des patients ont des symptômes dans + de 4	dans les critères de jugement non explicité 96 % patients évalués M3 68 % à M6

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

						organes M0 vs 39 % M3 et 31 % M6	
Donta *et al.*, 2003 (487)	2 symptômes majeurs sur 3 : fatigue, plainte neurologique, plantes neuromusculaires persistantes depuis plus de 3 mois Absence de critères de piqûres ou microbiologiques Diagnostics différentiels recherchés (critères non précisés)	Cohorte rétrospective hydroxychloroquine, 200 mg X2, clarithromycine 500 mg X2, azithromycine 250–500 mg/J, ou érythromycine 500 mg X3 traitement jusque deux mois après amélioration ou résolution des symptômes arrêt en cas d'absence d'amélioration au-delà 3 mois	235	NA	Amélioration jugée par le patient. Guérison défini comme l'absence de symptômes depuis un an sans traitement. L'amélioration par une diminution des symptômes 75%	26% patients séropositifs pour la MI en immunobloit 29% avaient le souvenir d'une piqûre de tique à 2mois 1/3 de s patient avait une amélioration des symptômes à 3 mois, plus de 90% 11 patients « guéris » après une durée de traitement indéterminé 120 patients traités ou guéris ont nécessité un retraitement	Étude non analysable du fait de ces trop nombreux biais
Donta *et al.,* 1997 (488)	2 symptômes majeurs sur 3 : fatigue, plainte neurologique, plantes neuromusculaires persistantes depuis plus de 3 mois Absence de critères de	Cohorte rétrospective traitement par tétracycline hydrochloride (500 X3/J) traitement jusque deux mois après amélioration ou résolution des symptômes arrêt en	277	NA	Amélioration jugée par le patient. Guérison définie comme l'absence de symptômes depuis un an sans traitement. L'amélioration par une diminution des symptômes	29% patients séropositifs pour la MI en immunobloit 29% avaient le souvenir d'une piqûre de tique à 2mois 1/3 des patients avait une amélioration des symptômes	Étude non analysable du fait de ces trop nombreux biais Les résultats concernant le WB ne sont pas

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

	piqûres ou microbiologiques	cas d'absence d'amélioration au-delà 3 mois			de 75% ou plus chez	à 3 mois, 61% Parmi les 174 améliorés ou guéris, 98 a eu une deuxième ligne de traitement	décrits, car des critères non validés
Ongric *et al.,* 2006 Niveau 2 (521)	patients avec deux céphalées des troubles de la concentration, trouble de la mémoire anxiété ou trouble du sommeil sans atteinte objective du système nerveux centrel avec un antécédent d'érythème migrant ou une sérologie positive pour la ML IF Symtome de plus de six mois	Cohorte prospective étude Serologie sang LCS en IF culture sang LCS et si EM ou ACA peau Traitement groupe 1 : 4 semaines doxycycline 200 mg (n=23) groupe 2 : Ceftriaxone 2 g/j 2 semaines puis doxycycline (n=23)	46	NA	Evgaluation des symptômes par le patient sur eva à 10 Suivi clinique et sérologique 12 mois	59,1% des patients traités antérieurement 87% des patients séropositifs pour la borréliose de Lyme deux patients avec une synthèse intrathécale et un patient avec culture LCS + intrathécale. 2 cultures de peau amélioration de l'intensité des symptômes chez environ 70% des patients, mais résultats non montré et pas pas de différence significative sur aucun symptôme entre avant et âpre le traitement quel que soit le groupe.	Conclusion non en rapport avec les constats de l'étude amélioration des patients, mais en réalité passée différence significative avant âpre en termes de fréquence (seuls résultats disponibles dans l'étude)
Aucott *et al.,* 2012 (522). Niveau 4	Ensemble des patients adressés à un médecin spécialiste en maladies infectieuses Pour borréliose de Lyme avec de symptômes supérieurs 12 mois entre 2002 et 2007	Cohorte rétrospective Patients séparés en plusieurs catégories, 1 : patient souffrant d'une ML (def CDC) symptômes objectifs 2 : Patient souffrant d'un diagnostic alternatif 3 : patient avec symptômes tels que	235 13 patients du groupe 3	NA	Évaluation rétrospective des traitements pour la borréliose de Lyme du groupe 3 Évaluation subjective du patient	10/13 (77%) traité par doxycycline entre 3 et 12 semaines 2 patients traités par amoxicilline 4 semaines dont avec un traitement complété ceftriaxone 3 semaines 1 patient au traitement au devenir non connu	

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

		fatigues, douleurs et troubles cognitifs séropositifs pour Lyme (critères CDC) sans atteinte objective de borréliose de Lyme et sans antécédents de traitement 4/patient présentant un syndrome post Lyme avec les mêmes plaintes, mais après une ML avérée et traité selon les normes de IDSA 5/patient avec des symptômes non spécifiques				Amélioration chez 77% des 13 patients rechute 44% d'entre eux	
Horowitz *et al.,* 2016 Niveau 4 (519).	Patients avec un ATCD d'EM constaté médicalement ou un sérologie positive en ÉLISA, en C6 ÉLISA, en Western blot (critère non conventionnel) ou PCR (non précisées) Exclus : les patients mineurs, allergiques à la dapsone ou avec une anémie profonde	Selon les confections, la réponse et la tolérance des traitements antérieurs, leur tolérance une combinaison de traitement associant selon les patients des traitements suivants ont été proposés (au moins trois traitements) : minocycline ou doxycycline rifampicine, malarone, arthemisine, hydroxychloroquine, agents sur le biofilm : serrapeptase et des CG3	100	NA	Évaluation : Les patients cotaient leurs symptômes de 0 indiquant "aucun" à 4 indiquant "sévère" pour les symptômes suivant : fatigue, douleurs articulaires et/ou musculaires, sommeil, troubles cognitifs.	Amélioration de l'ensemble des symptômes de 1,01 à 1,23 selon les symptômes tous statistiquement significatif (p de 0,026 à <0,001) Les auteurs ont noté une Efficacité notoire chez les patients séropositifs pour babesia Notamment des sueurs t (55)=4.078, p<0.0001 Effets secondaires non rapportés en détail ; notion anémie macrocytaire ayant nécessité acide folique et	Confusion entre daptomycine et dapsone, après vérification il s'agit bien de la dapsone Le manque de clarté sur les médicaments associée ou non le manque de clarté sur la durée du traitement et la présence de nombreux

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

		orales Durée de traitement non connue, au minimum 1 mois maximum 4 mois Ainsi que de la daspone de 25 à 100 mg				décroissance de dose (n=non précisé)	traitement non validé simultanément rendent difficile l'interprétation des résultats de l'efficacité de la dapsone
Prise en charge non antibiotique							
Weissenbacher *et al.*, 2005 (523) Niveau 4	NL prouvée (critères non définis) Traitement antérieur ceftriaxone 2g pendant 14J Et Douleurs résiduelles neuropathiques >5 mois	Essai pilote sur l'efficacité de la gabapentine débutée 300mg et augmentée jusqu'à la dose maximale efficace sur 4 à 12 semaines	10	Na	EVA douleur (à-100) McGill pain questionnaire (pain rating index, present pain intensity) (0-4) avant âpre traitement Réponse mesurée selon les recommandations de la mesure d'efficacité analgésique	Dose moyenne gabapentine de 500 à 1200. Effet ressenti par 90 % (n=9) des patients 40 % (n=4) diminution de la douleur >50 % EVA moyenne diminue de 64 à 35 pts Effet positif sur la qualité du sommeil, l'humeur la sensation santé 50 % des cas (n=5)	7 patients avec des effets secondaires tous mineurs (dysesthésie spontanément résolutive et céphalée pas d'arrêter le traitement
D'adamo *et al.*, 2015 (524) Niveau 4	>18+ ans diagnostic antérieur de borréliose de Lyme Symptômes inexpliqués > 3 mois pas de CI à la pratique sports pas de modification des TT y compris non conventionnel pendant l'étude	Essai pilote prospectif non contrôlé l'efficacité d'un programme d'exercice aérobie X3 par semaines 4 semaines	8	Na	Chaque symptôme « habituel du patient a été évalué 1, 2, 3, 4 semaines de traitement par une échelle semi-quantitative (de pas de symptôme à maximum,) et de jamais à permanent Échèle de qualité de vie SF 36, vitalité, CDC HRQOL-4 Capacité physique	Augmentation du travail aérobie de façon significative lors d'étude Amélioration de la qualité de vie sans atteinte le seuil de significativité (SF 36 de 28,2, à33, 6) Amélioration des douleurs sans atteindre le seuil d'efficacité	Les résultats même s'ils ne sont pas statistiquement significatifs sont importants au regard du petit effectif

Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT

Lantos *et al.,* 2015 (527) Niveau 4	Na	Recherche des traitements non conventionnels utilisés dans le traitement de Lyme via Google, via les témoignages de patients notamment sur les forums et recherche systématique dans la littérature médicale d'éventuels essais à leur sujet	Na	Na	Na	40 thérapeutiques non autour de 5 "axes thérapeutiques", les thérapeutiques par l'oxygène, celle par l'énergie et l'irradiation, celle via la chélation, les compléments nutritionnels et les traitements.	Absence d'études scientifique pour la plupart des traitements proposés et une étude cholecystéramine (25 patients) sur les souris dans le cadre des caissons hyperbares.
Schardt *et al.,* 2004 (528) Niveau 4	Patient avec un neurolyme diagnostiqué University of Würzburg (critères non précisés) Tous antérieurement traités (protocole de traitement non précisé)	Fluconazole 100mg X2 par Jours pendant 25 jours	11	NA	Suivi des symptômes et sérologies ÉLISA et WB (pas de durée de suivi)	8/11 sont "sans symptômes" à la fin du traitement et à un an 3 patient ont une amélioration, mais sans résolution des symptômes. Pas de disparition dIGG en fin de TT, disparition IGm chez trois patients	

► Avis et recommandations du groupe de travail

«Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT)

En l'absence de consensus du groupe de travail sur le choix du terme symptomatologie ou syndrome, le groupe de travail propose de garder les deux termes et d'utiliser l'abréviation SPPT pour alléger la lecture dans la suite du document.

Le groupe de travail est néanmoins en accord sur le fait que ces patients doivent pouvoir bénéficier d'un bilan étiologique et d'une prise en charge adaptée à leurs symptômes, comme précisé dans les recommandations ci-dessous.

Certaines personnes ayant été potentiellement exposées aux tiques présentent des signes cliniques polymorphes, persistants, généralement diffus, non expliqués, pouvant être invalidants. Il peut s'agir de patients ayant été antérieurement traités pour une borréliose de Lyme ou de patients n'ayant jamais reçu de traitement pour une borréliose de Lyme.

Ces patients doivent pouvoir bénéficier d'un bilan étiologique et d'une prise en charge adaptée à leurs symptômes, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis de la borréliose de Lyme.

Il est rappelé qu'il n'existe pas à ce jour de test sérologique validé qui permette de faire la différence entre une cicatrice sérologique d'une infection passée et une infection active, que ce soit en France ou à l'étranger.

Il est rappelé également qu'en cas de découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive sans signe clinique évocateur d'une infection à *Borrelia burgdorferi sensu lato,* d'une autre MVT ni d'un SPPT, il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations ni de traiter le patient.

Le praticien de premier recours peut ainsi être confronté à des patients ayant des symptômes polymorphes persistants non expliqués, avec une sérologie de Lyme positive ou négative à l'ELISA. Afin d'aider le praticien dans la prise en charge de ces patients, il est proposé une nouvelle organisation de soins avec la création de centres spécialisés MVT, en accord avec l'axe stratégique 3 du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques (cf. plus bas). Le praticien se mettra en relation avec un centre spécialisé MVT pour définir ensemble le meilleur parcours (éventuelles consultations, hospitalisations de jour ou hospitalisations conventionnelles, etc.) et la meilleure prise en charge à offrir au patient, incluant un bilan paraclinique (notamment réalisation du Western blot si nécessaire), la recherche de diagnostics différentiels et le traitement.

Le praticien pourra consulter le centre spécialisé MVT pour tout sujet relatif aux maladies vectorielles à tiques.

Définition et signes cliniques

Il est proposé la notion de symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) qui est définie par :

- une piqûre de tique possible, avec ou sans antécédent d'érythème migrant ;

- la triade clinique associant plusieurs fois par semaine, depuis plus de 6 mois :
  - un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées),
  - à une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques,
  - et à des plaintes cognitives (troubles de la concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation) ;

Cette triade peut être associée à des signes fonctionnels polyorganiques (Cf. Synthèse des données de la litétrature : cas rapportés dans la littérature).

La présence de fièvre et un syndrome inflammatoire biologique élevé sont peu évocateurs d'un SPPT et doivent faire rechercher les autres maladies infectieuses, dont les autres MVT, et les autres diagnostics différentiels.

Les symptômes seront dans la mesure du possible objectivés par des tests validés.

Bilan étiologique

Le bilan devra être orienté selon les symptômes, les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique ainsi que les examens déjà réalisés, afin de ne pas répéter inutilement des explorations retardant la prise en charge du patient.

Bilan étiologique infectieux devant un SPPT guidé selon l'interrogatoire minutieux et l'examen clinique complet

- Bilan en premier recours/ville :
  - éliminer un diagnostic de maladie inflammatoire chronique : bilan biologique de base (NFS, bilan hépatique, CRP, ionogramme sanguin, créatinine, glycémie à jeun, CPK, ferritine, TSH, bandelettes urinaires) ;
  - éliminer une autre maladie infectieuse : sérologies VIH, syphilis, HVC, HVB, EBV, CMV.
- Bilan en deuxième recours en centre spécialisé : évoquer babésiose, fièvre Q, bartonellose, brucellose, rickettsiose, ehrlichiose, infection par Parvovirus B19 et maladie de Whipple.

Devant des signes cliniques subjectifs chez un patient ayant un antécédent de borréliose de Lyme traitée selon les présentes recommandations, il convient d'éliminer une réinfection à *Borrelia burgdorferi sensu lato* (exposition, clinique, sérologie, PCR si utile), de rechercher des séquelles de borréliose de Lyme, et de rechercher d'autres infections transmises par les tiques.

Bilan étiologique des diagnostics différentiels non infectieux selon l'interrogatoire et l'examen clinique complet

Les examens proposés n'ont pas à être tous réalisés. Il s'agit d'une liste de propositions d'examens à adapter au contexte clinique du patient.

Les principaux diagnostics différentiels non infectieux sont de plusieurs ordres.

Endocriniens

En première intention : mesure de la TSH (dysthyroïdie), glycémie à jeun, mesure de la cortisolurie des 24 heures, cortisol à 8 heures.

Des tests endocriniens dynamiques pourront également être proposés selon les premiers résultats en consultations spécialisées.

Métaboliques

En première intention : NFS, CRP, fonction rénale, bilan hépatique, recherche de carence martiale, bilan phosphocalcique, dosages vitaminiques.

D'autres dosages vitaminiques pourront être proposés, notamment lors de consultations en neurologie en cas de signes de neuropathie. Selon les résultats de ce bilan, le patient peut être adressé en médecine interne ou dans la spécialité *ad hoc* pour le diagnostic différentiel.

Néoplasiques

La recherche d'une néoplasie sous-jacente associée ou non à un syndrome paranéoplasique devra être réalisée notamment avec une imagerie thoraco-abdomino-pelvienne selon les constatations de l'examen clinique.

La recherche de néoplasie non solide pourra être discutée, les explorations médullaires en consultation de médecine interne ou d'hématologie selon les résultats initiaux.

Dysimmunitaires

La recherche d'autoanticorps pourra être discutée notamment en cas de syndrome sec, d'arthralgies inflammatoires, de neuropathie, etc.

En première intention : dosage d'anticorps antinucléaires, antigènes nucléaires solubles et électrophorèse protéine plasmatique. L'interprétation du bilan auto-immun nécessitera un avis rhumatologique ou interniste.

La recherche d'autres autoanticorps (ANCA, antineuronaux, antigangliosides, facteurs rhumatoïdes, anti-CCP, etc.) ou autres marqueurs de maladies immuno-inflammatoires (enzyme de conversion, HLA B27, B51) sera prescrite uniquement à l'issue d'une consultation spécialisée (rhumatologie, médecine interne).

Troubles du sommeil

Rechercher les troubles du sommeil, notamment le syndrome d'apnées du sommeil.

Neuro-psychologiques/psychiatriques

Un bilan neuropsychologique et/ou psychiatrique peut être proposé lors d'une consultation spécialisée :

- bilan cognitif ;
- évaluation du risque suicidaire ;
- recherche de diagnostic différentiel ou de comorbidités :
  - troubles dépressifs et troubles anxieux,
  - syndrome d'épuisement professionnel,
  - souffrance au travail ; à la maison etc.,
  - psychotraumatismes, stress post-traumatique (maltraitance, abus physiques, psychologiques, sexuels, actuels ou vie entière),

- addictions, etc.

Il est à noter que ces diagnostics peuvent également être associés au SPPT (comorbidités).

Enfants : bilan pédiatrique minimal recommandé en diagnostic différentiel du SPPT

Les examens proposés n'ont pas à être tous réalisés. Il s'agit d'une liste de propositions d'examens à adapter au contexte clinique du patient :

- NFS, frottis sanguin, VS, CRP ;
- ionogramme sanguin, urée, créatinine ;
- bilan phosphocalcique : calcémie, phosphorémie, 25OHD, PTH ;
- bilan thyroïdien : TSHus, T4 ;
- bilan hépatique complet ;
- bilan musculaire : CPK ; LDH ;
- IgG, A, M et EPP ;
- plombémie/plomburie chez le moins de 2 ans ;
- bandelette urinaire ;
- entretien psychologique spécialisé pour rechercher (liste non exhaustive) :
  - harcèlement (scolaire, cyber-harcèlement, etc.),
  - maltraitance, abus physiques, psychologiques, sexuels,
  - phobie scolaire,
  - addictions,
  - évaluation du risque suicidaire ;
- bilan neuropsychologique ;
- consultation ophtalmologique à la recherche d'une inflammation oculaire (uvéite, rétinite, kératite).

Si orientation clinique chez l'enfant

- Bilan auto-immun, inflammatoire et neurologique selon avis spécialisé.

Prise en charge des patients présentant un SPPT

Une approche globale et intégrée de prise en charge est recommandée, en collaboration avec les référents spécialisés dans l'exploration de la fatigue chronique, les centres antidouleur et les experts de la fibromyalgie.

Cadre de prise en charge : nouvelle organisation des soins pour la prise en charge des patients

Il est proposé une nouvelle organisation des soins pour la prise en charge des patients avec un parcours plus clair répondant aux enjeux prioritaires de réponse à la souffrance, de proximité, de réduction des délais et de lutte contre l'errance médicale :

- créer des centres spécialisés hospitaliers régionaux (au moins 1 par région du fait de l'enjeu de proximité de réponse rapide aux demandes des médecins de premier recours et de lutte contre l'errance) permettant une prise en charge multidisciplinaire et pluriprofessionnelle plus adaptée avec des équipes expérimentées et une prise en charge personnalisée des patients atteints de formes complexes de borréliose de Lyme, mais surtout de SPPT. Ces centres spécialisés contribueraient à mettre en place des recherches multicentriques (Programmes hospitaliers de recherche clinique, etc.) pour améliorer les connaissances sur les symptômes persistants, sur les méthodes diagnostiques, sur les traitements au long cours, le suivi, etc. Cela permettrait également d'améliorer la formation initiale et continue des professionnels et d'inciter les praticiens spécialisés à contribuer à la recherche, à travailler en collaboration étroite avec les praticiens spécialisés et les centres dédiés à la prise en charge de la douleur, de la fibromyalgie, des troubles du sommeil, de la fatigue chronique ;
- créer des partenariats étroits et structurés entre la ville et l'hôpital, avec des partenariats de prise en charge des patients et des partenariats en matière de recherche (recherche fondamentale, translationnelle et clinique) : implication des organismes de recherche et de leurs unités, soutien méthodologique par URC et CIC ;
- prendre en charge des patients dans le cadre des « consultations renforcées » pour les maladies vectorielles à tiques, en ville et à l'hôpital (cf. LFSS 2016) ;
- compte tenu de la lourdeur du bilan, une prise en charge en hôpital de jour (HDJ) ou en hôpital de semaine est recommandée.

Ces centres spécialisés MVT devront avoir un comité de direction composé de médecins du centre, de médecins libéraux partenaires et de représentants d'associations de soutien de malades atteints de MVT. Ce comité de direction définira les objectifs, le projet médical, et rédigera un plan d'action ainsi que l'organisation des activités du centre.

Une proposition de cahier des charges pour les centres spécialisés MVT est présentée en annexe.

Prise en charge thérapeutique

Prise en charge des diagnostics différentiels

Pour la prise en charge de la pathologie identifiée à la suite du bilan clinique et paraclinique, se reporter aux recommandations relatives existantes.

Traitement anti-infectieux adapté selon les résultats

Si le bilan des diagnostics différentiels complet, dont les diagnostics différentiels infectieux, est négatif, un traitement antibiotique d'épreuve pourra être proposé.

- Chez l'adulte, traitement anti-infectieux d'épreuve par doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en 1re intention. Si la doxycycline est contre-indiquée, notamment chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse : azithromycine 1 000 mg en dose de charge puis 500 mg/j pendant 15 jours en 2e intention.

- Chez l'enfant de moins de 8 ans, un avis pédiatrique spécialisé est recommandé.

- Toute antibiothérapie prolongée au-delà de 28 jours devra être documentée* dans le cadre de protocoles de recherche (observationnel, clinique, etc.) définis au sein du centre spécialisé.

* Il est proposé de mettre en place, dans le cadre d'une coopération ville-hôpital avec un centre spécialisé, un registre/observatoire des patients traités par traitement d'épreuve dans le but d'évaluer l'impact de ces traitements et l'évolution des patients sous traitement (nombre de patients concernés, molécules et posologies utilisées, effets secondaires et indésirables, amélioration, échecs, devenir des patients, etc.). Les symptômes seront, dans la mesure du possible, objectivés par des tests validés.

Prise en charge de la souffrance psychique

Il apparaît nécessaire de sortir de la dichotomie entre des pathologies psychiques et organiques. Se poser la question de la place de la souffrance psychique et des comorbidités psychiatriques comme facteur pronostique n'est pas une remise en cause de la réalité de ces symptômes ou nécessairement de leur organicité, mais bien du possible impact psychologique de troubles cliniques chroniques et notamment des douleurs.

Les facteurs psychiques comme facteurs aggravants d'une pathologie somatique chronique et l'intérêt de leur prise en charge concomitante ont été démontrés pour de nombreuses maladies organiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique respiratoire).

La prise en charge psychologique ne doit pas être « la sortie de secours » d'un praticien qui ne sait plus comment soulager son patient.

Un bilan neuropsychologique et/ou psychiatrique peut être proposé lors d'une une consultation spécialisée (cf. Troubles psychiatriques au paragraphe 2.4 Formes disséminées tardives).

Prise en charge de la douleur

Il est recommandé de travailler en collaboration avec des centres antidouleur ou des équipes mobiles antidouleur afin de prendre en charge de façon adaptée et précoce les différents types de douleur, avec une évaluation spécialisée.

Prise en charge sociale

Il est recommandé d'évaluer l'impact familial, social et professionnel.

Dans le cas des enfants, veiller à évaluer l'impact scolaire, ainsi que l'impact social. Toutes les dispositions seront prises pour garantir la continuité de la scolarité en recourant le cas échéant à différents dispositifs en lien avec l'établissement, le médecin scolaire ou l'équipe pédagogique (plan d'accompagnement personnalisé (PAP), projet d'accueil individualisé (PAI), assistance pédagogique à domicile (APAD), programme de réussite éducative (PRE), etc.). Des aides spécialisées comme l'allocation journalière présence parentale (AJPP) peuvent être proposées aux parents.

Penser à demander une prise en charge affection de longue durée (ALD) hors liste et selon le tableau clinique.

Demander une prise en charge sociale si nécessaire (reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH), allocation aux adultes handicapés (AAH)).

5. Effets secondaires des traitements et complications des traitements de la borréliose de Lyme

Ajout de la FFMVT :

La problématique expose à deux risques. Un défaut de diagnostic avec une non utilisation précoce des antibiotiques, et une errance thérapeutique avec une augmentation des atteintes. Et *a contrario,* à une sur-utilisation d'antibiotiques, exposant alors le patient aux effets secon-daires déjà connus des molécules utilisées dans la problématique des MVT.

Les principales études sur le traitement et les effets secondaires de la borréliose de Lyme primaire sont listées dans le tableau 36

Le tableau 37 présente les études sur les effets secondaires des traitements pour neuroborreliose.

Le tableau 38 présente les études sur les effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours

Les tableaux 39, 40, 41 et 42 représentent les effets indésirables contenus dans le résumé des caractéristiques du produit des principaux antibiotiques utilisés.

L'amoxicilline, le céfuroxime et la ceftriaxone exposent principalement à des réactions d'hypersensibilité et à des troubles digestifs, notamment des diarrhées voire des colites pseudomembraneuses. Durant le traitement par amoxicilline, un exanthème du tronc d'origine non allergique peut apparaitre au 8ème jour. Si l'éruption est limitée, le traitement peut être poursuivi. Si apparition d'un prurit, un traitement anti histaminique peut être introduit. On ne connaît pas de risque particulier à l'utilisation de l'amoxicilline et du céfuroxime chez les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse. Il en est de même avec la ceftriaxone.

Le profil d'effets indésirables de la doxycycline comprend notamment des troubles digestifs, des ulcérations oesophagiennes, et une photosensibilité. Il est important d'informer les patients de l'intérêt d'une éviction solaire et sinon de l'utilisation de crème solaire (écran total) pendant toute la durée du traitement. Il faut également bien préciser de prendre le traitement à distance de la prise de produits laitiers.

Selon l'AMM et les RCP, la doxycycline est à éviter chez les enfants âgés de moins de huit ans, car elle exposerait à une coloration des dents et à une hypoplasie de l'émail. Chez les femmes enceintes, en raison du risque de coloration des dents de lait, on préférera si possible un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé. Dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable même au-delà du premier trimestre, le seul risque pour l'enfant étant celui d'une coloration des dents de lait.

Cependant, depuis l'AMM pour la doxycycline, de nombreuses études ont été publiées en faveur d'une bonne tolérance de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans ans (573-582). Un traitement par doxycycline pourrait être discuté au cas par cas avec des pédiatres infectiologues dans certaines circonstances particulières au cours de forme disséminée (contre-indication aux bêta-lactamines).

Les macrolides exposent surtout à des troubles digestifs, des colites pseudomembraneuses, des ototoxicités dose-dépendantes, des troubles du rythme et de la conduction cardiaques, des atteintes hépatiques, ainsi qu'à de nombreuses interactions médicamenteuses. Pendant la grossesse, l'azithromycine semble un choix raisonnable parmi les macrolides, sans danger particulier connu pour l'enfant (529).

La ceftriaxone, semble avoir plus d'effets secondaires que les autres antibiotiques, avec notamment des complications liées à la voie d'abord.

Une aggravation transitoire des symptômes (d'intensité et de durée variable, nommé par certains « réaction de Jarisch-herxheimer ») après introduction du traitement est estimée à environ 15 % (5-25%) dans les études. L'apparition de fièvre est plus rare de l'ordre de 2%. C'est une réaction bénigne, ne justifiant pas l'arrêt de l'antibiothérapie et dont le traitement est symptomatique.

Une revue de la littérature sur le traitement de l'atteinte neurologique de borréliose de Lyme a été réalisée en 2015, et mettait également en évidence des effets secondaires plus fréquents chez les patients traités par céphalosporines par rapport aux traitements par pénicilline (tableau 37).

Le risque de colite à *Clostridium difficile* (CD) est également non négligeable sous céphalosporine. Dans une étude prospective sur la colonisation intestinale, la recherche de CD était positive dans 25% des cas (3/12 patients) après une seule dose prophylactique de ceftriaxone 2g avant chirurgie (530).

Une étude plus récente, étudiant l'intérêt de la cholesteramine en prévention de la colite à CD, a mis en évidence 6,5% (3/46 patients) cas de colite à CD chez des patients traités par ceftriaxone plus de 10 semaines pour une borréliose de Lyme (531). La plupart des cas publiés d'infection à CD dans la borréliose de Lyme sont survenues sous C3G (tableau 36). (532)

Les traitements prolongés (>30 jours) notamment pour traiter des symptômes persistants post borréliose de Lyme, exposent à un risque non négligeable d'effets indésirables (tableau 38). Ces effets secondaires sont notamment associés à l'utilisation d'une voie veineuse centrale ou PICC line, que cela soit pendant la pose ou à une infection durant l'utilisation du cathéter.

Ajout de la FFMVT

Ces effets secondaires graves en majorité associés à l'utilisation d'une voie veineuse centrale ou PICC line sont exceptionnels depuis plusieurs décennies.

La prescription d'une antibiothérapie prolongée peut également exposer à des risques menaçant le pronostic vital. Récemment, a été reporté sur le site du CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 5 patients avec des infections sévères secondaires au traitement d'une borréliose de Lyme chronique. Quatre sur les 5 infections étaient liées à une infection de cathéter de longue durée (voie veineuse centrale ou PICC line) : Un décès secondaire à un choc septique sur bactériémie liée au cathéter, un choc septique à Acinetobacter spp., une spondylodiscite secondaire à une infection de cathéter à Pseudomonas aeruginosa, une colite à C.difficile sous traitement prolongé par ceftriaxone et bactrim, une infection à Staphylococcus aureus compliquée d'une spondylodiscite et d'un abcès épidural ayant nécessité un drainage chirurgicale (533).

Quelques cas d'effets secondaires sévères ont également été publiés dans la littérature. Un cas de décès, lié à une complication de cathéter, a été rapporté, chez une patiente de 30 ans, à la suite d'une infection de son cathéter à Candida parapsilosis (534). Un autre patient décédé d'une colite pseudomembraneuse secondaire à une infection à Clostridium difficile après une antibiothérapie prolongée (cefuroxime et telithromycine pendant 4 mois) pour une borréliose de Lyme chronique (532), ainsi qu'une anémie hémolytique avec atteinte rénale induite par la ceftriaxone (535). Des complications biliaires, nécessitant une cholécystectomie ont également été décrites après traitement par ceftriaxone (536).

Ajout de la FFMVT

Ces rares effets secondaires doivent être mis en balance avec le bénéfice de l'antibiothérapie sur le pronostic vital et la qualité de vie.

Une antibiothérapie prolongée, expose également au risque d'émergence de bactéries multi résistantes. En 2014, dans les CHUs français, environ 10% des souches de Escherichia coli responsables d'infections sont résistantes aux C3G. L'incidence des infections à E. coli résistants aux C3G augmente. Elle était de 0,55 pour 1000 Jours d'hospitalisation en 2014 soit + 200% par rapport à 2008 (537).

L'impact écologique des céphalosporines injectables (surtout la ceftriaxone) sur la flore commensale digestive est important. En 2015, l'ANSM a publié un rapport qui classe les C3G parmi les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes. La prise antérieure de C3G est un facteur de risque majeur de résistance aux C3G chez les entérobactéries (538).

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Auteur année	Critères d'inclusions Type d'étude	Antibiotiques utilisés	Nombre de sujets	Effets secondaires (ES) Sévère (allergie, infection à Clostridium difficile, sortie d'étude ou modification du traitement, ES décrit comme sévère par l'investigateur)	Autres effets secondaires
Strle *et al*., 1992 (144) (Slovénie)	Etude prospective monocentrique, randomisée, ouverte	Doxycycline 100 mg x2/j 14 jours Phenoxymethylpenicilline 1MUI x3/j 14 jours Azithromycine 250 mgx2/J pendant 2 jours puis 250 mg/j 8 jours	23 23 22 TOTAL : 68	Photosensibilité : 1 patient (doxy)	Réaction Jarish-herxheimer peu sévère (augmentation des symptômes locaux et/ou des signes généraux) : 15 patients (7 doxy, 4 penicilline, 6 azithro) Réaction Jarish-herxheimer severe (temp >38°c, frissons) : 2 patients (1 peni, 1 azithro) Troubles digestifs modérés : 4 patients (doxy), 2 patients (Azithro), 1 patient (peni) Elévation enzymes hépatiques : 3 patients (peni), 4 patients (doxy), 4 patients (azithro)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Strle *et al*., 1993 (101) (Slovénie)	Étude monocentrique, prospective, randomisée.	- Doxycycline 100 mg X 2 14 jours - Azithromycine 500 mg X2 le premier jour puis 500 mg/ j pendant 4 jours.	52 55 TOTAL : 107		Réaction Jarish-herxheimer peu sévère (cutanée ou symptômes systémiques) 7 patients (azithro) 6 patients (doxy) Réaction Jarish-herxheimer severe (temp >38°c, frissons) : 5 patients (2 azithro, 3 doxy) Atteinte gastro intestinale modérée : 15 patients (28,8%) doxy vs 8 patients (14,5%) azithro. Elévation enzymes hépatiques : 2 (azithro), 3 (doxy) Photosensibilité : 6 patients (doxy) : Aucun arrêt de l'ATB pour effets secondaires
Weber *et al*., 1993 (145) (Allemagne)	Etude prospective randomisée, ouverte multicentrique	- Azithromycine 500 mg/ jour 10 jours - Péni V 1 MUI 3x/ jour 10 jours.	32 33 TOTAL : 65	1 patient arrêt de traitement pour nausée/vomissement sous azithromycine	Effets indésirable (p<0,05) Azithro : 12 (36%) = diarrhée (4), nausée (4), vomissement (1) douleur abdo (2), flatulence (1), prurit (1) éruption cutanée (1). Peni V : 5 (15%) = diarrhée (3), nausée (1), douleur abdo (1)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Barsic *et al.,* 2000 (139) (Croatie)	Étude prospective bicentrique, contrôlée, ouverte, randomisée.	- Azithromycine 500mg x2 le premier jour puis 1x/ jour pendant 4 jours - Doxycycline 100 mg 2X/ jour pendant 14 jours	48 40 TOTAL : 88	1 patient arrêt de traitement pour diarrhée (docycyline)	Effet secondaire (n=10) : Azithro : Prurit vulvaire (1), douleur abdo (1), augmentation des transaminases (1), nausée (2) Doxy : douleur abdo (1), nausée (3), diarrhée (1)
Massarotti *et al*., 1992 (153) (Etats-Unis)	Etude prospective, randomisée, controlée, multicentrique, ouverte	Azithromycine : 500 mg le 1er jour puis 250 mg/j pendant 4 jours Amoxicilline + probenicid (500/500) x3/j 10 jours Doxycycline 100 mgx2/j pendant 10 jours	26 29 26 TOTAL : 81	Allergie (éruption cutanée) :6 patients dont 4, arrêt de traitement (Amox)	Réaction Jarish-herxheimer peu sévère : 7/51 (12%) Allergie (éruption cutanée) : 2/6 (amox), 0 (azithro), 0 (doxy) (p<0,05) Photosensibilité : 1 (doxy) Diarrhée : 2 (amox), 3 (azithro), 1 (doxy)
Luft *et al*., 1996 (146) (Etats-Unis)	Etude prospective contrôlée, multicentrique, randomisée, en double aveugle	- Azythromicine 500 mg + placebo 2 x / j 7 jours puis Placebo 3x/ jours 13 jours - Amox 500mg 3x/j 20 jours.	111 106 TOTAL : 217	Arrêt de TTT 8 patients : 2 (azithro) pour diarrhée, 6 (amox) éruption cutanée	Effets secondaires : Azithro : 35% (43 patients) Amox : 24% (29 patients) Plus de diarrhée dans le groupe azithro (p=0,02)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Nadelman *et al.,* 1992 (155) (Etats-Unis)	Etude prospective, contrôlée, en simple aveugle, multicentrique	- Cefuroxime-axetil 500mgx2/j - Doxycyline 100mg x3/j Durée 20 jours	63 60 TOTAL : 123	Urticaire, rash : 2 (3,2%) cefurox Arrêt de TTT (n=2): 1 patient diarrhée (cefurox) 1 patient nausée et diarrhée (doxy)	Photosensibilité : 0 cefurox vs 9 (15%) doxy (p<0,05) Diarrhée : 13 (20,6%) cefurox vs 4 (6,2%) doxy p=0,035 Nausée : 0 cefurox vs 2 (3,2%) doxy p>0,5 Gastro-intestinal autre : 1 (1,6%) cefurox vs 1 (1,7%) doxy Thrombopénie : 0 cefurox vs 1 (1,7%) doxy Autres ES : 6 (9,5%) cefurox vs 3 (5%) doxy
Eppes *et al*., 2002 (150) (Etats-Unis)	Etude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert Etude pédiatrique	Amoxicilline 50 mg/kg/j (max 1500 mg/j) en 3 fois/j Cefuroxim axetil 20 mg/kg/j (maximum 750 mg/j) en 2 fois/j Cefuroxime axetil 30 mg/kg/j (max 1000 mg/j) en 2 fois/j Durée : 20 jours	13 15 15 TOTAL : 43	2 enfants (cefurox faible dose) : arrêt pour mauvais gout du traitement et vomissement 1 enfant : report par la famille à la visite M6 d'une infection à C. difficile à J20 de traitement (cefuroxime faible dose) non objectivée par un médecin	Vomissement : 0 (amox), 7 (cefurox faible dose), 0 (cefurox forte dose) Diarrhée : 17 (amox), 7 (cefurox faible dose), 20 (cefurox forte dose) Réaction Jarish-herxheimer peu sévère suspectée : 1 enfant (cefurox faible dose), 1 enfant (amox)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Cerar *et al.*, 2010 (152) (Slovénie)	Etude prospective, monocentrique, ouverte, randomisée	Doxycycline 100 mg Cefuroxime axetil 500 mg x2/J Durée 15 jours	145 140 TOTAL : 285		Effet secondaire 22 (15,2%) doxy vs 23 (16,4%) cefurox (p=0,90) Photosensibilité : 1 (0,7%) doxy vs 0 cefurox Gastro intestinal : 20 (13,8%) doxy vs 21 (15%) cefurox (90%) Autres : Ecoulement vaginal (n=4 doxy), Prurit (n=1 doxy), céphalées (n=1 cefurox), somnolence (n=3 cefurox)
Strle *et al*., 1996 (109) (Slovénie)	Étude monocentrique, prospective, randomisée, ouverte	Azythromycine (500mg x2 à J1 puis 500 mg 1/j pendant 4 jours) Doxycycline (100 mg x2/j 14 jours)	58 42 TOTAL : 100	Aucun arrêt de traitement	Troubles digestifs (21,4% doxy vs 8,6% azithro) Photosensibilité (11,9% doxy vs 0 azithro) Anomalie hépatique (7,1% doxy vs 1,7% azithro) Réaction Jarish-herxheimer peu sévère : 9,5% (doxy) vs 5,2% (azithro)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Dattwyler *et al.*, 1997 (147) (Américaine)	Etude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique	- Ceftriaxone 2g/j (50 mg/kg, max 2g) IV ou IM durée 14 jours - Doxycycline 100mg x2/j (4,4mg/kg max 100 mgx2/j) po 21 jours	68 72 TOTAL : 140	1 infection à C Difficile (ceftriaxone) 1 angiooedeme (ceftriaxone) 1 arrêt de traitement pour fièvre médicamenteuse (ceftriaxone) 1 arrêt de traitement : céphalées, nausée, vomissement, amaigrissement (doxy)	Effets secondaires : Ceft :57%, Doxy ; 43% P=0,128 Gastro-intestinal : ceft 41%, doxy 25% p=0,049 Diarrhée ceft 25%, doxy 6% p<0,001 Reaction cutanée : 12% doxy, 6% ceft (p=0,246) Thrombophlebite sur VVP : 7% ceft
Nowakowski *et al.*, 1995 (154) (Américaine)	Etude monocentrique, prospective, non contrôlée, non randomisée, non en aveugle	- Doxycycline 100 mg 2 à 3/j 14j - Tetracycline 500 mgx4/j 14j - Doxycycline 100 x3/j 20j	21 27 38 TOTAL : 86	3 arrêts de TTT groupe tetra, 1 arrêt de TTT groupe doxy 14j	Effets secondaires : Tetra (n=8) : nausée (7), prurit (1) Doxy 14j (n=7) : nausée (6), diarrhée (1) Doxy 20j (n=12) : photosensibilité (4), diarrhée (5), nausée (2), vaginite (2)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Arnez *et al*., 2002 (105) (Slovénie)	Etude prospective, unicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert Pédiatrique	- Azithromycine 20 mg/kg/j (max 1000 mg/j) le 1er jour puis 10 mg/kg/j (max 500 mg/j) pendant 4 jours - PeniV 100 000 UI/kg/j (max 3Mui/j) en 3/j toutes les 8 heures 14 jours	42 42 TOTAL : 84	Aucun arrêt de traitement	Effet secondaire : Azithro (n=8) : gastrointestinale (3), thrombopénie (2), leucopénie (2), réaction de Jarish-Herxheimer (7 dont 1 seul avec symptômes systémiques), augmentation de l'urée (2) PeniV : (n=7) gastro intestinal (2), leucopénie (1), PAL augmenté (1), bilirubine augmenté (3), réaction JH (7 dont 1 seul avec symptômes systémiques), augmentation de l'urée (1)
Nizic *et al*., 2012 (151) (Slovénie)	Etude prospective monocentrique, contrôlée, randomisée, ouverte Pédiatrique	-clarithromycine 15 mg/kg en 2 X par jour (max 500 mg/12h) -amoxicilline 50 mg/kg en 3x par jour (max 500 mg/12h) Durée totale : 14 jours	66 69 TOTAL : 135	Aucun arrêt de traitement	Réaction Jarish-herxheimer 10,6% (clarithro) vs 10,3% (amoxicilline) p=0,823 Réaction de Jarish herxheimer avec signes systemiques : 7,6% (clarithro) vs 4,4% (amox) Réaction allergique 12,5% vs 11,1% p=1, Gastro intestinal 12,5% vs 27,8% p=0,405 Hematologique : 6,25% (clarithro) vs 5,6% (amox)

Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme

Wormser *et al.*, 2003 (143) (Américaine)	Étude randomisée, monocentrique, prospective, en aveugle	- 1 injection de placebo + 10 jours de Doxycycline, 100 mgx2/j puis placebo 10j 2/j - 1 dose de 2g de Ceftriaxone + 10 jours de Doxycycline 100mg x2/j puis 10 jours de placebo - 1 injection de placebo + 20 jours de Doxycycline 100mgx2/j.	61 60 59 TOTAL : 180	1 arret de TTT (Doxy 10 jours) : nausée, vomissement, diarrhée à J6	Urticaire (n=1) (après injection C3G) Diarrhée plus importante dans le groupe doxy-cef (35%) (p<0,001) Photosensibilité (n=10/180) Effets secondaires totaux : 37 (61,7%) ceft-doxy vs 27 (44,3%) doxy 10 jours P=0,055 37 (61,7%) ceft-doxy vs 25 (42,4%) doxy 20 jours P=0,035 Principaux effets secondaires = Digestifs

Tableau 37. Effets secondaires des traitements pour neuroborreliose

Auteur année	Critères d'inclusions Type d'étude	Antibiotiques utilisés	Nombre de sujets	Effets secondaires (ES) Sévère (allergie, infection à Clostridium difficile, sortie d'étude ou modification du traitement, ES décrit comme sévère par l'investigateur)	Autres effets secondaires
Dersh *et al*. 2015 (476)	Revue de la littérature d'essais randomisés ou non sur le traitement des neuroborrelioses de Lyme Recherche dans les bases de données centrales : MEDLINE (via Ovid, de 1950 à 2014), EMBASE (1980 à 2014), et Cochrane Central Register. 5779 articles trouvés 119 articles analysés 16 articles ont été retenus	Pénicilline (10 études) Ceftriaxone (4 études) Cefotaxime (3 études) Cefixime (1 étude) Doxycycline (8 études)	266 patients bétalactamines 182 patients doxycycline 13 patients traitements combinés	Réaction allergique de grade 3 thrombophlébites Ulcères duodénaux Stomatite Cholécystite Effets secondaires sévère sous ceftriaxone : 4 patients (choc allergique, colite)	Pas de différence entre bétalactamine et doxycycline RR 0.82, 95 % CI (0.54-1.25) P=0.35 Diarrhées nausées constipations rash Effet secondaire moins fréquent chez les patients traités par pénicilline vs cefotaxime RR 0.54, 95 % CI (0.35–0.85) P=0.005

Tableau 38. Effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours

Auteur année	Critères d'inclusions Type d'étude	Antibiotiques utilisés	Nombre de sujets	Effets secondaires (ES) Sévère (allergie, infection à Clostridium difficile, sortie d'étude ou modification du traitement, ES décrit comme sévère par l'investigateur)	Autres effets secondaires
Berende *et al.,* 2016 (452)	Etude prospective randomiséé en double aveugle contre placebo Symptômes persistants (arthromyalgies, trouble neurologique fatigues) > 4 mois ET ATCD EM ou un épisode de Lyme confirmé en PCR ou culture ou une sérologie (avec immuno dot +) ET Absence comorbidité expliquant les symptômes	14 j de ceftriaxone 2 G IV pour tous les patients PUIS Groupe 1 : Doxycycline 200 mg/j + placebo Groupe 2 ; clarithromycine 500mgX2/J + hydroxychloroquine 200mgX2/j Groupe 3 : placebo Durée pour l'ensemble des deux traitements 14 semaines	280 patients (98 placebos, 86 doxy, 96 clarithro-hydroxy)	19 patients (6,8%) arrêt de traitement pour ES : 6 patients dans la phase ouverte (allergie ceftriaxone), 3 patients (doxy), 7 patients (clarithro), 4 patients (placebo) 9 (3,2%) patients ES sévère (4 allergie, et 1 non précisé dans le groupe ceftriaxone)	192 patients (68,6 %) ≥1 effet secondaire imputable Diarrhée, vomissement, nausée : principaux ES Photosensibilisation : 16 (18,6%) dans le groupe doxy, 0 (clarithro) 1 (placebo) p<0,001 Eruption cutanée : 23 (8,2%) groupe ceftriaxone, 1 patient (doxy) 8 (8,3%) (clarithro) 1 (placebo) p=0,01
Fallon *et al*., 2008 (512)	Essai prospectif randomisé en double aveugle contre placébo ATCD EM ou de maladie de Lyme	ceftriaxone 2 g/J IV ou de placébo (2/1 en faveur du groupe traité) 10 semaines et comparé à un groupe contrôlé sain	23 + 14 placébo	5 arrêt de traitement pour ES : 2 patients thrombophlébite (groupe ceftriaxone), 1 infection à Staph aureus (placebo), 1 réaction	6/23 (26 %) réactions mineures : douleur abdo, douleur cathéter…

Tableau 38. Effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours

	critères CDC Et sérologie ELISA + ou équivoque confirmée par WB + (critères CDC) Et un traitement antérieur ceftriaxone 3 semaines 4 mois au moins avant l'inclusion Et Plaintes neurocognitives/troubles de la mémoire sur le test de Weschler Et Absence d'autre cause de troubles neuropsychiques			allergique sévère (ceftriaxone), 1 aggravation des arthralgies (placebo) ES grave mais poursuite du traitement : 7 infections de cathéter centrales (19 %) 1 angiocholite avec cholescystectomie	
Oski *et al*., 2007 (176)	Essai prospectif randomisé en double aveugle traitement prolongé <u>Les critères diagnostic NL certains :</u> PF, méningite méningoradiculite, anomalies du LCS ou synthèse intrathécale	amoxicilline 1G X2, 100j [n=72] comparé au placébo [n=73] après 3 semaines d'un traitement ceftriaxone 2 G/J	145 (72 groupe amox et 73 placebo)	Aucun	Diarrhée : 33 (22,8%) sous ceftriaxone, et 19 (13,1%) traitement oral (15 amox vs 4 placebo p=0,012) 2 infections *C Difficile* sous ceftriaxone Fièvre : 4 patients (placebo), 4 (amox) 9 patients (ceftriaxone) 7 patients, fièvre liée à une

Tableau 38. Effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours

	IG spécifique Les critères NL possibles avec manifestations moins fréquentes et la séropositivité				infection 10 patients fièvre sans cause
Krupp *et al*., 2003 (511)	Essai randomisés 2 groupes analyse en Per Protocole Symptomatologie de fatigue sévère historique d'EM ou de Lyme selon CDC Et Serologie + en Elisa et WB Et traité au moins une fois dans les 6 mois par un schéma ATB validé Randomisé en deux	Un groupe traité 1 mois ceftriaxone 2 g et un groupe placébo	28 + 14 placebo	3 arrêts de traitement (ceftriaxone) : douleur thoracique, prurit, œdème angioneurotique) 3 arrêts de traitement (placebo) : infection sur cathéter	Diarrhées 43 % (ceftriaxone) vs 25 (placébo)
Klempner *et al.*, 2001 (451)	Essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé, contre placebo symptômes chroniques apparues moins de 6	Ceftriaxone 2 g/J pendant 30 jours Puis Doxycycline 100mg X2 pendant 60 jours Comparé au double placebo IV puis Per os pendant 90	64 patients groupe contrôle 65 patients groupe	2 patients avec effets secondaires sévères (groupe antibiotique), 0 patient (groupe placebo). 1 patient : une embolie pulmonaire (durant traitement	19 % ont eu des effets secondaires. 16/64 patient groupe ATB (25 %) et 11/65 patients groupe placebo (17%) Rash, diarrhée et prurit vaginal plus fréquent dans le groupe ATB que

Tableau 38. Effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours

	mois après le diagnostic de maladie de Lyme (seropositif ou seronegatif si EM ou arthrite) et ayant duré au moins 6 mois	jours	placebo	IV) 1 patient : fièvre, saignement gastro intestinal, anémie	placebo (9/64 vs 2/65)

Tableau 39. RCP effets secondaires Azithromycine. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

Effets secondaires rapportés	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Infections			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Rhinite Candidose buccale		Colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Agressivité Anxiété Délire Hallucination
Affections du système nerveux		Céphalée	Sensation vertigineuse Somnolence Dysgueusie Paresthésie		Syncope, convulsion Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie
Affections			Troubles visuels		

Tableau 39. RCP effets secondaires Azithromycine. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

oculaires					
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Troubles de l'oreille Vertiges		Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes Arythmie dont tachycardie ventriculaire Allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme		Pancréatite Décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires				Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée	Réaction de photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème multiforme

Tableau 39. RCP effets secondaires Azithromycine. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

			Hyperhidrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie Trouble testiculaire		
Investigations		Diminution de la numération lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de l'urémie Augmentation de la créatininémie Concentration anormale de potassium dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Augmentation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes Diminution de l'hématocrite Augmentation des bicarbonates Taux de sodium anormal		

Tableau 40. RCP effets secondaires Doxycycline. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.
Affections du rein et des voies urinaires
Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet anti-anabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.
Affections du système immunitaire
Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).
Affections du système nerveux
Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.
Affections gastro-intestinales
Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.
Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).
Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.
Affections hématologiques et du système lymphatique
Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

Tableau 41. RCP effets secondaires de la ceftriaxone. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection fongique génitale	Colite pseudomembraneuse[b]	Surinfection[b]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie Leucopénie Thrombopénie	Granulocytopénie Anémie Coagulopathie		Anémie hémolytique[b] Agranulocytose
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité[b]
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissement		Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée[b] Selles molles	Nausées Vomissements		Pancréatite[b] Stomatite Glossite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques			Précipitation dans la vésicule biliaire[b] Ictère nucléaire néonatal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Prurit	Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson[b] Nécrolyse épidermique toxique[b] Érythème polymorphe Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie Glycosurie	Oligurie Précipitation rénale (réversible)

Tableau 41. RCP effets secondaires de la ceftriaxone. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Phlébite Douleur au site d'injection Pyrexie	Œdème Frissons	
Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine		Test de Coombs faux-positif[b] Test de galactosémie faux-positif[b] Faux-positifs aux méthodes non enzymatiques de dosage du glucose[b]

Tableau 42. RCP effets secondaires Amoxicilline. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539)

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très rare: leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.
Fréquence indéterminée: éosinophilie.
Affections du système nerveux
Très rare: convulsions.
Fréquence indéterminée: vertiges, céphalées.
Affections gastro-intestinales
Fréquent: diarrhée, nausées.
Peu fréquent: vomissements.
Très rare: colite pseudomembraneuse, colite hémorragique.
Affections du rein et des voies urinaires
Fréquence indéterminée: néphrite interstitielle aiguë et cristallurie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent: éruption cutanée.
Peu fréquent: urticaire et prurit.
Très rare: érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative. Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution. Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Infections et infestations
Fréquent: candidose cutanéo-muqueuse.
Affections du système immunitaire
Très rare: anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité
Fréquence indéterminée: manifestations allergiques, dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire.
Affections hépatobiliaires
Très rare: hépatite, ictère cholestatique.
Fréquence indéterminée: augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT).

6. Diagnostics associés et différentiels

Les recommandations nationales internationales ne traitent que rarement de la question du diagnostic différentiel. Elles ne proposent pas de schéma décisionnel ou de bilan étiologique systématique à réaliser face à des symptômes pouvant évoquer une borréliose de Lyme. Les données quand elles existent dans les quatorze recommandations nationales ou internationales étudiées (voir question traitement) sont précisées dans le texte.

Les études incluses sont, d'une part des cohortes prospective ou rétrospective abordant la question du diagnostic posé à la suite d'une suspicion de maladie Lyme et des séries cas particulièrement relevant abordant la problématique. Les études ne définissant pas précisément ou pas en adéquation avec les définitions des recommandations nationales ou internationales de la borréliose de Lyme (critère d'inclusion de leurs patients) étaient exclues. Nous avons aussi exclu les études où le diagnostic était posé par un clinicien sans critères microbiologiques, ou ne précisant pas les critères utilisés.

Lorsque les symptômes associés à la borréliose de Lyme tardive ne sont pas spécifiques (polyneuropathies périphériques, encéphalopathie) et qu'il existe des recommandations nationales ou des revues à la méthodologie correctement explicite concernant le bilan étiologique de ces entités syndromiques, nous nous sommes référées à celle-ci.

6.1 Maladies psychiatriques : diagnostics différentiels ou comorbidités ?

6.1.1 Données de la littérature

Les études sont résumées dans le tableau 43.

L'ensemble des données de la littérature analysées montre qu'il existe une prévalence élevée des troubles psychiatriques dans les formes tardives de maladie Lyme et dans le SPPT. Les troubles les plus fréquents sont les épisodes dépressifs majeurs qui touchent de 36 % à plus de la moitié des patients selon les cohortes. La fréquence des troubles anxieux dépasse celle de la population générale et même celle des populations atteintes de pathologies chroniques invalidantes (364, 540, 541). Les troubles du sommeil toucheraient également près de la moitié des patients souffrant de SPPT (364). Ces troubles psychiatriques concernent plus fréquemment les patients atteints de SPPT que ceux souffrant d'une atteinte neurologique centrale de la borréliose de Lyme (541). La présence de troubles psychiatriques notamment dépressifs est associée à des plaintes subjectives de troubles des fonctions mnésiques plus importantes. Mais les auteurs ne retrouvent pas d'association avec les mesures objectives de performance mnésique (542).

Cependant, une autre cohorte n'a pas retrouvé cette association, simplement, une augmentation des plaintes subjectives chez les patients souffrant de troubles psychiatriques (540). La possibilité d'un lien de causalité entre ces troubles psychiatriques et l'évolution vers une symptomatologie chronique notamment le PTDLS est débattue. La deuxième hypothèse est l'apparition de ces symptômes psychiatriques à la souffrance engendré des symptômes invalidants mal reconnus sur le plan social sans prise en charge médicale unanime (543).

Il existe quelques arguments pour une participation causale de ces troubles psychiatriques dans l'évolution vers le PTDLS. Solomon *et al.* trouvent dans leur cohorte prospective une corrélation statistiquement significative entre des traumatismes psychiques dans l'enfance ou l'âge adulte (Deuils précoces, agressions, mauvais traitement) et l'évolution défavorable de la borréliose de Lyme vers le PTDLS. Les patients ayant vécu un traumatisme psychique antérieur présentent au cours de l'évolution des symptômes plus nombreux et plus sévères. De même, ils notent une association entre la prise des médicaments psychotropes avant ML et le nombre de symptômes persistants durant le suivi (Pearson -0,38 P<0,005) (365). Hasset et al rapporte une association

significative entre les troubles de la personnalité et la présence de symptômes multiples lors de la borréliose de Lyme (364). Cependant, ces études ne sont pas statistiquement assez fortes pour parler de causalité, par ailleurs il n'existe pas d'autres arguments de causalité (selon Bradford et Hill) que l'association statistique et leur caractère plausible.

Nous n'avons pas trouvé d'études évaluant efficacité d'une prise en charge psychiatrique (médicamenteuse, psychothérapique) sur l'importance des symptômes dans les formes tardives de borréliose de Lyme où de PTDLS.

Cependant, ces éléments montrent que les comorbidités psychiatriques sont fréquentes dans cette population, qu'il existe un lien entre celles-ci et une évolution défavorable de la borréliose de Lyme. Les pathologies psychiatriques sont également à l'origine d'une altération de la qualité de vie et du fonctionnement de l''individu. L'ensemble de ces éléments est en faveur d'un dépistage précoce des comorbidités psychiatriques dès les premières consultations même à un stade précoce chez un patient consultant pour suspicion de borréliose de Lyme et à une prise en charge *ad hoc.*

Les diagnostics différentiels psychiatriques à évoquer sont : la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome d'épuisement professionnel (burn-out), les troubles fonctinnels, les troubles somatoformes, l'hypochondrie, et le syndrome anxio-dépressif. Toutes ses maladies peuvent se rencontrer dans les suites d'une borréliose de Lyme (post-Lyme), dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité centrale (déconnexion psychée et soma, (Cf. exposé Pr S. Perrot du 21/09/2017, vori plus bas), et doivent être dépistées et suivies par des équipes pluridisciplinaires (psychiatre, rhumatologue, algologue, hypnose etc.). Les antibiothérapies n'ont pas montré la preuve de leur efficacité (452).

Positionnement de la FFMVT

Les diagnostics différentiels psychiatriques à évoquer sont : ~~la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique~~, le syndrome d'épuisement professionnel (burn-out), les troubles fonctinnels, les troubles somatoformes, l'hypochondrie, et le syndrome anxio-dépressif. Toutes ses maladies peuvent se rencontrer dans les suites d'une borréliose de Lyme (post-Lyme), dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité centrale (déconnexion psychée et soma, cf. exposé Pr S. Perrot du 21/09/2017), et doivent être dépistées et suivies par des équipes pluridisciplinaires (psychiatre, rhumatologue, algologue, hypnose etc.). Les antibiothérapies n'ont pas montré la preuve de leur efficacité {Berende, 2016 #213}.

L'exposé du Pr S. Perrot auditionné dans le cadre de ce projet, le 21 septembre 2017 a mis en évidence que ces maladies liées à un syndrome d'hypersensibilité centrale n'ont pas de cause identifiée à ce jour. Une nouvelle approche serait donc de ne pas tenir compte de la cause au premier plan mais des symptômes, sans *a priori*, et d'y apporter une réponse concrète, pratique, adaptée et pluri-disciplinaire.

Il semble nécessaire de sortir de la dichotomie entre des pathologies psychiques et organiques. Se poser la question de la place de la souffrance psychique et des comordités psychiatriques comme facteur pronostic n'est pas une remise en cause de la réalité de ces symptômes ou nécessairement de leur organicité. Les facteurs psychiques comme facteur aggravant et l'efficacité de leur prise en charge ont été soulevés pour de nombreuses maladies organiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique respiratoire). La prise en charge psychiatrique et psychologique ne doit pas être « la porte de secours » d'un praticien qui ne sait plus comment soulager son patient. Les troubles psychiatriques ne doivent pas être sous-estimés et diagnostiqués à tort comme une borréliose de Lyme disséminée tardive. Une borréliose de Lyme disséminée tardive ne doit pas être diagnostiquée à tort comme une maladie psychiatrique. Une borréliose de Lyme disséminée tardive et une maladie psychiatrique peuvent être intriquées et être des facteurs aggravants l'une pour l'autre. L'évaluation de la souffrance psychique et sa prise en charge doit être fait quel que soit le stade de la borréliose de Lyme afin de :

- minimiser ses conséquences sur la qualité de vie et cela même titre que pour n'importe quelle pathologie grave
- et de déceler les diagnostics différentiels ou les comorbidités associées afin d'éviter un retard de prise en charge thérapeutique

Tableau 43. Comorbidités psychiatriques ou diagnostics différentiels de maladie psychiatrique chez les patients consultant ou pris en charge pour une borréliose de Lyme > 6 mois

Auteurs ; année ; pays référence	Type d'étude populations	Intervention et Critères diagnostiques	Résultats et significativité
Étude de cohortes			
Solomon *et al.*, 1998 Etats-Unis (365)	(1989-1991) Cohorte prospective 71 patients une pour suspicion de ML, suivi réalisé 57 patient	Évaluation par praticiens expérimentée dans ML, sérologie WB patients classés en (absence de MI, MI possible probable ou certaine) selon critères cdc) Entretient semi-structuré psychiatrique ATCD psychiatrique personnel ou familial score d'anxiété ATCD de stress, d'inceste d'agression, d'hospitalisation en psychiatrie, d'abus ou d'enlèvement, perte d'un parent <12 ans maladie physique avec hospitalisation ou absence >1 mois dans l'enfance Stress à l'âge adulte : tentative de suicide, conjoint avec une pathologie des problématiques chronique, mort du conjoint ou d'un enfant maladie du conjoint ou d'un enfant engageant son pronostic vital Suivi 12 et 18 mois Score de chaque symptôme en 4 points	16 patients ML confirmés 11 avec possible ML 17 avec ML probable 13 sans ML. Association entre la prise des médicaments psychotropes avant ML et le nombre de symptômes persistant durant le suivi (Pearson -0,38 P<0,005) Il existe une corrélation entre les traumatismes de l'enfance ou de l'âge adulte et le nombre symptômes durant le suivi, leur sévérité et la gêne occasionnée (p 0,47 et 0,42 tous 0,005) Il n'y a pas différence selon les groupes
Rebman *et al.* , 2015 Etats-Unis (543)	2012-13 cohorte prospective de 26 patients avec PTDLS (ATCD EM ou sérologie positive avec des symptômes compatibles avec une phase tardive et des symptômes subjectifs non expliqués > 6 mois + patients d'une étude pilote 2007 entretiens semi-dirigés de 45 à 60 min, questions relances sur leur vécu de la maladie	Les réponses sont structurées selon des thèmes définis dans une étude pilote	Les auteurs grâce à ces entretiens structurés ont mis en évidence des thèmes récurrents : La rupture avec le passé, insistance sur la fatigue, la sensation de brouillard, les troubles cognitifs subjectifs La problématique d'un handicap invisible et donc du manque de soutien social L'errance médicale, la sensation de devoir faire face à cela seul, ou le fait d'être contesté dans la réalité de sa maladie, de devoir être responsable de sa

Tableau 43. Comorbidités psychiatriques ou diagnostics différentiels de maladie psychiatrique chez les patients consultant ou pris en charge pour une borréliose de Lyme > 6 mois

			prise en charge (notamment la durée des traitements). De nombreux patients de l'étude avaient des traitements au long court souvent jusqu'à amélioration des symptômes. L'ensemble des participants ne parlait pas de PTDLS, mais de maladie Lyme chronique
Étude cohorte prospective avec groupe contrôle			
Hasset *et al.* , 2009 Etats-Unis (364)	240 patients adressèrent à un centre spécialisé pour maladie lyme 95 témoins avec d'autres pathologies ou suivi dans les suites d'une ML sans S4PT 31 S4PT 114 patients souffrants de syndromes apparentés FM	Entretient J0 avec entretient psychiatrique et questionnaires sur l'ensemble des troubles psychiatriques entretient téléphonique à 6 mois S4PT définit comme une ML selon CDC ayant eu une ATB adéquate selon IDSA et avec des symptômes séquellaires subjectifs	Les comorbidités psychiatriques sont plus fréquentes dans le groupe S4PT (48 %) Vs 21 % des contrôles dont le plus fréquent est la dépression (45 %) et les troubles anxieux 77 % des PTLS souffrent de troubles du sommeil La présence de troubles de personnalités serait prédictive en multi variés de symptômes multiples inexpliqués OR 2.35 IC 95 % (1.15-4.82)
Barr *et al.* , 1999 Etats-Unis (542)	Cohorte prospective de 55 patients avec une maladie lyme (sérologie + Élisa + WB CDC) notamment des symptômes neurologiques compatibles et une analyse LCS compatible ou arthrites avec une ponction inflammatoire	Comparaisons des troubles de la mémoire et des troubles psychiatriques associés Scores d'évaluation de la mémoire SRMQ ; CVLT, et des troubles thymiques BDI	Corrélation entre les troubles de la mémoire subjectifs et les scores de dépression spearman = -0,57 p>à, 001) pas de différence sur les scores objectifs (CVTL)
Kaplan *et al.* , 1999 Etats-Unis (541)	Cohorte prospective de 15 patients contrôles sains 14 avec encéphalopathies de Lyme très probable (anomalie LCS, PCR +) 18 PTDLS	Test neuropsychologique de l'ensemble des fonctions supérieures (ex boston naming, hooper …) et une évaluation neuropsychique (BDI, state trait anxiety score)	Les fonctions supérieures étaient altérées dans le groupe encéphalopathie. Il n'existait pas de différence dans le Groupe PTDLS et contrôle. Les scores dépression étaient plus élevé dans le groupe PTDLS par apport aux deux autres de même que les scores d'anxiété p respectivement < 0,05 et 0,001

Tableau 43. Comorbidités psychiatriques ou diagnostics différentiels de maladie psychiatrique chez les patients consultant ou pris en charge pour une borréliose de Lyme > 6 mois

Hasset *et al.* , 2008 (363)	159 patients adressés pour borréliose de Lyme « chronique » séparée en deux groupes : ceux ayant un PTDLS (n=31) et Symptômes médicalement inexpliqués attribués par le patient à la borréliose de Lyme, mais sans preuve de *Borrelia* burgdorferi avec au moins 90 jours de traitement sous-jacents (MUSTB-CLD) (n=46) Comparaison à un groupe de patients guéris de la borréliose de Lyme et un groupe de patient souffrant de maladie chronique (n=40) avec des symptômes proche de ceux qu'on attribue la borréliose de Lyme) (n=42).	Évaluation des troubles psychiatriques structurés de l'axe I (troubles dépressifs et anxieux) Troubles de la personnalité de l'axe II, statut fonctionnel et traits négatifs et positifs de la personnalité (Millon Clinical Multiaxial Inventory-III) FIQ, questionnaire d'adaptation aux catastrophes. Le médecin et le psychiatre étaient en aveugle de l'évaluation de l'autre Critères DSM Evauation par des médecins formés à la maladie lyme, éventuelle sérologie ÉLISA + WB patient non traité était suivi pendant 6 mois et le médecin réalisait une recherche selon sa pratique et les symptômes de diagnostiques différentiels	Patients avec PTDLS étaient plus fréquemment séropositif pour ML que ceux MUST–CLD (67,7 vs 39 %) Groupe MUSTB-CLD ont reçus comme diagnostiques différentiels 1SP, 1 Parkinson, 1 rhumatisme psoriasique 2 arthroses. 60,9 % avaient diagnostiques de fibromyalgie vs 25,8 % dans le groupe PLDS. les comorbidités psychiatriques sont plus fréquent dans groupes MUSTB-CLD et PTDLS que les groupes contrôles OR 2,64 95 % CI1.30–5.35 p<0,007 avec une fréquence importante des troubles dépressifs (48, et 39 % vs 22 et 21 %) et des troubles anxieux (29 et 19,6 % vs 15 et 11 %) MUSTB-CLD et PTDLS ont des affects négatifs plus fréquents p, 005 et un niveau inférieur de réaction optimiste p<0,001 Les deux groupes ont plus tendance au catastrophisme 2,21 (1,19–4,08) 0.0117 et un degré de fonctionnement moindre 14,5, 95 % CI 8,5–20,5 les troubles psychiatriques sont associés au moindre degré de fonctionnalité P0.001 ; 22,6, 95 % CI 16,8–28,5).
Elkins *et al.*, 1999 Etats-Unis (540)	30 patients PTDLS 815 contrôles sains	Test neuropsychologique de l'ensemble des fonctions supérieures, examen psychiatrique structuré selon DSM IV, diagnostic psychiatrique de l'axe 1 ou 2 Recueil des symptômes	36 % ATCD dépressions majeures (n=11) 13 % des phobies (n=4) pas de différence avec les abaques connus pour ces classes d'âge Pas de corrélation entre les troubles des fonctions supérieurs et les différents traits psychiatriques

6.2 Diagnostics différentiels des formes cutanées

6.2.1 Diagnostics différentiels de l'érythème migrant

► Recommandations antérieures

Les recommandations anglaises proposent comme diagnostics différentiels possibles de l'érythème migrant, la cellulite, la réaction locale à la piqûre d'insecte, un trajet parasitaire sous-cutané, le granulome annulaire. Le granulome annulaire semble être un diagnostic différentiel à part entière, les données concernant une implication de *Borrelia* dans cette pathologie sont insuffisantes (voir partie 3 Q1). Les recommandations allemandes de l'AWMF citent de nombreux diagnostics différentiels que soit pour l'érythème migrant isolé ou à localisations multiples (cf. tableau 44) (303).

Les auteurs invitent donc à être prudent quant au diagnostic d'érythème migrant, notamment en cas d'échec thérapeutique à un mois où un avis dermatologique doit être alors pris.

Tableau 44. Diagnostics différentiels de l'érythème migrant isolé et à localisations multiple d'après les recommandations allemandes de l'AWMF, 2016 (544)

Diagnostic différentiel		Caractères discriminants
Érythème migrant	Réaction persistante à Piqûre d'insecte	Démangeaisons, inflammation immédiatement après coup allant décrescendo à partir du jour 2, absence d'extension centrifuge régulière
	érysipèle	Chaleur locale, , lymphangite, adénopathie satellite, fièvre, les marqueurs inflammatoires biologiques élevés
	Toxidermie de type érythème pigmenté fixe	Consommation d'un nouveau médicament dans les 48 à 72 heures avant l'apparition de la lésion, absence d'extension centrifuge, douleur, évolution bulleuse possible et séquelles pigmentaires, rechute au même endroit la reprise du traitement
	Hypodermite dans l'insuffisance veineuse chronique	Induration profonde à la palpation, ATCD TVP, pachydermie, possible distribution symétrique, absence d'extension centrifuge régulière
	Atrophodermie de Pasini et Pierini	Coloration brunâtre, caractère fixe non évolutif, atrophie épidermique cliniquement
	Morphée cutané débutante/sclérodermie localisée	Sclérose cutanée, absence d'extension centrifuge régulière, atrophie parfois
	Granulome annulaire	Lésion infiltrée palpable, extension de la lésion souvent inhomogène et moins régulière, lésions souvent multiples
	Tinea corporis (dermatophytie)	Bordure de la lésion vésiculeuse et squameuse, prurit marqué, extension centrifuge plus lente. Dermatophytes au prélèvement mycologique de squames
Erythema migrants Multiple	Urticaire chronique	Caractère fugace et migrateur des lésions en 24-48h, notion de poussées antérieures avec guérison spontanée, œdème et prurit
	Granulome annulaire multiple	CF ci-dessus
	Érythème annulaire centrifuge	Lésions annulaires à bordure infiltrée squameuse, extension lente, antécédents médicaux compatible (médicaments, les infections, les maladies auto-immunes)
	Toxidermie de type érythème pigmenté fixe	Cf ci-dessus

► Données de la littérature

Dans les cohortes de patients consultant pour maladie de Lyme (Cf. Tableau 46) les rares diagnostics différentiels donnés sont ceux de l'érythème migrant et que ceux de l'ACA (urticaire, dermopyodermite bactérienne, coup de soleil, piqûre de tique simple, ou d'autres insectes). Les données sont trop parcellaires pour tirer des conclusions en termes de fréquences, mais la diversité des diagnostics différentiels invite à la prudence quant au diagnostic d'érythème migrant d'autant plus que le diagnostic ne peut être aidé de données microbiologiques.

6.2.2 Diagnostic différentiel de l'ACA et du lymphocytome

► Résumé des recommandations antérieures

Les recommandations allemandes de l'AWMF sont les seules à aborder la question du diagnostic différentiel de l'ACA. Leurs conclusions sont résumées dans le tableau 45.

Tableau 45. Recommandations allemandes sur les diagnostics différentiels de l'ACA et du lymphocytome, d'après les recommandations allemandes de l'AWMF, 2016 (544)

Diagnostics suspectés	Diagnostics différentiels	Signes et contextes évocateurs
Lymphocytome borrelien	Pseudolymphome d'une autre cause	Contexte évocateur (prise médicamenteuse, tatouage, vaccin, cicatrice de zone…), sérodiagnostic *Borrelia* négatif, absence de réponse au traitement antibiotique.
	Mastocytome solitaire	Signe de Darier, turgescence après frottement
	Lymphome cutané primitif ou secondaire	Caractère multifocal, données immunohistochimiques à la biopsie
Acrodermatite chronique atrophiante au stade inflammatoire et œdémateux	Dermo hypodermite de stase	Insuffisance veineuse, caractères bilatéral touchent les membres inférieurs
	Erythermalgie	Episodes d'érythème douloureux paroxystique déclenché par la chaleur ou l'effort
	Syndrome douloureux régional complexe	Contexte de traumatisme antérieur, douleurs de tonalité neuropathique avec instabilité neurovasculaire (cyanose, érythème, hypersudation)
	Engelures	Papules et plaques prurigineuses ou douloureuses survenant en période froide, avec absence de manifestations en été
	Dermite des chaufferettes	Livédo pigmenté en regard de zones d'exposition chronique à la chaleur (bouillote, batterie de l'ordinateur portable…)
Nodules péri-articulaires de l'ACA	nodules rhumatoïdes	Polyarthrite rhumatoide connue, bilan immunologique évocateur, histologie spécifique
	nodules des tréponématoses endémiques	Sérodiagnostic, patient originaire de région endémique
	tophus goutteux	Crises de goutte à répétitions, coloration jaune-blanc des nodules avec parfois ulcération et émission d'un matériel crayeux
	Calcinoses (Insuffisance rénale, dermatomyosite, sclerodermie systémique cutané limité)	Contexte anamnestique, coloration blanchâtre, consistance dure,caractère radioopaque,
	erythema elevatum diutinum	Contexte de pathologie dysimmunitaire associée (PR, Crohn, diabète de type I). Nodules chroniques violacés, rouge-brun, parfois jaunatres, de distribution symétrique. Histologie spécifique (vasculite leucocytoclasique).

Tableau 45. Recommandations allemandes sur les diagnostics différentiels de l'ACA et du lymphocytome, d'après les recommandations allemandes de l'AWMF, 2016 (544)

Diagnostics suspectés	Diagnostics différentiels	Signes et contextes évocateurs
	granulome annulaire profond	Nodules profonds sous-cutanés asymptomatiques, peu ou pas érythémateux, surtout chez l'enfant.
ACA au stade atrophique	Atrophie cutanée sénile	Distribution diffuse symétrique
	Insuffisance veineuse chronique	Généralement bilatéral, sur les membres inférieurs, éléments variqueux, enquète et examens phlébologique
	Atrophie de maladies inflammatoires (la PR, dermatomyosite, syndrome d'Ehlers-Danlos)	Contexte anamnestiques, caractéristiques antérieurs, symptômes associés, bilan auto-immuns)

Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme

Auteurs Années Référence	Population incluse Démarche diagnostique	Nombre de patient inclus	Suivi	Lyme ou diagnostics infectieux	Maladies rhumatologiques autoimmiune	Maladies neurologiques	Maladies psychiatriques fonctionnelles autres
Cohortes rétrospectives							
Sigal *et al.*,1990 Etats-Unis (553)	100 patients consécutifs adressés pour Lyme au centre de référence New Jersey Bilan clinique et biologique « standard » selon les soins courants sérologies Lyme	100	non précisé	Lyme aigüe (16) PTDLS (9) neurolyme certains ou suspects (7) arthrite Lyme (1) recrudescence Lyme (4), sinusite (1)	Arthrose (3) MAI indifférenciées (1) SPA (2) PR (4) tendinopathie mécanique (4) ruptures ligaments (5) arthrites septiques (1) maladies inflammatoires digestives (2),		FM (25) (dont sero +)
Steere *et al.*, 1993 Etats-Unis (520)	Ensembles des patients adressés de <1987 à 1991 au Lyme Disease Clinic Bilan clinique et biologique « standard » selon les soins courants. Sérologie ELISA et WB (local) ensemble des examens nécessaires selon les symptômes (Pl, EMG)	788	non précisé	HIV (1) 180 borréliose de Lyme active (23 %), EM(5), atteintes neurologiques précoces (9), arthrites chroniques (15) arthrites intermittentes (71) atteintes neurologiques chroniques (75) ACA (1) Atteinte oculaire chronique (1) 12 arthralgies brèves après EM urticaire (3)	PR (31) arthroses (38) monoarthrites indifférenciées (15) gouttes (3) chondromalacies patellaires (8) autres maladies rhumatologiques (52) algodystrophies (29) uvéites chroniques (2)	SLA (3) SP (7) Maladies démyélinisantes (6) Polyneuropathies (21) tumeur cérébrale (1) épilepsie (2) névralgies cervicales ou lombaires (2)	Syndrome fatigue chroniq (142) FM (8 symptôme subje neurologique (25) syndrome dépres (49) ou *FM like* FM ou syndron complexe prolon (23)
Burdge *et al.*, 1993 Canada (546)	65 patients suivis prospectivement par une équipe multidisciplinaire pour le diagnostic de borréliose de Lyme Critères des recommandations internationales test en temps Élisa et WB (5 bandes)	65 43 % séropositifs	non précisé	3 % (n=2) borréliose de Lyme, entérocolite à campylobacter (1), érythème polymorphe mycoplasma pneumoniae (1), bronchite récurrente, sinusite chronique (1), EBV et post EBV(1) dermohypodermite(1), urticaire (1)	Au total n=9 PR(1), LES (1), bursite bilatérale (1), posttraumatique (1) arthrose (1), SPA liée VIH (1), syndrome Reiters (1), granulome annulaire (1) entérocolite rhumatisme lié inflammatoire (1)	SEP (1), Alzheimer (1), Canal lombaire étroit (1), Sciatique (1)	17 % FM (1 dépression absence diagnostic, lési cutanée auto indu (1) troul schizoïde, concertions trouble panique trouble bipolaire trouble schizoaffectif

Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme

Auteurs Années Référence	Population incluse Démarche diagnostique	Nombre de patient inclus	Suivi	Lyme ou diagnostics infectieux	Maladies rhumatologiques autoimmiune	Maladies neurologiques	Maladies psychiatriques fonctionnelles autres
							insulinome MGUS lymphome alcoolisme (1) piqûre de tiq isolée (2)
Seidel *et al.*, 2007 (576)	Patients consécutifs adressés en CHU pour suspicion de borréliose de Lyme 2011-2004 Pratiques cliniques habituelles WB et Elisa interprétées selon Hauser (mikrogen)	86 47 % + Élisa 64 % + WB 22 % + les 2	3,5 ans	9 % borréliose de Lyme (ACA, arthrites)	8 % rhumatisme psoriasique 10 % SPA 10 % autre MAI 9 % PR	29 % d'atteintes dégénératives arthrosiques notamment lombaires avec compressions neurologiques	3 % diagnostiqu psychiatriques
Cottle *et al.*, 2012 (545) GB	2006-10 Patient adressé pour Lyme dans un service infectieux Diagnostics selon les recommandations IDSA, sérologies en deux temps, ensemble des éléments dossier revus par des experts en infectiologies	115		23 % (n=27) maladies lyme 33 % (n=38) *Urticaire (n=2)*	Polyarthrite séronégative n=1		Absence diagnos (38) Dépressi (11) déficit en fer dermopyodermite (2) pneumopat atypique asthénie p sinusite chronique arbovirose virose (1) syndro fatigue chronique 33 %
Cohortes prospectives							
Guellec *et al.*, 2016 France	Cohorte multicentrique patiente > 1 arthrite Démarche diagnostique selon	810 147 séropo		Patients IGG + et GM + PR (9) arthrites inclassées résolutives avec des AINS et du méthotrexate (2), maladie de Sjögren's (1) et virose (1). Patients IGG + (n=49) PR (37), SPA (7), arthrites in classées (2 contrôlées par AINS et méthotrexate et une			

Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme

Auteurs Années Référence	Population incluse Démarche diagnostique	Nombre de patient inclus	Suivi	Lyme ou diagnostics infectieux	Maladies rhumatologiques autoimmiune	Maladies neurologiques	Maladies psychiatriques fonctionnelles autres
(547)	les soins courants + sérologie ÉLISA IgG IgM	sitifs		transitoire) (3), Sjögren's (2) Patients IgM + 68 PR arthrites non classées (12) 4 SPA arthroses (1), virose (1) LES (1) algodystrophies (2) Sjögren's (1), vascularisé cryoglobulinémique associé hépatite C (1) 0 diagnostic de Lyme			
Reid *et al.*, 1998 (577)	Avril 1994 et mai 1995 Patient adressé à la Clinique de Yale University Lyme Disease. Recueil de l'histoire médicale antérieure et des effets secondaires. Bilan clinique et biologique « standard » selon les soins courants sérologies lyme nombreux scores de qualités de vie et psychique Élisa et WB « local »	209	7 mois	21% borréliose de Lyme active (n=44) 19 (40) PTDLS	PR (15) arthroses (18) Bursite (3)	Neuropathie périphérique (7) méningites virales (2)	dépression (29) F (60) urticaire coup de soleil syndrome virale cellulite (2)
Djuckic *et al.*, 2010 Allemagne (550)	Patients adressés durant une année au centre de référence (neurologie) Gôttigen pour un Lyme chronique avec au moins un traitement antérieur et une sérologie antérieure positive Examen clinique bilan « standard » selon les soins courants. Sérologie syphilis, bilan auto-immun si nécessaire (ANA c3 C4 anti ADN ANCA ENA FR), Élisa (genzyme) WB a PL si accepté PCR LCS sérologie *Borrelia* dans la LCS avec ratio score sf36 (HAS-D) (PSQI) FIQ	113 33 % +Élisa 49 % WB	non précisé	6 PTDLS (antériorité neurolyme documentée) 9 patients avec une atteinte aigüe Lyme (réinfection) 89 séronégatifs ou séropositif avec PL strictement normal (pas de pleiocytose)	SPA (2) PR (3) arthrose (2)	SEP (n=13) neuropathie périphérique (n=9) épilepsie (2) AVC (2) migraineux (11)	Dépression (1 trouble panique trouble somatoforme fibromyalgie

Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme

Auteurs Années Référence	Population incluse Démarche diagnostique	Nombre de patient inclus	Suivi	Lyme ou diagnostics infectieux	Maladies rhumatologiques autoimmiune	Maladies neurologiques	Maladies psychiatriques fonctionnelles autres
Ljostad *et al.*, 2012 Norvège (578)	30 premiers patients adressés pour une maladie Lyme chronique au centre neurologie de référence Bilan clinique, FFS score, SF 36 tests hypocondrie et anxiété 2 Élisa différente 1 Western blot PL : sérologie intrathécale PCR 16 S et Osp a, ag sur le sérum et LCS. Sérologie TBE ANA FR bilan rénal hépatique thyroïdien vitaminique ferrique	29 14 séropositifs (48 %)	5 mois	1 patient aux ac TBE SP (n = 2)	arthrite réactionnelle (n = 1), SLA (n = 1)	8 (28 %) atteintes neuro diverses polyneuropathie (n = 2), microangiopathie (n = 2)	12 patients a symptômes inexpliqués sa sérologies, do 6 symptômes, pos Lyme et 9 a symptômes n expliqués sérologies positive
Cohorte ou séries de cas orientés sur un diagnostic différentiel							
Nelson *et al.*, 2015 (579)	3 cas Petite série de 3 cas de faux diagnostics de borréliose de Lyme redressés pour des diagnostics oncologiques	3 1/3 33 % séropositif	NA	Un patient souffrant d'une tumeur pituitaire avec acromégalie retard diagnostique de 3 ans avec un traitement par hydroxychloroquine tétracycline et clarithromycine Un patient lymphome Hochking stade IV traité précédemment pour borréliose de Lyme pendant 4 mois et den par de nombreux ATB IV dont métronidazole. Dernier patient cancer pulmonaire à petite cellule précédé d'un EM traité par 28 jours doxycycline répété 3 foi			
Revue générale							
Lantos *et al.*, 2014 (258)	Revue systématique bien conduite recherchant un argument en faveur de formes chroniques ou récidivant de babésiose, granulocytose anaplasmose humaine (HGA) ou bartonellose sur Medline Etaient exclus les review, les éditoriaux et les correspondances, les études in vitro ou animales			HGA : 252 articles screenés essentiellement étude sur l'animal ou in vitro HGA 2 études retenues Babebiose : 200 articles screenés 31 retenus Babebiose Duncani : 26 screenés 13 retenues Bartonella : 200 articles retenus	HGA deux cases reports aucune forme chronique aucune récidive après 15 jours de doxycycline Babebiose cas décris de babésiose récurrente (souvent symptomatiq à type de fièvre, mais également des symptomatologies plus atypique comme des crises d'angoisse notamment chez immunodéprimés. Parasitémie facilement identifiable notamment PCR Babebiose Duncani 8 cas tous fébriles (3 transmis par le sang) PCR retrouvées dans le sang, séroprévalence fréquente) Bartonella est connu pour donner une fièvre récurrente il existe selon les études rapportées (cas clinique petite série) des arguments limités		

Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme

Auteurs Années Référence	Population incluse Démarche diagnostique	Nombre de patient inclus	Suivi	Lyme ou diagnostics infectieux	Maladies rhumatologiques autoimmiune	Maladies neurologiques	Maladies psychiatriques fonctionnelles autres
					malais existant pour la transmission par les tiques Bartonella		

ACA : Acrodermatite atrophiante
EM : Erythème Migrans
EBV : Virus d'Epstein-Barr
FM : Fibromyalgie
HGA : Granulocytose anaplasmose humaine
LES : Lupus érythémateux systémique
MAI : Maladie Auto-Immune
MGUS : Gammapathies monoclonales de signification indéterminée
PR : Polyarthrite rhumatoide
SEP : Sclérose en plaques
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
SPA : Spondylarthrite ankylosante
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

► Données de la littérature

Les études sont résumées dans le tableau 46.

Le caractère particulièrement rare des atteintes cutanées tardives (ACA) est responsable d'une littérature encore plus pauvre concernant le diagnostic différentiel. Le spectre clinique de l'ACA est plus large que ce qui était initialement décrit. Une cohorte récente a décrit les atteintes chez des patients avec un ACA histologiquement prouvé, séropositifs pour la borréliose de Lyme et une PCR positive pour Borrélia dans la peau. Les auteurs relèvent une certaine variabilité dans les symptômes, ils décrivent l'infiltration rouge violacé à bordures fines, localisées au niveau des faces d'extension des membres, typique, initialement œdémateuse et parfois suintante, responsable d'une atrophie cutanée secondaire laissant apparaitre le réseau veineux superficiel (télangiectasies). Mais on retrouve également des nodules cutanés rouges violacés, périarticulaires ou des zones « morphée-like » ainsi que des macules anétodermiques. Une revue générale, réalisée par Mulleger *et al.* liste les données concernant les diagnostics erronées des patients ayant finalement reçu le diagnostic final d'ACA (159). Le premier diagnostic différentiel par argument de fréquence est l'insuffisance veineuse (21 % des patients diagnostiqués ultérieurement comme ACA). Les autres diagnostics différentiels potentiels sont, la thrombose veineuse profonde ou superficielle, l'artériopathie oblitérant des membres inférieurs, l'acrocyanose, le livédo réticulaire, le lymphœdème, les engelures, le vieillissement cutané physiologique, la morphée (sclérodermie en bande) ou la mucinose.

Les 3 autres formes cutanées tardives de la borréliose de Lyme sont encore plus rares. Le lichen scléreux ou scléroatrophique se présente sous la forme de papules nacrées localisées avec une atrophie progressive et apparition de fissures douloureuses. L'anétodermie est une macule rosée ou blanchâtre circonscrite fripée. Enfin, la dermatose granulomateuse interstitielle correspond à des lésions cutanées linéaires en cordes des flancs ou en plaques maculo-papuleuses rouges violacés des membres et du tronc (niveau proximal) (520, 545, 546).

Nous n'avons pas trouvé de données concernant le diagnostic différentiel de ces autres formes.

À noter que l'anetodermie pour laquelle a été discutée l'imputabilité de la *Borrelia* n'est pas strictement parlé un diagnostic différentiel l'aspect étant très différent des autres formes décrites.

Résumé des données de la littérature

Le diagnostic des formes cutanées est moins problématique que les autres formes de borréliose de Lyme, les symptômes étant nettement plus spécifiques. Néanmoins, les données de la littérature que nous rapportons montrent qu'il existe de nombreux diagnostics différentiels. Le diagnostic de l'érythème migrant qui est un diagnostic réalisé majoritairement au cours d'une consultation de médecine générale peut poser problème d'autant plus si l'aspect et les éléments cliniques de l'érythème migrant ne sont pas typiques. Le diagnostic différentiel des formes tardives pose d'autres questions. En effet, il existe un débat sur l'imputabilité de *borrelia* dans certaines de ces formes différentielles (lichen scléreux, anetodermie). Les données analysées ne permettent pas conclure sur cette question.

6.3 Diagnostics différentiels des arthrites inflammatoires

Ce paragraphe est consacré au diagnostic différentiel des arthrites inflammatoires. Pour les arthromyalgies, se reporter au chapitre 4.« Symptomatologie /Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT)».

Les études sont résumées dans le tableau 46.

Nous avons retenu six cohortes rétrospectives, trois cohortes prospectives étudiant les diagnostics posés sur un ensemble de patients adressés dans un centre de référence pour une borréliose de Lyme dans sa forme tardive. Selon le recrutement du centre, les résultats des diagnostics

différentiels sont très variés. Les résultats de ces études sont également décrits dans les paragraphes sur le diagnostic différentiel des atteintes neurologiques tardives et des formes mal déterminées ou SPPT. Les études ou le diagnostic d'arthrite de Lyme avec sérologie positive isolées (sans notion de PCR dans le liquide, d'antériorité ou d'argument pour un diagnostic différentiel) ont été exclus. Les études ne précisant pas les critères diagnostiques des diagnostics différentiels ont également été exclues. Dans notre analyse critique, nous avons particulièrement été attentifs à différencier les arthrites (présence de liquide dans la cavité synoviale, œdème, hyperémie locale, chaleur locale) et les arthralgies (douleur articulaire isolée).

Aucune de ces études ne permet de faire le lien entre la symptomatologie à l'origine de la consultation et le diagnostic final posé. Selon les critères d'inclusion, le type de diagnostic et la fréquence diffèrent sensiblement. Concernant les oligo et polyarthrite, le diagnostic de borréliose de Lyme tardive semble rare. Dans une étude multicentrique française réalisant une sérologie pour la borréliose de Lyme en ELISA de façon systématique chez les patients consultant pour au moins deux arthrites, aucun diagnostic de borréliose Lyme n'a été posé chez les 810 patients inclus y compris chez les 147 patients séropositifs pour la borréliose de Lyme en ELISA. Le diagnostic le plus souvent retenu chez les patients séropositifs est celui de polyarthrite rhumatoïde (n=114), les autres maladies dysimmunitaires (Lupus, Sjögren) et les autres rhumatismes inflammatoires. Dans de rare cas, le diagnostic retenu est celui d'algodystrophie, d'arthrose ou de virose (547). Dans les autres cohortes, le diagnostic de borréliose de Lyme active est retenu dans 3 à 23 % des cas. Les diagnostics différentiels cités sont sensiblement les mêmes, avec un pourcentage plus important d'atteintes dégénératives (arthrose) pour les études incluant des arthralgies en plus des arthrites (520, 545, 546).

6.4 Diagnostics différentiels des formes neurologiques précoces et tardives

Les recommandations nationales ou internationales n'abordent pas ce point.

Les études sont résumées dans le tableau 46.

Nous avons retenu six études de cohortes rétrospectives, trois cohortes prospectives étudiant les diagnostics posés sur un ensemble de patients adressés dans un centre de référence pour une borréliose de Lyme. Selon le recrutement du centre, les résultats des différents diagnostics posés sont très différents, avec très souvent plus d'une quinzaine de diagnostics différents. Les résultats de ces différentes études ont été également décrits dans les paragraphes sur le diagnostic différentiel des atteintes rhumatologiques tardives et des formes mal déterminées ou PTDS. Les études ne précisant pas les critères diagnostiques des diagnostics différentiels ont également étaient exclues. Le faible nombre de patients recevant un diagnostic différentiel de maladie neurologique ne permet pas de tirer des conclusions. Les diagnostics différentiels retrouvés dans ces études quand cela est possible sont décrits dans les paragraphes ad hoc.

► Diagnostics différentiels des formes précoces méningite et méningoradiculites notamment paralysie faciale.

Les diagnostics différentiels des formes précoces retrouvés dans ces cohortes sont les méningites virales, en cas de radiculite. En cas d'atteintes périphériques les neuropathies démyélinisantes et les radiculopathies sur compressions (atteinte dégénérative arthrosique) sont les plus fréquents.

Les méningites isolées de Lyme sont peu fréquentes (2 à 5 % des formes neurologiques de borréliose de Lyme). Le diagnostic différentiel est alors celui de toute méningite selon les données du LCS. Les diagnostics différentiels ont été décrit dans les recommandations de la SPILF (1).

► Diagnostics différentiels des paralysies faciales

Les cas de paralysie faciale isolée ou non posent d'autres questions. Nous n'abordons pas les causes évidentes par le contexte de plaies pénétrantes, contexte chirurgical ou mastoïdite purulente ou celles qui sont rapidement diagnostiqués (tumeurs de la parotide, schwannomes).

Tableau 47. Fréquence des principales étiologies de paralysie faciale selon Maire et Meylan, 2011 (548)

	Adultes	Enfants
Incidence de paralysie faciale (annuelle)	20 – 32/100 000	2,7-10,1/100 000
Paralysie idiopathique (Bell)	51 %	9-16 %
Traumatisme	23 %	Environ 20 %
Zona géniculé 4 (syndrome de Ramsay-Hunt)	7 %	9-53 %
Borréliose de Lyme	4 %	Jusqu'à 50 % selon l'endémicité

Les auteurs rapportent que si tous les pathogènes peuvent être à l'origine d'une paralysie faciale, certains ont une affinité particulière pour ce nerf crânien dont la syphilis et le VIH. Ils rappellent également que la paralysie faciale est occasionnellement associée à un diabète, une sclérose en plaques, une maladie auto-immune. La paralysie de Bell prédomine chez l'adulte, la borréliose de Lyme et le zona géniculé semblent être les étiologies les plus courantes chez l'enfant (tableau 47). Les causes par ordre de fréquence de paralysie faciale sont la paralysie faciale idiopathique d'autant plus fréquente qu'elle concerne les adultes, puis le zona de la zone de Ramsay et Hunt (548).

Le patient présentant une paralysie faciale isolée associé à une méningite et une synthèse intrathecale d'Ig contre *Borrelia burgodeferi* ne pose pas de souci diagnostic. Dans les autres cas, le diagnostic est plus difficile. En effet au regard de la séroprévalence qui peut être élevée en zone d'endémie (6 % en population générale à Strasbourg), la recherche de diagnostics différentiels est indispensable. Par ailleurs, une sérologie négative dans une zone de forte endémie doit faire discuter la réalisation d'une PCS à la recherche d'une synthèse intrathécale d'un traitement d'épreuve (notamment chez les enfants) (548).

A noter la problématique de la sensibilité des sérologies qui semble moindre dans ces formes précoces, et justifie la recherche de synthèse intrathécale dans les zones d'endémie. Chez les enfants, une sérologie à distance peut être proposée en cas de première sérologie négative afin d'éviter une ponction lombaire inutile.

► Diagnostics différentiels de neuropathies périphériques

Les études sont résumées dans le tableau 46.

Dans les études de cohortes, les diagnostics différentiels pour les atteintes périphériques sont les neuropathies démyélinisantes, les radiculopathies sur compressions (atteinte dégénérative arthrosique), les polyneuropathies d'autres causes non précisées. Les atteintes neurologiques périphériques de la borréliose de Lyme sont les polyneuropathies axonales essentiellement sensitives, mais également mononeuropathie ou radiculapathie. Nous n'avons pas retrouvé de

différence clinique ou electromyoagraphaiques entre ses neuropathies et celles d'autres causes. L'HAS a publié en 2007 des recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant le bilan étiologique des polyneuropathies. Les étiologies différentielles proposées notamment pour les neuropathies axonales sensitives sont les neuropathies paranéoplasiques, la maladie de Sjogren, l'intoxication au cisplatine, à la vitamine B6. En cas d'atteintes des petites fibres ou du système végétatif il faudra penser au diabète, à l'alcoolisme, au VIH, et à l'amylose. En cas d'atteinte démyélinisante, les diagnostics proposés sont la polyradiculonévrite chronique. Dans les cas des mononeuropathies multiples les diagnostics sont la pan-artérite noueuse et de façon plus générale les maladies auto-immunes, la cryoglobulinémie, l'Hépatite C et la sarcoïdose (549).

Les diagnostiques différentiels des atteintes centrales retrouvées dans ces cohortes sont tous aussi éparses : le diagnostic le plus souvent cité est la sclérose en plaques ou autre maladie démyélinisante cependant elle reste un diagnostic différentiel rare. Les autres diagnostiques cités sont l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs cérébrales, les migraines +/- aura et enfin les autres atteintes infectieuses du système nerveux central (520, 546, 550).

► Diagnostics différentiels des encéphalites

En 2007, suite aux travaux de l'InVs sur l'épidémiologie des encéphalites en France et aux travaux de la SPILF, des recommandations sur le diagnostic étiologique des encéphalites notamment infectieuses et post infectieuses ont été rédigées. Le diagnostic étiologique est un diagnostic en trois niveaux, la recherche de la borréliose de Lyme fait partie de la recherche du deuxième niveau réalisé uniquement en cas d'absence de diagnostic à l'issue du premier. Les auteurs insistent sur la prudence dans l'interprétation et l'imputabilité des symptômes, notamment en l'absence d'anomalie du LCS (551). Ces données ont été à l'origine de recommandations de bonne pratique en avril 2017 par la SPILF (552). Les recommandations portent essentiellement sur les encéphalites rapidement évolutives, et mettent particulièrement l'accent sur les trois causes les plus fréquentes d'encéphalite infectieuses : herpes virus, listéria et encéphalite tuberculeuses. Par ailleurs, ces recommandations soulignent la nécessité de chercher des encéphalites auto-immunes chez les patients notamment ayant souffert d'une encéphalite à *herpes virus*, en cas d'évolution non favorable à 48 heures. Il existe également des données sur la présence chez des patients ayant des symptômes résiduels après une borréliose de Lyme d'anticorps anti neuronaux (voir chapitre cis après).

6.5 Diagnostics différentiels des formes mal déterminées, générales (asthénie, polyalgies, syndrome multiple après piqûres de tique associée ou non à des fièvres récurrentes ou un syndrome inflammatoire ou PTDLS/SPPT)

► Résumé des recommandations antérieures

Les recommandations suisses proposent un bilan minimal à réaliser avant de conclure à un *PTDLS*. Celui-ci comporte un examen clinique approfondi, y compris une évaluation par un neurologue, un rhumatologue et un psychiatre, le recueil des antécédents médicaux, y compris la documentation clinique et les résultats paracliniques, la numération globulaire complète, la mesure des électrolytes, de la fonction rénale et thyroïdienne, la recherche d'anticorps nucléaires, la réalisation d'un TDM TAP, d'une IRM cérébrale, dans le cas des symptômes neurologiques : analyse du LCS et recherche de synthèse intrathécale Ig contre BB.

Les recommandations néerlandaises proposent également une attitude différentielle selon la situation. Sans proposer de bilan systématique, ils séparent 3 situations :

- d'une part les patients avec des symptômes aspécifiques séropositifs ayant déjà été traités pour une borréliose de Lyme, ils proposent une recherche de diagnostic différentiel et un

éventuel retraitement s'il existe des données en faveur d'une infection active ou un traitement symptomatique le cas échéant.

- le patient séropositif jamais traité doit bénéficier d'une attitude similaire ;
- il est conseillé pour les patients séronégatifs avec les mêmes plaintes de ne pas proposer de traitement antibiotique et de rechercher une étiologie différentielle ainsi que de proposer un traitement symptomatique.

► Données de la littérature

Les études sont résumées dans le tableau 46.

Nous avons retenu les mêmes six cohortes rétrospectives et trois prospectives.

Dans les cohortes de patients adressés pour suspicion de la maladie Lyme, les auteurs ne font pas le lien entre le diagnostic et les symptômes à l'origine de la consultation. S'il a été possible de retrouver les diagnostiques différentiels des atteintes neurologiques tardives et rhumatologiques tardives, il a été plus difficile de faire le même travail ne sachant pas quels patients se sont présentés pour suspicion de maladie Lyme, avec des symptômes peu spécifiques dont l'altération de l'état général, des polyalgies, ne sachant pour ces patients quel diagnostic a été finalement posé.

Le diagnostic de SPPT n'est pas fréquemment posé avec une prévalence ne dépassant pas 10 %. Cependant, nous pouvons remarquer que dans toutes les séries, un nombre non négligeable de patients reçoit le diagnostic de fibromyalgie (jusqu'à 25 % des cas) (553), ou un diagnostic de maladies psychiatriques, principalement dépression ou troubles anxieux. Jusque 33 % des patients (545) n'ont pas reçu de diagnostique à l'issue de la démarche. M.O Roche Lanquetot *et al.* ont proposé une démarche étiologique standardisée à 30 patients présentant des symptômes neuropsychiques aspécifiques consultant pour une «maladie de Lyme tertiaire ». Chez ces patients une partie non négligeable comportait des anomalies sur les imageries réalisées de l'analyse du LCS ou des explorations electro physiologiques. Mais aucune comorbidité significative n'a été retrouvée lors du bilan (554). La recherche sérologique systématique de co-infectant n'a pas été utile chez ces patients.

La possibilité d'atteinte auto-immune post atteinte neurologique centrale de la borréliose de Lyme peut être évoquée. Les recommandations de la SPILF sur les encéphalites proposent la recherche d'anticorps antineuronaux dans le cas des encéphalites sans diagnostic à 48 H et en cas d'encéphalite limbique. Il existe des données sur la possibilité d'encéphalite post infectieuse chez les patients atteints d'encéphalite à HSV d'évolution non favorable (552). De même, une cohorte de patients américains ayant souffert d'une borréliose de Lyme et dont 83 présentaient des symptômes de type SPPT (340) ont été comparés à des témoins ou à des patients ayant souffert d'une borréliose de Lyme sans SPPT. Les auteurs trouvaient plus fréquemment des anticorps anti neuronaux dans cette première population de façon statistiquement significative. Ces études, du fait de leur faible nombre, ne permettent pas de faire un lien de causalité entre la présence de ces anticorps et les symptômes résiduels. Mais elle permet d'ouvrir le débat sur la possibilité d'encéphalites dysimmunitaire chez les patients n'évoluant pas favorablement après un neurolyme.

Cas particuliers des syndromes fébriles récurrents

La fièvre récurrente n'entre pas à stricto sensu dans le tableau de la borréliose de Lyme. Cependant, l'espèce *Borrelia miyamotoi* est responsable de fièvre récurrente (13). Par ailleurs, le fébricule avec ou sans sueur est une plainte souvent retrouvée chez les patients se plaignant de SPPT. Il nous a paru donc nécessaire d'y consacrer un paragraphe dans le diagnostic associé ou différentiel. Il a été décrit des fièvres récurrentes liées à d'autres *Borrelia* qui doivent être recherchées en cas de déplacement à l'étranger. Elles sont transmises par les tiques du genre Ornithodoros et sont surtout présentes en Afrique, et sur le pourtour méditerranéen.

Plusieurs démarches diagnostiques concernant les fièvres prolongées ou récurrentes ont été proposées. Les causes infectieuses représentent de 11 à 40 % des diagnostics. Les diagnostics sont alors des fièvres canalaires (voies urinaires, biliaires), des abcès profonds, des endocardites, les infections sur matériels étrangers ou certaines viroses. Plus rarement le diagnostic est celui de tuberculose, exceptionnellement une brucellose, rickettsioses ou bartonellose. Les néoplasies correspondent à 10 à 30 % de ces fièvres. Les maladies inflammatoires peuvent également la cause de fièvre prolongée. Nous proposons dans le schéma 4 un ensemble d'examens qui peuvent être proposés en cas de fièvres récurrentes ou persistantes authentifiées. Le bénéfice/risque/coût de chacun de ces examens doit être pensé et la prise en charge doit donc être concertée (notamment avec le médecin interniste et l'infectiologue) (555, 556).

6.6 Autres infections associées

D'autres éléments peuvent également avoir leur intérêt dans cette démarche diagnostique différentielle chez les patients ayant, dans les suites d'une piqûre de tique, développé une symptomatologie aigüe ou persistante. La responsabilité de copathogène transmis lors de la piqûre de tique est à l'origine d'un débat dans la littérature. Les tiques sont, selon les régions, porteuses de plusieurs pathogènes potentiels (14). L'imputabilité de ces pathogénes en pathologie humaine est encore mal connue. Pour chaque pathogène sera discutée son éventuelle implication comme diagnostic différentiel de la borréliose de Lyme ou comme diagnostic associé à l'origine d'une aggravation des symptômes ou de leur durée. En fin sera discutée l'imputabilité de chacun de ces pathogènes dans des symptômes plus prolongés, supérieurs à 6 mois.

Seul les recommandations de l'IDSA (87) évoquent et traitent la conduite diagnostique et le traitement de babésiose humaine et de l'AGH.

D'autre part, la société de la borréliose allemande évoque (170) l'implication comme copathogène l'AGH, la rickettsie, la babésiose, les bartonelloses, mais également des pathogènes non transmis par les tiques, le mycoplasme, le yersinia et le chlamydia. Les auteurs n'abordent pas le traitement de ces co pathogènes mais évoquent juste une durée de traitement plus longue et une résistance plus fréquente sur des arguments indirects (modification lymphocytaire).

Nous n'avons traité dans cette partie que les maladies vectorielles à tique qui sont soit des diagnostics différentiels de la borréliose de Lyme (présentant un ou des symptômes compatibles avec une des formes de maladies de Lyme) ; soit à l'origine, en cas de co-infection, d'une modification de la symptomatologie ou de la durée des symptômes de la borréliose de Lyme. Ce paragraphe n'est pas une liste exhaustive de l'ensemble des maladies vectorielles à tiques, de leur diagnostic et leur traitement.

6.6.1 Babésiose

La babésiose peut être à la fois un diagnostic différentiel et un diagnostic associé de la borréliose de Lyme.

Les tiques *Ixodes ricinus* sont les vecteurs de la babésiose, ce qui explique la possibilité d'une co infection avec la borréliose de Lyme.

Agent étiologique

En Europe, 3 espèces ont été décrites. La principale espèce est *Babesia divergens*, un parasite protozoaire qui infecte les hématies. On la retrouve principalement dans le bétail et chez les personnes immunodéprimées ou splénectomisées, même si 2 cas ont été décrits chez des patients jeunes immunocompétents (557, 558)

Récemment, une nouvelle espèce a été décrite, *Babesia sp. EU1*, identifiée chez 2 patients splénectomisés. Une dernière espèce a été décrite : *Babesia microti*. Elle est surtout présente aux Etats Unis, mais un cas autochtone a été décrit chez un patient allemand atteint d'une leucémie aigüe (559).

Incidences-prévalences

La séroprévalence (sérologie avec immunofluorescence indirecte) en Europe, dans des populations vivant dans des régions endémiques et exposées aux piqûres de tiques, varie de 1,5% à 17,7% en fonction du pays (560-562).

Une étude récente belge a montré une séroprévalence (immunofluorescence indirecte), parmi 199 patients piqués par une tique et présentant un syndrome pseudo-grippal, de 9% (n=8), 33,2% (n=66) et 39,7% (n=79), respectivement, pour *B.microti, B.divergens et Babesia sp.EU1*. (563)

En Europe, les babésioses sont dues à *B.divergens* dans 70% des cas et sont observés chez des patients splénectomisés dans 84% des cas.

En France, la babésiose bovine due à *B. divergens* est connue depuis 1900. L'étude des cas bovins et humains a permis d'impliquer *Ixodes ricinus* comme tique vectrice de la babésiose humaine. La maladie est particulièrement répandue dans les régions du Nord-Ouest, Sud-Ouest et Centre.

L'incidence clinique de la babésiose bovine est faible, de l'ordre de 0,4 % alors que la séroprévalence est en revanche bien plus élevée (de 25 à 80 %) dans les zones d'endémie en début d'automne.

Les cas humains surviennent durant la période d'activité des tiques (564). Actuellement, une quinzaine de cas d'infection à *B. divergens* ont été rapportés en France, et tous étaient splénectomisés, et la plupart des cas ont été diagnostiqués avant les années 2000. (565)

Une étude de séroprévalence réalisée chez 2975 bucherons dans le Nord-Est de la France (Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Bourgogne) de 2002 à 2003, rapporte une prévalence moyenne de 2,6%, allant de 0,9% en Franche-Comté à 3,2% en Lorraine. (265)

Description clinique

Les signes cliniques d'infection ne sont pas spécifiques et comprennent une fièvre élevée, des céphalées et des myalgies. En phase aigüe, une anémie, un ictère et une hémoglobinurie sont fréquentes et peuvent entrainer le décès.

Les cas humains surviennent durant la période d'activité des tiques, du mois d'avril au mois de novembre. Actuellement, une quinzaine de cas d'infection à *B. divergens* ont été rapportés en France. Quelques cas d'infections à *Babesia microtii* ont aussi été décrits.

Chez l'immunocompétent, les signes cliniques d'infection ne sont pas spécifiques et comprennent une fièvre élevée, des céphalées et des myalgies, …. En l'absence de traitement il existe cependant des formes sévères notamment avec des atteintes médullaires, hépatiques, une anémie hémolytique, un ictère et une hémoglobinurie.

Les formes concernant les patients aspléniques et impliquant *B. divergens* semblent plus sévères avec une mortalité élevée, des symptômes généraux importants et une hémolyse avec CIVD et des atteintes neurologiques.

La babésiose persistante ou cyclique est possible notamment chez les immunodéprimés, elle se manifeste par une fièvre cyclique et par une parasitémie mesurable dans le sang.

Dans les symptomatologies aigües

Une revue de 2013 (566) a rapporté des formes neurologiques de babésiose, les auteurs notent que les complications neurologiques sont retrouvées lors de parasitémie intense. Dans une série

de 34 patients admis à l'hôpital pour babésiose, deux avaient des modifications de leur état psychique et trois souffraient de léthargie, mais aucun n'a été classé comme atteint d'une forme neurologique. Des cas isolés de coma ont été décrits, mais l'imputabilité de *babesia* chez des patients en défaillance multiviscérale est incertaine. Les auteurs décrivent la possibilité d'une cytoadhérence excessive de *babesia* dans les vaisseaux cérébraux responsable de formes neurologiques sévères. Cependant, l'autopsie d'un patient asplénique mort d'une babésiose avec hémorragie cérébelleuse a montré la présence de parasites situés dans la lumière vasculaire sans aucun argument pour une séquestration ou une cytoadherance. *A contrario*, il existe une parasitémie plus importante dans les vaisseaux cérébraux que dans le reste du corps. Les formes neurologiques de la babésiose semblent donc apparaitre dans le cadre d'encéphalites aigües fébrile et paraissent être moins impliquées dans les paralysies faciales ou méningoradiculite. Des cas de babésiose ont été décrits en France, chez l'immunocompétent, elles sont dominées par des syndromes viraux peu sévères, mais elle peut sans traitement évoluer vers une forme sévère notamment avec des atteintes médullaire et hépatique (557). Le diagnostic est évoqué devant un syndrome pseudogrippal fébrile associée ou non à une hépatosplenomégalie et un ictère. On peut constater une anémie hémolytique, une cytolyse hépatique, une dégradation de la fonction rénale (87). Les formes concernant les patients aspléniques et impliquant *B. divergens* semblent plus sévères avec une mortalité élevée des symptômes généraux importants et une hémolyse avec CIVD (564). Le diagnostic sérologique qui manque de sensibilité est souvent mis en défaut. Le diagnostic doit être posé sur frottis sanguin, mais la parasitémie faible rend ce diagnostic difficile et nécessite des laboratoires entrainés. La PCR peut être une alternative, mais les performances sont encore à évaluer (557).

Sans être responsable par lui-même de symptômes neurologiques dans les formes peu sévères, *babesia* pourrait, à titre de co-contaminant, avoir un role de facilitateur de borréliose de Lyme. Des modèles animaux montrent que les deux pathogènes pourraient avoir un rôle de facilitation réciproque. Par ailleurs, la co-infection pourrait être à l'origine d'une modification des symptômes et de leur durée. Krause *et al*. ont ainsi étudié le statut sérologique pour les deux maladies sur une cohorte comportant la quasi-totalité de la population d'une île testée de façon systématique tous les six mois pendant 4 ans. Tous les cas de borréliose de Lyme ou de babésiose suspectés sur l'ile ont été vus. Le diagnostic de Lyme était posé en présence d'un érythème migrant de plus de 5 cm ou la présence de symptômes compatibles et une élévation de 2 dilutions (X4) du titre de la sérologie (ÉLISA+ WB) ou d'une PCR positive dans le sang. Le diagnostic de babésiose était fait sur des symptômes concordants, un frottis retrouvant les pathogènes, l'élévation du titre sérologique de deux dilutions (X4) ou d'une PCR spécifique dans le sang positive. Les patients atteints des deux pathologies présentaient davantage de symptômes que ceux mono infectés par la borréliose de Lyme (5,9 vs 3,9 <0,001). La durée des symptômes était plus longue (durée des symptômes supérieure à 3 mois dans 50 % en cas de co-infection vs. 4 % en cvas de mono-infection de borréliose de Lyme ; p <0,001) (261).

Ces éléments n'ont pas encore été observés en France ou en Europe.

La séroprévalence de la babésiose en Alsace chez des individus sains (forestiers) est de 0,9 à 3,2 % dans l'est de la France chez des travailleurs non symptomatiques en milieux naturels. (265). La présence d'anticorps est relativement peu spécifique pour porter un diagnostic de certitude sur sa seule présence. En l'absence d'élément de meilleure qualité, elle reste un élément essentiel parmi un panel d'arguments pour porter le diagnostic.

Ajout de la FFMVT

Cependant, en l'absence de gold-standard, la sensibilité est très difficile à évaluer.

Dans des formes persistantes

Une revue systématique sur la base Medline a été menée par Lantos *et al.* sur l'implication d'éventuelle confection par des pathogènes transmis lors de la piqûre de tiques lors de symptomatologie chronique, trainante, aspécifiques. Les études retenues portaient sur l'humain, à l'exclusion des éditoriaux ou des revues.

La babésiose persistante ou cyclique est possible notamment chez les immunodéprimés, mais pour les auteurs elle s'accompagne de façon quasi systématique de fièvre, mais surtout d'une parasitémie mesurable (frottis et éventuellement PCR). Les auteurs retrouvent des preuves de faible niveau scientifique d'une possibilité de transmission de *Bartonella* lors de piqûre de tiques ou de la co-infection de *Bartonella* et Lyme (258). Dans l'étude de Krause *et al*., nous avons vu que la co-infection entre la borréliose de Lyme et la babésiose même chez les immunocompétents pouvait prolonger les symptômes. La fatigue était le symptôme qui se prolongeait dans le temps. Elle concernait à 6 mois 35 % des co-infectés vs 3 % des mono-infectés par la borréliose de Lyme. Les auteurs ne décrivent pas de nécessité de retraiter ces patients co-infectés. Ces données restent à interpréter avec prudence. En effet, il n'existe pas de PCR commerciale concernant la détection de *borrelia* dans le sang, les PCR « maisons » utilisées dans cet article restent très sensibles à d'éventuels contaminants et les données de sensibilité et spécificité ne sont pas connus. Cependant, cet article met en évidence des données intéressantes sur une éventuelle « synergie » entre les deux pathogénies à l'origine de la borréliose de Lyme et la babésiose transmises toutes deux par le même vecteur (261).

Une revue systématique de la littérature a été publiée par Sanchez *et al.* en 2016 (567) concernant le diagnostic, la prévention, et le traitement de la borréliose de Lyme, de la babésiose et de l'AGH. Un total de 3350 articles ont été screenées, 361 lus intégralement. Ils ont relevé plusieurs autres facteurs de risque de babésiose : l'hypolymphocytose B profonde après un traitement par Rituximab, la greffe d'organe solide ou de moelle ou les patients atteints par le VIH lorsque les CD4 sont bas.

Traitement

Le traitement de la babésiose a été rapporté uniquement dans les recommandations de l'IDSA. Ils proposent de traiter l'ensemble des patients symptomatiques (A III), lorsque le parasite a été détecté dans le sang par frottis ou PCR. Les patients ne présentant pas de preuves microbiologiques de l'imputabilité du protozoaire ne doivent pas selon les auteurs être traités (E III), notamment si le patient a uniquement une sérologie positive. À fortiori, les patients asymptomatiques avec uniquement une sérologie positive (E III) ne doivent pas être traités. Le traitement proposé est l'atovaquone (750 mg ou 20mg/kg toutes les douze heures) associé à l'azithromycine (500 à 1000 mg ou 10mg/kg) un jour puis 250 mg/j (5 mg/kg) ou la clindamycine 600mg (7 à 10mg/Kg) toutes les 8 heures par voie orale associée à la quinine 650 mg (8 mg/kg) per os toutes les 8 h pour 7–10 jours (AI). L'association clindamycine et quinine peut être réservée aux formes sévères (A III). Le traitement peut être prolongé en cas de parasitémie persistante (frottis, PCR). Les échanges transfusionnels peuvent être discutés en cas d'hémolyse réfractaire et de pronostic rénal, pulmonaire ou hépatique avec une parasitémie supérieur à 10 % (A III). Quels que soient les symptômes, le retraitement doit être évoqué selon les auteurs en cas de parasitémie persistante à 3 mois, mais la recherche ne doit pas être systématique chez l'immunocompétent. Les doses d'azithromycine doivent être augmentées à 600 ou 1000 mg par jour chez les patients immunodéprimés (IIb-C). Les recommandations concernant les formes peu sévères se basent sur des essais thérapeutiques les autres fondent sur de courtes séries, des cas isolés ou des opinions d'expert.

La revue systématique de Sanchez *et al*. (567) reprend ces recommandations. Elle propose, en plus des traitements sus-cités, l'association clindamycine et atovaquone, non testée dans des essais cliniques controlés, mais dont l'efficacité a été rapportée dans des cas cliqniues. Par ailleurs, ils citent une étude cas-témoins de patients immunodéprimés en faveur d'une association

traitement plus long de 6 semaines comportant une bithérapie azithromycine et atovaquone, clindamycine et atovaquone ou une trithérapie comme par exemple atovaquone, azithromycine et clindamycine ou atovaquone, clindamycine et artemisinine, sans supériorité d'un traitement par rapport à l'autre. Nous n'avons pas trouvé d'essais thérapeutiques postérieurs à cette revue systématique ni de série de cas permettant de compléter les éléments ci-dessus.

6.6.2 Anaplasmose granulocytaire humaine (AGH)

Agent étiologique

L'anaplasmose granulocytaire humaine est causée par la bactérie intracellulaire stricte *Anaplasma phagocytophilum* transmise par les tiques *Ixodes ricinus* en Europe.

L'anaplasmose granulocytaire humaine existe en France et est décrite surtout dans le Nord Est (Alsace).

Description clinique

L'AGH existe en France. Dans l'étude l'étude Alsa(ce) tique (568), 3 cas définis et 23 déclarés ont été recensés. Tous se présentaient comme des arthromyalgies fébriles aigües. L'IDSA dans ces recommandations décrivent une pathologie spontanément résolutive en moyenne en 30 jours, avec des polyalgies fébriles et quand elle est réalisée des anomalies modérées de la numération formule sanguine. Cependant, des formes sévères ont été décrites avec défaillances multiviscérales notamment chez les patients atteints de néoplasie. La bactérie est diagnostiquée avant antibiothérapie par frottis, mais avec un risque de faux positif en cas d'opérateur non habitué ou par PCR. Le diagnostic est alors seulement posé par la sérologie (87). Cette technique pose la question de sa spécificité, car 1,7 % des travailleurs en milieux naturels français sont séropositifs dans l'est du pays (568). La bactérie ne semble pas avoir de tropisme neurologique particulier.

Dans la revue de Lantos *et al*. citée précédemment, les auteurs ne trouvent aucune preuve de l'existence d'une anaplasmose chronique chez l'homme (258). De même, dans alsa(ce) tique, il n'est pas décrit de forme persistante (568). L'IDSA ne relate pas non plus d'argument en faveur de l'existence d'une forme persistante. L'AGH est soit rapidement favorablement évolutive chez les immunocompétents, soit rapidement fatale (87). Une étude a comparé les patients co-infectés par l'AGH (sérologie et culture sanguine) et présentant un érythème migrant avec les patients mono-infectés. La pathologie ne semble pas plus sévère en cas de co-infection et n'est pas plus durable (569).

Le traitement de l'AGH a été décrit uniquement dans les recommandations de l'IDSA en 2006. Ils proposent le traitement systématique de tous les patients symptomatiques, afin de ne pas sous-traiter ceux qui pourraient évoluer vers une forme grave (A III). Le traitement proposé est la doxycycline (A II) 100 mg X2 (4mg/kg en deux doses pour les enfants de plus de 8 ans) pour 10 jours que le patient soit co-infecté ou non. Chez les enfants de moins de 8 ans, la durée du traitement doit être plus courte du fait du risque encouru (arrêt 4 à 5 jours après la fin de la fièvre (B III). Ce traitement doit être associé à celui de la borréliose de Lyme (AI). Les auteurs de la recommandation n'ont pas proposé d'autre traitement antibiotique (E III), notamment l'azithromycine, la levofloxacine et la rifampicine pour lesquels il existe des données insuffisantes ou contradictoires. En cas de fièvre persistante, après 48 h d'antibiotique les diagnostics différentiels ou associés doivent être discutés, notamment la babésiose (87).

La revue systématique de 2016 de Sanchez *et al* (567) n'a pas modifié ces recommandations proposant simplement en alternative la rifampicinne, 300 mg oral deux fois par jour pour dix jours.

6.6.3 Virus TBE

Kristoferitsch *et al.* évoque également la place du TBE comme diagnostic différentiel notamment des formes à type de méningoradiculite ou de méningomyélite (570). Les piqûres de tiques peuvent théoriquement cotransmettre la TBE. Les tiques en France notamment dans l'Est sont porteuses de ce virus. Les cas décrits dans l'étude Alsa(ce)tique sont des patients dans leur grande majorité fébrile ou présentant un syndrome pseudo grippal (environ 70 %), il n'y avait pas de tableau de myélites, mais 35 % avaient une paralysie faciale, donc un tableau pouvant mimer une borréliose de Lyme (568).

Dans le chapitre 3.2 « Agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives (> 6 mois, à plusieurs années) », nous avons vu qu'il n'existait pas d'argument pour des formes chroniques de TBE en dehors des séquelles post infectieuses, post encéphalitiques.

6.6.4 Bartonnellose

Les bartonelles sont des bactéries intracellulaires.

Les principales bartonelles pathogènes pour l'homme sont *B. henselae* (responsable de la maladie des griffes du chat)*, B. quintana, et B. bacilliformis* (267, 571, 572).

Il existe de nombreuses espèces de bartonelles présentes chez l'animal, notamment chez les rongeurs (573). Il a été montré que les tiques peuvent être infectées par *Bartonella henselae*, mais aussi par d'autres espèces : B grahamii, B. taylorii, B. doshiae... (573, 574).

En Europe, *Bartonella* a été détectée chez la tique *D. reticulatis et Ixodes spp*. Le taux d'infection de la tique à *Bartonella* varie de 1,2% en République tchèque à 60% aux Pays-Bas (21). En France, elle serait plus proche de 1%.

Récemment, il a été montré de manière expérimentale que la tique *I. ricinus* pouvait transmettre la bactérie après piqûre (262).

Plusieurs cas cliniques ont évoqué la transmission de *Bartonella* de la tique à l'homme, en Russie, Slovénie, Pologne, et France (234).

En France, 3 patients avec un syndrome SENLAT ont eu un diagnostic d'infection à *B. henselae* après piqûre de tique (250).

Une équipe américaine a montré la présence de *Bartonella spp* dans le sang de patient après contact avec des animaux, par une technique PCR « maison » ; non standard (PCR ADN 16S-23S et PCR spécifique *B.Koehlerae*). Dans leur dernière étude, sur 296 patients présentant des symptômes chroniques (arthralgie, myalgie, fatigue, céphalées), une sérologie *Bartonella* (par immunofluorescence) était positive dans 62% des cas comprenant *B.henselae, B. Koehlerae* (agent responsable de bactériémie chez les félins), *et B.Vinsonii berkhoffi* (agent responsable de bactériémie chez les chiens). Une PCR était positive dans 41% des cas (217).

Une autre étude Française réalisée chez 66 patients ayant été exposés à une piqûre de tique et ayant consulté leur médecin pour des symptômes chroniques compatibles avec un SPPT (fatigue, douleur musculaire) a montré la présence de *Bartonella* dans le sang après culture longue sur milieux spécifiques, chez 6 patients. Les *Bartonella* identifiées par PCR étaient *B.henselae* (n=3), *B.doshiae, B.tribocorum* et *B.schoenbuchensis*. Parmi les 6 patients, 4 avaient également eu un contact régulier avec des chiens, chats et autres animaux (575).

L'utilisation d'une PCR non standard avec un risque de contamination, la présence de *Bartonella* peu pathogène pour l'homme, et le manque de groupe contrôle, ne permettent pas de faire un lien entre la présence du pathogène et les symptômes à partir de ces observations.

Co-infection ou diagnostic différentiel ?

Comme il a été montré dans le chapitre des formes articulaires, des formes chroniques de polyarthralgies de bartonnelose sont possibles et la bactérie est potentiellement transmise par les tiques. Elle fait donc partie à ce titre des diagnostics à évoquer face à une polylagie persistante après une piqûre de tique notamment en cas d'inflammation systémique (fièvre oscillante, élévation des marqueurs sériques de l'inflammation).

Nous n'avons pas trouvé d'étude humaine concernant la possibilité d'une co-infection avec la borréliose de Lyme, nous n'avons trouvé qu'une étude de séroprévalence, il s'agit d'une cohorte de patients traités pour borréliose de Lyme avec réponses incomplètes aux bétalactamines. Les patients se plaignaient de troubles neurologiques (60,89 %), musculaires (41,29 %), oculaires (16,7 %), cardiaques (12,4 %) et auditifs (6,8 %). 8,07 % de ces patients étaient également séropositif pour le *Bartonnela hensalae*. La doxycycline étant un traitement de choix de cette bactérie intracellulaire, il peut se discuter la recherche de cette affection en cas de résistance aux bétalactamines avec de symptômes rhumatologiques persistants. Une petite série de 3 patients atteints arthralgies, polyalgies persistantes, asthénie, troubles des fonctions supérieures et dans un cas fièvre modérée a été rapportée (233). Les trois patients ont été adressés pour des formes tardives de borréliose de Lyme. La sérologie pour *Bartonella henselae* était fortement positive avec dans tous les cas une PCR positive dans le LCS pour les deux pathogènes (*Bartonella* et *Borrelia*) et pour deux cas sur trois, une PCR positive dans le sang pour *B. henselae*. De façon inattendue, une partie des patients avait été traitée par la doxycycline sans effet. Deux patients ont été traités avec succès par cefotaxine, et un par azithromycine.

6.6.5 Candidatus neoehrlichia mikurensis

La symptomatologie de *Candidatus neoehrlichia mikurensis* en fait essentiellement un diagnostic différentiel des formes précoces avec des symptômes pouvant être confondus avec l'érythème migrant (fièvre polyalgies, dermo hypodermite). Il n'a pas été décrit de forme chronique en dehors d'un épisode de fièvre prolongée (268). (Cf. chapitre 3.2.2 Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive identifiés dans la littérature).

6.7 Conclusion et recommandations

► Avis et recommandations du groupe de travail

Ce chapitre est transversal. De ce fait, les recommandations émises par le groupe de travail en lien avec les diagnotics différentiels sont dans les chapitres correspondants aux différentes pathologies ou symptômes.

7. Les autres maladies vectorielles à tiques (MVT)

Nous traitons dans cette partie des autres maladies vectorielles à tiques (MVT) n'ayant pas déjà été traitées dans le chapitre 6.6 « Autres infections associées ».

7.1 Erhlichioses

La répartition géographique est spécifique à chaque ehrlichiose et étroitement dépendante de la répartition du vecteur intervenant dans le cycle infectieux.

Anaplasma phagocytophilum est responsable de l'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH), et est la principale erhlichiose en France.

Le premier cas d'AGH a été décrit aux Etats-unis en 1994, puis en Europe, en 1997 en Slovénie. Depuis, environ 70 cas ont été décrits partout en Europe.

En France, les cas restent sporadiques et surtout présents dans l'Est de la France :

Un cas a été décrit en Alsace en 2013 (580).

Une étude sur 15 patients présentant de la fièvre après piqûre de tique, de Juin à septembre 2009 dans l'Est de la France, avec sérologie et PCR sanguine systématique a pu mettre en évidence 3 cas d'AGH (580).

L'étude ALSA(CE)TIQUE réalisée du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015, a regroupé 388 médecins. Sur près de 700 cas, 3 cas d'AGH ont été décrits Le rapport final de l'étude avec le calcul de l'incidence n'a pas encore été publié (568).

Dans le Nord-Est de la France, dans une population de patients travaillant en forêt ; la séroprévalence était de 1,7% (265).

Candidatus Neoerhlichia mikurensis est une bactérie émergente et responsable de fièvre chez l'immunodéprimé (5).

Le premier cas humain a été rapporté en Suède en 2010 (252).

La séroprévalence dans une population de forestiers polonais était de 1,6% (5/316 patients) (581)

Aucun cas d'infection par ehrlichiose n'a été décrit en France.

7.2 Fièvre Q

La fièvre Q est une zoonose secondaire à l'infection par *Coxiella burnetii*. *C. burnetii* a été détecté dans plusieurs dizaines d'espèces de tiques dans le monde, mais le rôle de la tique dans la transmission de la maladie est probablement mineur, pour des raisons de compétence vectorielle (capacité du vecteur à transmettre un agent infectieux à l'homme) (582).

7.3 Méningo-encéphalite à tiques

Le virus responsable de la Méningo-encéphalite à tiques (MET) est transmis principalement par la tique du genre *Ixodes* et est surtout endémique en Europe centrale et de l'est.

En France, l'incidence de la maladie est faible et concerne principalement l'Est de la France (4 cas en 2007 dont 3 en Alsace et 1 en Haute-Savoie) (583). Cependant, 2 cas ont été décrits dans la Loire et dans le Médoc, sans voyage en zone d'endémie, mettant en évidence une possible infection hors foyer connu.

Dans l'étude ALSA(CE)TIQUE réalisée de janvier 2014 à décembre 2015, 14 cas d'encéphalite à tiques ont été diagnostiqués (568) (7 cas en moyenne par an).

De 1968 à 2005, 64 cas d'encéphalite à tique ont été recensés en France (étude rétrospsective, diagnostique sérologique, avec présence IgM et IgG dans le sang). (584)

Entre 1988 et 2003, 1 à 9 cas de MET ont été diagnostiqués chaque année en Alsace par la recherche du taux d'IgM spécifiques (référence ECDC Européen, données de l'Observatoire Régional de la Santé d'Alsace).

La séroprévalence chez les personnes exposées à risque est estimée à 3,4% dans l'Est de la France, allant de 2,2% en Franche-Comté jusqu'à 5,5% en Alsace (585).

La séroprévalence, chez les personnes travaillant en forêt, dans l'Est de la France, est de 2,3% (265).

Cependant il semblerait que cette maladie soit sous diagnostiquée car la MET est mal connue des médecins et seuls les cas nécessitant une hospitalisation (donc les plus sévères) sont susceptibles d'être identifiés.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Agent étiologique

Le virus TBE (*Tick Borne Encephalitis*), responsable de la méningo-encéphalite à tiques, est transmis principalement par les tique du genre *Ixodes* et est endémique en Europe centrale et de l'Est.

Incidences

En France en 2014-2015, la présence d'un foyer d'encéphalite à tiques en Alsace était confirmé et ce, même si le nombre de cas déclaré est resté faible (7 cas en moyenne par an).Cependant, 2 cas ont été décrits dans la Loire et dans le Médoc, sans voyage en zone d'endémie, mettant en évidence une possible infection hors foyer connu. Il semblerait que cette maladie soit sous-diagnostiquée car la méningo-encéphalite à tiques est mal connue des médecins et seuls les cas nécessitant une hospitalisation sont identifiés.

Description clinique

L'infection peut être asymptomatique.

Quand ce n'est pas le cas, le tableau clinique évolue en deux phases après une période d'incubation qui peut aller jusqu'à quelques semaines. Il existe au début un syndrome pseudo-grippal aspécifique (fièvre, myalgies, céphalées) puis, après une amélioration transitoire, une partie des patients va développer des signes méningés et encéphalitiques (confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, déficit focalisé, troubles du langage, tremblements). Des cas de myélite ont également été décrits.

Stratégie diagnostique

Le diagnostic repose comme pour toute encéphalite sur la clinique, la réalisation d'une IRM cérébrale et d'une ponction lombaire qui montrera une méningite lymphocytaire.

Le diagnostic étiologique repose aussi sur la détection d'IgM spécifiques en ELISA dans le LCS et dans le sérum. Les IgM apparaissent entre 0 et 6 jours après le début des symptômes et les IgG peuvent persister jusqu'à 10 mois après l'infection sans pour autant qu'il y ait persistance de la maladie.

La maladie est immunisante.

Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de traitement antiviral à l'heure actuelle.

Un vaccin inactivé existe. Le groupe de travail le recommande pour les professions et les personnes exposées (forestiers, séjour en zone d'endémie).

L'évolution est favorable pour une majorité des patients, mais jusqu'à 10 % des cas peuvent garder des séquelles neurologiques. La mortalité décrite va de 0,5 à 2 %. Il n'y a pas d'argument à l'heure actuelle pour des formes chroniques de méningo-encéphalite à tiques en dehors des séquelles postinfectieuses.

En savoir plus : https://ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet

7.4 Rickettsioses à tiques (groupe boutonneux)

Les rickettsioses sont un groupe de maladies infectieuses dues aux *rickettsies*.

Les *rickettsies* sont des bactéries intracellulaires strictes appartenant à la famille des *Rickettsiaceae* et sont transmises à l'homme par des arthropodes (tiques, puces, poux, acariens, en fonction de l'espèce).

Les *rickettsies* transmises à l'homme par les tiques sont classées dans le groupe boutonneux en raison des éruptions cutanées qu'elles causent. Le groupe boutonneux compte une quinzaine d'espèces qui sont vectorisées en France par des tiques dures (*Ixodidae*).

Trois rickettsioses transmises par des tiques, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), le scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite (SENLAT) et le *Lymphangitis-Associated Rickettsiosis* (LAR) représentent l'essentiel des cas de rickettsioses diagnostiqués en France chaque année, et sont aussi les plus communes en Europe.

La FBM est essentiellement due à *Rickettsia conorii (R. conorii*), transmises par la tique *Rhipicephalus sanguineus (Rh. sanguineus*) dans le Sud de la France. L'incidence annuelle de la maladie dans la région de Marseille a été estiméen en 2009 à 50 cas / 100 000 habitants (21). La majorité des cas sont diagnostiqués entre Juillet et Août.

Une autre espèce, *R. massiliae*, qui a été isolée pour la première fois aux environ de Marseille en 1992 dans des *Rh. sanguineus*, cause des cas de FBM. Le premier cas de FBM à *R. massiliae* a été confirmé en 2005 sur un prélèvement datant de 20 ans auparavant en Italie. Actuellement, seulement quelques cas sporadiques d'infection humaine en Europe ont été décrits (586).

Le SENLAT est transmis à l'homme par les tiques du genre *Dermacentor* et survient en automne et hiver en France. La maladie est prévalente dans de nombreux pays européens.

Entre janvier 2002 et décembre 2007, 86 patients ont eu un diagnostic de *SENLAT* en France au CNR (Centre National de Référence) des *Rickettsies* : 57% secondairement à une infection par *Rickettsia slovaca* et 8% secondairement à une infection à *Rickettsia raoulti* (587).

La LAR survient au printemps et en début d'été dans le sud de la France.

En Asie, *Hyalomma asiaticum* est le vecteur de *R. sibirica mongolitimonae* mais en France, la bactérie a été détectée chez des *Rhipicephalus*.

Description clinique (Source complémentaire: Société française de microbiologie)

Les rickettsioses boutonneuses transmises par les tiques sont caractérisées par une triade clinique composée d'une ou plusieurs escarres d'inoculation au site de piqûre, de la fièvre et une éruption cutanée.

Dans la FBM, l'escarre est le plus souvent unique, au niveau des membres inférieurs et s'accompagne d'une fièvre élevée, de céphalées, de myalgies et d'une éruption maculo-papuleuse généralisée épargnant la tête.

Dans le SENLAT, l'escarre d'inoculation est unique, parfois douloureuse, au niveau du cuir chevelu et associée à des céphalées, un fébricule et des adénopathies cervicales douloureuses dans le territoire de drainage lymphatique de l'escarre.

Dans le LAR, plusieurs escarres peuvent être présentes. Une traînée de lymphangite qui s'étend de l'escarre d'inoculation à l'adénopathie de drainage la plus proche, peut être visible.

Stratégie diagnostique

Les rickettsies étant des bactéries intracellulaires strictes, leur culture est fastidieuse et réservée à des laboratoires spécialisés disposant de moyens de culture cellulaire en niveau de sécurité biologique 3. Le diagnostic de routine est obtenu par la sérologie qui sera positive à distance du début des symptômes (au minimum 2 semaines). La technique sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte.

La détection moléculaire par PCR, qui cible le gène gltA codant la citrate synthase, est très sensible et spécifique et peut être réalisée sur biopsie ou écouvillonnage d'escarre d'inoculation.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention des rickettsioses est la doxycycline (200 mg/j chez l'adulte en l'absence de grossesse en cours, ou 4mg/kg/j chez l'enfant à partir de 8 ans), pour une durée de 7 jours. Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, les macrolides (azithromycine 10 m g/Kg/jour pendant 3 jours) sont recommandés.

L'évolution des rickettsioses est dans la majorité des cas spontanément favorable mais il existe dans 6% des cas des formes sévères de FBM nommées FBM malignes, qui se compliquent d'éruption purpurique, de coagulation intravasculaire disséminée et de défaillance multiviscérale. Ces formes sévères, grevées d'un taux de mortalité de 1/3, surviennent préférentiellement chez des patients avec comorbidités (diabète, éthylisme, âge avancé, déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase (G6PD)).

Dans le cas du SENLAT, les adénopathies cervicales et l'asthénie peuvent mettre plusieurs semaines à disparaître. De plus, une alopécie résiduelle peut persister au niveau du cuir chevelu après cicatrisation de l'escarre.

► Avis et recommandations du groupe de travail

Agent étiologique

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires de la famille de *Rickettsiaceae*, transmises par des arthropodes (puces, poux, acariens, tiques).

Le groupe boutonneux comprend une quinzaine d'espèces qui sont vectorisées en France par des tiques dures (majoritairement par *Rhipicephalus* et *Dermacentor*).

En France, elles sont surtout présentes sur le pourtour méditerranéen lors de la saison estivale et au printemps. Les espèces le plus fréquemment retrouvées en France sont *Rickettsia conorii* qui est l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) ; *rickettsia slovaca* qui est le principal

agent du *scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite* (SENLAT), également appelé *dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy* (DEBONEL) ou t*ick borne lymphadenitis* (TIBOLA) ; et *Rickettsia mongolitimonae* qui est l'agent de la l*ymphangitis associated rickettsia (*LAR*).*

Incidences

L'incidence annuelle de la FBM dans la région de Marseille a été estimée en 2009 à 50 cas / 100 000 habitants. La majorité des cas sont diagnostiqués entre juillet et août.

Entre janvier 2002 et décembre 2007, 86 patients ont eu un diagnostic de SENLAT en France au CNR (Centre National de Référence) des *Rickettsies*.

Aucune donnée d'incidence en France n'a été retrouvée pour la LAR.

Description clinique

Le signe commun à toutes les rickettsioses du groupe boutonneux est la présence d'une escarre d'inoculation au site de la piqûre de tique.

Dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne, cette escarre s'accompagne d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une éruption maculo-papuleuse diffuse n'épargnant pas les paumes ni les plantes.

Dans le *scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite,* l'escarre d'inoculation est présente au niveau du cuir chevelu et associée à des céphalées, un fébricule et des adénopathies cervicales douloureuses. Dans la *Lymphangitis associated Rickettsia*, il existe une traînée de lymphangite qui va de l'escarre d'inoculation à l'adénopathie de drainage la plus proche, qui est souvent sensible.

Stratégie diagnostique

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes, leur culture est fastidieuse et n'est donc pas réalisée en routine. Le diagnostic est fait par la sérologie qui sera positive à distance du début des symptômes. En cas de négativité, il est important de répéter la sérologie 3 semaines plus tard.

Il existe une PCR *Rickettsia* qui peut être réalisée sur biopsie cutanée. Un autre moyen diagnostique est la PCR *Rickettsia* sur écouvillon de l'escarre d'inoculation qui est réalisée au CNR des *Rickettsia*.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention des rickettsioses à tiques est la doxycycline[12] (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant), pour une durée de 7 jours. Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, les macrolides (azithromycine 10 mg/kg/j pendant 3 jours) sont recommandés.

L'évolution est dans la majorité des cas favorable mais il existe des formes sévères de fièvre boutonneuse méditerranéenne avec coagulation intravasculaire disséminée et défaillances multiviscérales, qui surviennent préférentiellement chez des patients avec comorbidités (diabète, éthylisme, âge avancé, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]).
Dans le cas du SENLAT, les adénopathies cervicales et une asthénie peuvent mettre plusieurs semaines à disparaître. Il n'y a pas d'argument à l'heure actuelle pour des formes chroniques.

En savoir plus

[12] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Centre national de référence des *Rickettsia, Coxiella* et *Bartonella* (Aix-Marseille Université (URMITE 7278), faculté de médecine, Marseille) : http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=349&titre=centre-national-de-reference-des-rickettsia-coxiella-et-bartonella

7.5 Tularémie

Francisella tularensis est l'agent causal de la tularémie. La forme clinique principale est la forme ulcèro-ganglionnaire. Les 2 espèces responsables de tularémie sont *F. tularensis subsp tularensis (A) et F. tularensis subsp holarctica (B)*, qui diffèrent en termes de virulence, de localisation géographique et de propriétés chimiques (588).

Francisella de Type A est surtout présente en Amérique du Nord et est associée à une forte mortalité, alors que le type B est largement présent dans tout l'hémisphère Nord et est rarement responsable de décès.

L'homme n'est qu'un hôte accidentel, dont le réservoir est constitué par divers rongeurs (écureuil, castor, hamster, rat musqué, campagnol, souris) et lagomorphes (lièvre, lapins sauvages).

L'homme s'infecte au contact du réservoir animal (inoculation cutanée directe avec des animaux atteints, ingestion, aérosols), par l'intermédiaire d'arthropodes vecteurs (piqûres de tiques, plus rarement de moustiques ou taons dans certaines régions) ou à partir de l'environnement (eau, sols humides) où la bactérie peut survivre plusieurs mois (588, 589).

En Europe, *D. marginatus, D. reticulatus,* et *Ixodes ricinus*, sont les principales tiques pouvant transmettre la maladie.

Une étude allemande récente a montré par PCR (PCR ARN16s en temps réel utilisant un kit commercial *Francisella tularensis Light Mix / TIB Molbiol,* Berlin, Allemagne), la présence de *F.tularensis* chez 0,91% des tiques de genre *Ixodes* ricinus, et chez 58% des tiques du genre *Dermacentor marginatus* et *reticulatus* (590).

Du 1er octobre 2002 au 31 décembre 2012, 433 cas de tularémie ont été diagnostiqués et déclarés en France, soit une incidence annuelle de 0,07 cas pour 100 000 habitants. Parmi les 433 cas de tularémie, 82 (19%) ont rapporté une piqûre de tique précédant l'infection. L'origine de la contamination la plus probable a été une piqûre de tique seule pour 70 patients (16%). Un quart (26 %) des cas rapportant des piqûres de tique vivait dans une zone frontalière de l'Allemagne qui est une zone considérée à risque pour la transmission d'agents infectieux par les tiques. Des cas de tularémie rapportant une piqûre de tique ont été cependant diagnostiqués dans toutes les régions (588).

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire (environ 100 cas/an sur le territoire).

► Avis et recommandations du groupe de travail

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire.

Agent étiologique

L'agent étiologique de la tularémie est la bactérie *Francisella tularensis*, bactérie intracellulaire.

C'est une zoonose dont le principal réservoir est le lièvre dans les forêts françaises.

Le mode de contamination le plus fréquent est le contact direct (manipulation) d'animaux infectés ou par inhalation de particules aérosolisées infectées. La piqûre de tique *Dermacentor* est un des

moyens de transmission de la maladie (15 % environ). En Europe, D. marginatus, D. reticulatus, et Ixodes ricinus, sont les principales tiques pouvant transmettre la maladie.

Incidences

Du 1er octobre 2002 au 31 décembre 2012, 433 cas de tularémie ont été diagnostiqués et déclarés en France, soit une incidence annuelle de 0,07 cas pour 100 000 habitants.

Description clinique

L'incubation est de 1 à 14 jours.
La forme clinique principale est la forme ulcéro-ganglionnaire. Elle se manifeste par un syndrome pseudo-grippal initial, suivi d'une ulcération au site de l'inoculation associée à une ou des adénopathies satellites. Plus rares sont les formes bactériémiques avec complications viscérales, notamment pulmonaires.

Stratégie diagnostique

En présence de facteurs de risque identifiés à l'interrogatoire et d'un tableau clinique compatible, la sérologie sanguine (immunofluorescence indirecte) ou la PCR *F. tularensis* sur la lésion (ganglion) peuvent permettre de faire le diagnostic.

Stratégie thérapeutique

Le traitement repose sur la ciprofloxacine (500 mg x 2/j) ou la doxycycline (200 mg/j) pendant 14 jours. Une association avec un aminoside se discute en cas de forme grave ou d'évolution défavorable.

7.6 Babésiose

Voir chapitre 6.6 « Autres infections associées » pour l'analsye de la littérature sur la Babésiose.

► **Avis et recommandations du groupe de travail**

Agent étiologique

La principale espèce à l'origine de la babésiose humaine en Europe est *Babesia divergens*, c'est un parasite protozoaire qui infecte les hématies.

Les tiques *Ixodes ricinus* sont les vecteurs de la babésiose, ce qui explique la possibilité d'une co-infection avec la borréliose de Lyme.

Incidences - séroprévalences

Les cas humains surviennent durant la période d'activité des tiques, du mois d'avril au mois de novembre. Actuellement, une quinzaine de cas d'infection à *B. divergens* ont été rapportés en France et tous étaient splénectomisés, et la plupart des cas ont été diagnostiqués avant les années 2000.
Une étude de séroprévalence réalisée chez 2975 bucherons dans le Nord-Est de la France (Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Bourgogne) de 2002 à 2003, rapporte une prévalence moyenne de 2,6%, allant de 0,9% en Franche-Comté à 3,2% en Lorraine.

Description clinique

Les cas humains surviennent durant la période d'activité des tiques, du mois d'avril au mois de novembre. Actuellement, une quinzaine de cas d'infection à *B. divergens* ont été rapportés en France. Quelques cas d'infections à *Babesia microtii* ont aussi été décrits.
Chez l'immunocompétent, les signes cliniques d'infection ne sont pas spécifiques et comprennent une fièvre élevée, des céphalées et des myalgies. En l'absence de traitement il existe cependant des formes sévères, notamment avec des atteintes médullaires, hépatiques, une anémie hémolytique, un ictère et une hémoglobinurie.

Les formes concernant les patients aspléniques et impliquant *B. divergens* semblent plus sévères, avec une mortalité élevée, des symptômes généraux importants et une hémolyse avec CIVD et des atteintes neurologiques.

La babésiose persistante ou cyclique est possible, notamment chez les immunodéprimés, elle se manifeste par une fièvre cyclique et par une parasitémie mesurable dans le sang.

Stratégie diagnostique

Le frottis sanguin examiné en microscopie par un parasitologue est recommandé en cas de suspicion clinique et la PCR semble plus sensible en cas de faible parasitémie mais doit encore être évaluée.

La valeur diagnostique de la sérologie *Babesia divergens* n'est pas établie à ce jour. Des développements et la standardisation sont nécessaires.

Stratégie thérapeutique

Chez les patients présentant une babésiose symptomatique (fébriles), le traitement recommandé en première intention est une bithérapie associant azithromycine et atovaquone pendant 7 à 10 jours. Des rechutes ou un terrain immunodéprimé peuvent nécessiter un traitement prolongé.

7.7 Anaplasmose granulocytaire humaine

Voir chapitre 6.6 « Autres infections associées » pour l'analsye de la litétratuire sur l'anaplasmose granulocytaire humaine.

► **Avis et recommandations du groupe de travail**

Agent étiologique

L'anaplasmose granulocytaire humaine est causée par la bactérie intracellulaire stricte *Anaplasma phagocytophilum* transmise par les tiques *Ixodes ricinus* en Europe.

Incidence

L'anaplasmose granulocytaire humaine existe en France et est décrite surtout dans le Nord-Est (Alsace).

Dans l'étude l'étude Alsa(ce) tique, entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2015, 23 signalements d'anaplasmose granulocytaire humaine ont été reçus. Parmi ceux-ci, 3 signalements ont été confirmés biologiquement et répondaient donc à la définition de cas. Un cas a débuté ses signes cliniques en juin 2014, les 2 autres en mai 2015.

Description clinique

Les patients présentent un tableau aigu d'arthromyalgies fébriles (> 38,5 °C), céphalées et frissons non spécifiques, fréquemment associé à une thrombocytopénie et/ou leucopénie et/ou augmentation des enzymes hépatiques. La pathologie est généralement spontanément résolutive dans les 30 jours. Cependant, des formes sévères ont été décrites avec défaillances multi-viscérales, notamment chez les patients atteints de néoplasie.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve d'anaplasmose chronique chez l'homme.

Stratégie diagnostique

La culture de la bactérie est fastidieuse en raison de son caractère intracellulaire strict et fait donc appel à des laboratoires spécialisés. Une PCR *A. phagocytophilum* en laboratoire spécialisé est actuellement le meilleur outil diagnostique à la phase fébrile de la maladie. La sérologie *A. phagocytophilum* (immunofluorescence indirecte) permet le diagnostic en cas de séroconversion (multiplication par 4 du taux d'anticorps) souvent à distance de la fièvre.

Stratégie thérapeutique

En cas de suspicion clinique et en attendant les résultats de la sérologie, le traitement de première intention est la doxycycline[13] (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 10 jours.

7.8 MVT d'importation

► Fièvre récurrente à tiques : avis et recommandations du groupe de travail

Les borrélioses récurrentes à tiques sont causées par plusieurs espèces, notamment *Borrelia crocidurae* en Afrique de l'Ouest, ou *Borrelia hispanica* en Europe du Sud et au Maghreb. Elles sont transmises par des tiques molles du genre *Ornithodoros* qui sont présentes notamment en Afrique de l'Ouest et en Europe du Sud.

La fréquence exacte de cette maladie est mal connue, ainsi que sa répartition géographique précise. L'incidence est certainement sous-estimée.

Le tableau clinique est celui d'épisodes fébriles de début brutal avec frissons, céphalées, courbatures, et cédant spontanément au bout de 3 jours.

En l'absence de traitement, plusieurs récurrences fébriles peuvent survenir survenir (jusqu'à 10 ou 15).

Il est à noter que *Borrelia miyamotoi* est un nouvel agent de fièvre récurrente transmis par des tiques dures (*Ixodes ricinus* en Europe).
Deux cas de méningo-encéphalite ont été décrits en Europe (Pays-Bas et Allemagne) chez des patients sous chimiothérapie pour leucémie aiguë.
Un à deux % des *Ixodes ricinus* en Europe sont porteuses de *Borrelia miyamotoi.* C'est potentiellement un pathogène émergent en France. Sa détection se fait par PCR spécifique dans le sang.

[13] La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Il n'existe pas à ce jour de sérologie pour les *Borrelia* agents de fièvres récurrentes à tiques.

Ajout de la FFMVT :

B. miyamotoi a aussi été retrouvée chez des malades ayant une symptomatologie similaire à celle de la maladie de Lyme.

► Fièvre à tiques africaines : avis et recommandations du groupe de travail

La fièvre à tiques africaines est causée par une rickettsie du groupe boutonneux appelée Rickettsia africae. Elle est transmise par des tiques du genre Amblyomma, principalement dans les régions d'Afrique du Sud.

Cette affection bactérienne tropicale, d'identification récente, est encore mal connue des praticiens.
L'incidence de la maladie est particulièrement élevée : selon les années, de 4% à 25% de la population étudiée a présenté une borréliose. Sur une période de 14 ans, l'incidence annuelle moyenne a été de 11%, ce qui constitue le taux le plus élevé observé en Afrique pour une maladie bactérienne. L'infection n'est pas immunisante et une même personne peut présenter de nombreuses fois la maladie.
Malgré son importance, la fièvre à tiques africaines est restée méconnue car cette maladie est systématiquement confondue avec le paludisme qui présente les mêmes signes cliniques et qui sévit dans les mêmes populations.

Le tableau associe un ou des escarres d'inoculation, de la fièvre et une éruption maculo-papuleuse.

L'association fièvre-escarre d'inoculation en zone d'endémie ou au retour de zone d'endémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic, surtout si plusieurs escarres et / ou des cas groupés sont retrouvés.

L'évolution est spontanément favorable et peut être plus rapide avec un traitement par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 7 jours.

Il n'existe pas de complications (hormis le préjudice esthétique momentané) dans l'évolution spontanée: maladie plutôt bénigne, mais non vécue comme telle par le patient.

7.9 Autres pathogènes potentiellement impliqués

► Mycoplasme, *Chlamydia, Yersinia*

Nous n'avons pas trouvé d'étude de qualité suffisante, in vivo concernant l'humain pour étayer la possibilité d'une co-infection entre mycoplasme et la borréliose de Lyme.

Nous avons trouvé qu'un seul article retrouvant la possibilité d'une co-infection entre *Chlamydia* et borréliose de Lyme chez des patients avec des arthrites inclassées. Parmi une cohorte prospective de 76 patients atteints d'arthrites inclassées, des PCR (nombreuses amorces) pour chlamydia et pour *Borrelia* ont été réalisées systématiquement sur liquide articulaire. Chez six patients l'ADN des deux pathogènes a été retrouvé dans les liquides articulaires. Cette étude n'a jamais été reproduite. Par ailleurs le nombre de PCR réalisées (4 primer pour *Chlamydia, et Borrelia*) et l'utilisation de PCR nichées augmentent le risque de faux positifs. Cette étude ne permet donc pas de conclure à un risque de co-contamination chez les patients atteints de borréliose de Lyme. Elle invite néanmoins à réaliser des études de plus grande envergure avant de conclure.

Nous n'avons pas trouvé d'étude de qualité suffisante, in vivo concernant l'humain pour étayer la possibilité d'une co-infection entre Y*ersinia* et la borréliose de Lyme. Un article nous alerte sur le

risque de réactivité croisée entre la sérologie de borréliose de Lyme et celle de *Yersinia*. Cela représente un argument de plus en défaveur d'une recherche systématique d'anticorps contre une liste prédéfinie de pathogénie dont l'interprétation est complexe.

8. Propositions aux décideurs publics

Suite à l'analyse des données de la littérature et aux débats en séances, le groupe de travail a émis les propositions ci-dessous.

- **Développer la prévention des maladies vectorielles à tiques**

Il est proposé qu'une information sur le niveau de risque et les modes de transmission de la borréliose de Lyme et autres MVT, ainsi que sur l'efficacité des moyens de prévention, soit réalisée auprès de la population, notamment dès le plus jeune âge (activités scolaires et périscolaires, loisirs, randonnées, etc.).

Il est proposé d'informer le grand public des zones à risque pour la présence de tiques, d'encourager les méthodes de prévention primaire et de les expliquer, de favoriser le signalement des tiques et des piqûres par la population (notamment *via* l'application **Signalement Tique !**[14]), de mettre en place des campagnes d'information/prévention organisées sur un rythme annuel par les autorités locales.

- **Développer la formation et l'aide au diagnostic et aux soins des MVT auprès notamment des généralistes et des pharmaciens**.

- **Développer la télémédecine, l'envoi de photos, les avis spécialisés à distance.**

- **Promouvoir la formation des biologistes concernant le diagnostic de babésiose par frottis sanguins et la pertinence des tests par PCR utilisant des outils validés en biologie médicale.**

- **Sensibiliser la société entière et notamment les travailleurs sociaux (protection des familles, aide à l'enfance, handicap, etc.), les psychologues, les enseignants, etc.**

- **Développer la recherche, selon les axes suivants.**

► Recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique et recherche en sciences humaines et sociales

Afin de pouvoir répondre à toutes les questions posées par la prise en charge des MVT, il est nécessaire d'inciter à la mise en place d'études de recherche fondamentale, de recherche translationnelle, de recherche observationnelle et clinique, au travers d'une politique incitative reposant notamment sur des appels d'offres envers les établissements publics à caractère scientifique et technologique (CNRS, INSERM, INRA, IRD, etc.). L'objectif est de décrire l'impact chez l'Homme des agents infectieux présents dans les tiques et transmissibles par piqûres de tiques, de comprendre les mécanismes physiopathologiques déclenchés, d'expliciter les symptômes décrits dans le SPPT, de rechercher les meilleurs schémas thérapeutiques, de chercher le lien entre certains diagnostics différentiels potentiels et l'infection à *Borrelia* (anetodermie).

Il est également nécessaire d'étudier la qualité de vie et le vécu des patients à travers des recherches en sciences humaines et sociales.

[14] Application développée par l'INRA et l'ANSES et soutenue par le ministère des Solidarités et de la Santé. Elle est disponible gratuitement pour les smartphones iOS et Android. Les données collectées doivent permettre de favoriser l'avancée des connaissances scientifiques nécessaires pour mieux comprendre et donc mieux prévenir les maladies transmissibles par les tiques.

Ces études devront être coordonnées avec les projets de l'ANR et le pilotage INSERM-Aviesan, et devront associer systématiquement des experts en SHS et les futurs centres régionaux.
Il est recommandé que le pilotage soit national.

Les thèmes suivants représentent notamment des enjeux majeurs.

► Sérodiagnostic de borréliose de Lyme

Il est proposé de :

- développer de nouveaux outils diagnostiques. Pour cela il faudra notamment inciter à documenter la séropositivité ou séronégativité dans des infections disséminées prouvées (culture/PCR) à d'autres espèces de *Borrelia* que les trois principales ;
- valider des trousses commerciales de sérologies ELISA et WB afin d'utiliser les plus performantes à ce jour et d'harmoniser les pratiques pour le diagnostic des MVT (saisine ANSM en cours) ;
- promouvoir la recherche sur des outils à la phase primaire de l'infection, des marqueurs d'évolutivité de l'infection au stade disséminé, des marqueurs non invasifs des formes neurologiques de borréliose de Lyme ;
- valider des tests diagnostiques notamment par PCR permettant de diagnostiquer les autres infections humaines transmises par les tiques ;
- développer des PCR spécifiques à ces pathogènes.

► Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT)

Il est proposé de :

- développer la recherche dans les centres spécialisés de référence régionaux et les réseaux ville-hôpital volontaires :
  - recherche sur l'étiologie et la pathogenèse du SPPT,
  - recherche sur les voies de transmission, les modalités de persistance des agents infectieux ;
- intensifier les recherches sur le plan **diagnostique** dans un premier temps, afin d'adapter une démarche thérapeutique la plus performante possible :
  - définir la fréquence des symptômes rencontrés dans les SPPT (incidence, prévalence, population concernée, signes principaux, évolution, diagnostics, prises en charge),
  - étudier la corrélation entre les tests diagnostiques et les signes cliniques,
  - étudier la validité des innovations diagnostiques (performances des tests notamment) en diagnostic médical,
  - étudier les pistes **thérapeutiques** dans les SPPT par des essais randomisés contre placebo, sur le modèle d'essais réalisés dans le cadre d'autres pathologies responsables de fatigue persistante ou autre signes invalidants +/- subjectifs (fièvre Q, chikungunya et post-chikungunya, séquelles de Zika, etc.) : antibiothérapie et traitements non anti-infectieux, traitements non médicamenteux, immunologie et immunomodulateurs, contexte génétique et sensibilité individuelle, antibiothérapie longue *versus* courte, mono-antibiothérapie ou bi-antibiothérapie, usage d'anti-infectieux ou d'autres molécules, etc.;
  - étudier l'impact à court, moyen et long terme des traitements d'épreuve et des traitements longs : évolution clinique et biologique, observance, effets inattendus et indésirables, évolution de la qualité de vie (échelles internationales standardisées évaluant douleurs et fatigue comme SF-36, FSS-11, BDI, PGSI, etc.) ; troubles cognitifs (échelles neuropsychologiques validées), etc.

Il est souhaité que ces recherches soient réalisées dans le cadre de cohortes prospectives multicentriques. Cela pourrait être réalisé à partir d'un « observatoire SPPT » mis en place dans les centres spécialisés MVT.

9. Validation

Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 11 avril 2018, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

Annexe 1. Méthode de travail

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » a été utilisée pour élaborer cette recommandation. Cette méthode est décrite en détail dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site.

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;

- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un ou plusieurs chargés de projet sont également désignés par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis à 9 reprises, entre mars 2017 et mars 2018, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique la version initiale des recommandations qui a été soumise au groupe de lecture.

Recueil de l'avis des parties prenantes

Le chef de projet adresse aux parties prenantes la version initiale des recommandations, l'argumentaire scientifique et un questionnaire pour lequel chaque partie prenante rend un avis unique par voie électronique.Le questionnaire en format Word reprend les titres des chapitres et des paragraphes du texte des recommandations. Des commentaires sont demandés pour chaque partie ainsi identifiée. Un délai de 3 semaines est laissé aux parties prenantes pour compléter le questionnaire. Les avis des parties prenantes sont colligés par chapitres et par paragraphes et insérés dans l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les avis du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si la synthèse des données de la littéraure et rédige la version finale des recommandations au cours d'une réunion de travail.

Validation par le Collège de la HAS

Le texte des recommandations est soumis au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) le texte des recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr et, pour les déclarations actualisées depuis juillet 2017, sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home.

► Actualisation

En fonction de l'avancée des recherches scientifiques internationales, le groupe de travail propose une actualisation des recommandations au moins tous les 2 ans, ou lors de l'apparition de données significatives pouvant modifier la prise en charge des patients.

À cette fin, une réunion organisée par la HAS et comprenant la SPILF, la FFMVT et l'association Lyme sans frontières, aura lieu tous les 6 mois.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La période de recherche initiale dans les bases de données bibliographiques est Janvier 2012 - Avril 2017.

La période de recherche a pu être étendue le cas échéant, et notamment pour la recherche sur les sites internet, pour les recommandations de bonne pratique, les études princeps, les études suggérées par les membres du groupe de travail, les études retrouvées à partir des références bibliographiques des articles obtenus par la recherche initale.

Une veille a été menée jusqu'à février 2018.

Sources

Les sources suivantes ont été consultées :

- pour la littérature internationale : Medline, Embase ;
- Cochrane Library ;
- pour la littérature francophone : base Pascal, Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- références suggérées par les membres du groupe de travail et références citées dans les documents analysés.

Stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le tableau 48 ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase.

Tableau 48. Stratégie de recherche et mots clés utilisés

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références trouvées
RECOMMANDATIONS, CONFERENCES DE CONSENSUS		janvier 12 avril 17	41
Etape 1	(tick OR ticks OR tick borne OR tick-borne OR tickborne OR lyme)/ti,ab OR vectorial/ti OR (Ticks OR Tick Bites OR Tick Infestations OR Tick Control OR Tick-Borne Diseases OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Colorado tick fever virus OR tick OR tick infestation OR tick bite OR tick borne disease OR Colorado tick fever OR tick borne encephalitis OR Tick borne flavivirus OR Colorado tick fever virus OR tick borne encephalitis vaccine)/de		
AND			
Etape 2	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR recommandation* OR statement* OR guidance*)/ti OR health planning guidelines/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type		

STRATEGIES PREVENTIVES, DIAGNOSTIQUES, THERAPEUTIQUES CENTREES SUR LE PATIENT		janvier 12 avril 17	37
Etape 3	(tick OR ticks OR tick borne OR tick-borne OR tickborne OR lyme)/ti OR (Ticks OR Tick Bites OR Tick Infestations OR Tick-Borne Diseases OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Colorado tick fever virus OR tick OR tick infestation OR tick bite OR tick borne disease OR Colorado tick fever OR tick borne encephalitis OR Tick borne flavivirus OR Colorado tick fever virus OR tick borne encephalitis vaccine)/deMaj		
AND			
Etape 4	Patient-Centered Care/de OR (patient* centered OR patient* centred OR person* centered OR person* centred)/ti OR Case Management/de OR (case management OR care bundle* OR bundle of care OR care management program* OR care model* OR model* of care OR care pathway* OR pathway* of care OR care protocol* OR protocol* of care OR care strategies OR care strategy OR strategies of care OR strategy of care OR clinical model* OR clinical pathway* OR clinical protocol* OR clinical strategies OR clinical strategy OR critical pathway* OR critical protocol* OR disease management OR integrated care OR integrated management OR integrated strategy OR integrated strategies OR management model* OR management strategies OR management strategy OR healthcare organization OR healthcare organisation)/ti,ab OR (Critical Pathways OR Delivery of Health Care, Integrated OR Disease Management OR Long-Term Care OR Patient Care Planning)/de OR (care transition* OR caring transition* OR transition* care OR transition* caring OR care continuum OR continuum care OR care continuity OR continuity care)/ti,ab OR Continuity of Patient Care/de OR (decision analysis OR decision tree*)/ti,ab OR (Decision Trees OR Clinical Decision-Making OR Medical Decision Making OR Decision Tree OR Clinical Decision Making)/de OR (decision OR pathway OR strategy OR program* OR intervention*)/ti		
META ANALYSES / REVUES SYSTEMATIQUES		janvier 12 avril 17	52
Etape 5	(tick OR ticks OR tick borne OR tick-borne OR tickborne OR lyme)/ti,ab OR (Ticks OR Tick Bites OR Tick Infestations OR Tick Control OR Tick-Borne Diseases OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Colorado tick fever virus OR tick OR tick infestation OR tick bite OR tick borne disease OR Colorado tick fever OR tick borne encephalitis OR Tick borne flavivirus OR Colorado tick fever virus OR tick borne encephalitis vaccine)/de		
AND			
Etape 6	(meta analys* OR metaanalys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic* review* OR systematic* overview* OR systematic* search* OR systematic* research*)/ti,ab OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/revue		
ESSAIS CONTROLES RANDOMISES		janvier 12 avril 17	105
Etape 3			
AND			
Etape 7	(random* OR single blind OR double blind)/ti,ab OR (Random Allocation OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method)/de OR randomized controlled trial/type		

AUTRES ESSAIS CLINIQUES		janvier 12 avril 17	122
Etape 3			
AND			
Etape 8	(clinical trial* OR multicenter stud* OR multicentre stud* OR cross over stud* OR comparative stud*)/ti,ab OR versus/ti OR (Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial OR multicenter study OR Comparative Study)/type OR Cross-Over Studies/de		
COHORTES		janvier 12 avril 17	182
Etape 3			
AND			
Etape 9	(cohort* OR follow up stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Longitudinal Studies)/de		
SENSIBILITE SPECIFICITE DES TESTS		janvier 12 avril 17	171
Etape 3			
AND			
Etape 10	(sensibility OR sensitivity OR specific OR specificity OR reliability OR reliable OR reproducibility)/ti OR (diagnosis performance OR false negative OR false positive OR predictive value OR prognostic value)/ti,ab OR (False Negative Reactions OR False Positive Reactions OR Observer Variation OR Predictive Value of Tests OR Reference Standards OR Reproducibility of Results OR Sensitivity and Specificity)/de		

Liste des sites internet consultés

- Académie Nationale de Médecine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
- Agence Régionale de Santé (ARS) Grand Est
- Assemblée Nationale
- Association Lyme Sans Frontières (LSF)
- Association pour la Formation des Médecins Libéraux (AFML)
- Assurance Maladie
- Centre National de Référence *Borrelia* (CNR *Borrelia*)
- Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques (FFMVT)
- France Lyme
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut de recherche en santé publique (IReSP)
- Institut de Veille Sanitaire (InVS)
- Institut national de la recherche agronomique (INRA)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)
- Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)
- Lyme Enfant

- Ministère de la santé
- Mutualité Française
- Mutualité Sociale Agricole (MSA)
- Réseau Borreliose
- Réseau Sentinelles
- Société de Médecine des Voyages (SMV)
- Société de Pathologie Infectieuses de Langue Française (SPILF)
- Société Française de Parasitologie (SFP)
- Vidal recos
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
- Office fédéral de la santé publique (OFSP)
- German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI)
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)
- Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t)
- Sistema Nazionale Linee Guida
- Ministère de la santé du Luxembourg
- Health Council of the Netherlands
- Nordic Network for Vector-borne Diseases (NorVect)
- Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
- Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)
- BMJ Clinical Evidence
- British Infection Association (BIA)
- Lyme Disease Action
- National Health Services (NHS)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- Public Health England (PHE)
- Royal College of Pathologists (RCP)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
- European Concerted Action on Lyme Borreliosis (Eucalb)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
- Eurosurveillance
- Europa Commission Européenne
- Europa Community Research and Development Information Service (CORDIS)
- Europa Joint Research Centre
- Health Systems and Policy Monitor (HSPM)
- Agence de la Santé Publique du Canada
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)
- Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux Québec (MSSS)
- Santé Canada
- Toward Optimized Practice (TOP) Alberta Medical Association
- American Association for Clinical Chemistry (AACC)
- American College of Radiology (ACR)
- American Academy of Family Physicians (AAFP)
- American Society for Microbiology (ASM)
- American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- Institute of Medicine (IoM)

- National Academy of Medicine
- National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID)
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- National Institutes of Health (NIH)
- US Department of Veterans Affairs
- Australasian Society of Infectious Diseases (ASID)
- Australian Department of Health
- New Zealand Ministry of Health
- Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)
- International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)
- Organisation mondiale de la santé (OMS)

Veille

Une veille a été menée sur le sujet de mai 2017 à février 2018.

► Sélection des articles, critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

Recherche générale :

- les études *princeps* : théories, concepts, etc. ;
- les publications complètes (les résumés et les actes de colloques n'ont pas été retenus) ;
- les recommandations de bonne pratique (comportant *a minima* une revue systématique, des avis d'experts pluridisciplinaires, des avis de représentants d'usagers) ;

Pour les questions portant sur les prises en charge, la recherche spécifique a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées :

- les revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais ;
- les essais contrôlés randomisés (ECR) ou non, dont la publication était postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- les études de cohorte et études comparatives dont la publication était postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- les études diagnostiques ;
- les thèses de pratique pour l'étude de l'état des pratiques.

Les méta-analyses et les revues systématiques (y compris celles des recommandations) ont été privilégiées par rapport aux autres articles lorsqu'il en existait sur les questions traitées. Dans les autres cas, seuls les essais randomisés et les études quasi-expérimentales ont été considérées pour la prise de décision.

Les études de moins bon niveau de preuve ont finalement été analysées et présentées dans ce rapport à titre informatif en raison des controverses existant sur ce thème au niveau de l'interprétation des données de la littérature.

Critères inclusion

- Objectif 1) : étudier l'efficacité d'un traitement ou d'une stratégie dans la prise en charge de la borréliose de Lyme ou une autre maladie vectorielle à tiques, ou chez des patients présentant des signes cliniques évoquant un SPPT.
- Objectif 2) : décrire la population de patients souffrant de la borréliose de Lyme, d'une autre maladie vectorielle à tiques, et les patients présentant des signes cliniques évoquant un SPPT (estimation d'incidence ou de prévalence, signes cliniques, recherche de facteurs de risques et de facteurs associés ; évolution de la maladie ou des symptômes; répartition des tiques ; efficacité des actions et outils de la prévention. etc.).
- Schéma d'étude : 1) revues systématiques, méta-analyses d'ECR, ou au moins un groupe contrôle ; 2) Pour les questions relatives à l'épidémiologie et la prévention : études épidémiologiques, études observationnelles (études de cohortes, cas-témoins, transversales), études entomologiques, recommandations de bonne pratique.
- Maladies concernées : borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques.
- Echantillons : Europe, Etats-Unis.

Critères exclusion

- Etudes de recherche fondamentale (sans visée étiologique)

Méthode de tri des articles

La sélection des articles a été faite par deux lecteurs de façon indépendante (le chargé de projet et le chef de projet), et a été vérifiée par un troisième lecteur spécialiste du sujet (autre chargé de projet).
Une première sélection des articles a été réalisée par lecture du titre et du résumé. Certains articles ont été écartés seulement à la lecture du titre s'ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu.
Les articles sélectionnés ont ensuite été lus en intégralité, et seuls ceux qui remplissaient les critères d'inclusion ont été gardés pour analyse et sont présentés ici.
L'analyse a été réalisée selon le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES[15]. Un niveau de preuve a été attribué aux études en fonction de leur qualité méthodologique.

► Résultats

Nombre références identifiées : 1483

Nombres de références analysées : 876

Nombre de références retenues : 600

[15] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: ANAES; 2000

Annexe 3. Photos des différents stades d'une tique

Les trois stades de la Tique *Ixodes*. De gauche à droite : femelle, nymphe et larve

Tailles moyennes aux différents stades :
Larve : 1 mm
Nymphe : 1,5 mm
Adulte : 3 mm

Nymphe gorgée (à gauche.) et non gorgée (à droite)

Tailles moyennes aux différents stades :
3 mm (femelles non gorgées) jusqu'à 1 cm (femelles gorgées)

Ces photos sont la propriété du CNR *Borrelia* ®

Annexe 4. Proposition de cahier des charges pour les centres spécialisés MVT

Cette proposition de cahier des charges élaborée par le groupe de travail devra être revue par les autorités compétentes en fonction de la nature et de la gradation des centres.

Problématique

Notion de Symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT), définie par une piqûre de tique possible, un syndrome polyalgique, une fatigue persistante et des plaintes cognitives, évoluant depuis plus de 6 mois. Les étiologies peuvent être variées (borréliose de Lyme ou autres pathologies) et sont encore mal identifiées.

Tests diagnostiques imparfaits (diagnostic indirect par la sérologie) et connaissances épidémiologiques incomplètes : clinique évocatrice de borréliose de Lyme avec des tests négatifs, et clinique peu évocatrice de borréliose de Lyme avec des tests positifs.

Conséquences :

- patients en errance diagnostique et thérapeutique depuis plusieurs années, dans un contexte polyalgique majeur le plus souvent, avec des répercussions socio-économiques et sur leur vie quotidienne parfois importantes ;
- consultation longue d'environ 1 heure, avec un grand nombre potentiel d'examens complémentaires à prescrire selon la situation clinique, et la nécessité de solliciter plusieurs avis spécialisés le plus souvent (neurologie, rhumatologie, médecine interne, psychiatrie, douleur, cardiologie, etc.) ;
- demande croissante des patients, avec des consultations surchargées ne permettant pas de répondre correctement aux besoins des patients.

Objectifs des centres spécialisés

- Répondre à l'attente d'une population croissante de patients présentant des SPPT.
- Favoriser le diagnostic étiologique précoce et rigoureux avec des outils validés scientifiquement, permettre d'établir dans de bonnes conditions médicales de potentiels diagnostics différentiels.
- Proposer le traitement médicamenteux et non médicamenteux le plus adapté à la situation individuelle du patient en accord avec les propositions des professionnels de santé sollicités et les recommandations de la HAS de 2018.
- Limiter l'errance médicale chez ces patients en les intégrant dans une filière spécifique de prise en charge.
- Mettre en évidence, le cas échéant, d'éventuels diagnostics différentiels et orienter le patient vers le parcours de soins adéquat selon sa pathologie.
- Mieux appréhender la psychologie des patients et son rôle dans le parcours de soins (études SHS, médico-économiques, etc.).
- Évaluer la satisfaction des patients au décours de la prise en charge.
- Décrire l'épidémiologie dynamique et le devenir des patients.
- Affiner les outils diagnostiques nécessaires en participant à des évaluations de tests diagnostiques en lien avec les laboratoires de recherche biomédicale, les CNR et les autorités sanitaires nationales.
- Affiner les thérapeutiques des SPPT (médicamenteux et non médicamenteux) dans le cadre réglementaire des essais en France.
- Développer des actions de formation pour les acteurs de santé.
- Évaluer les pratiques de façon régulière.

- Mettre en place un observatoire des différentes prises en charge et de l'évolution selon les protocoles proposés.
- Développer activement des protocoles de recherche clinique en répondant aux appels d'offres Aviesan, ANR, CNAMTS et PHRC.
- Travailler en collaboration au niveau national entre centres référents.
- Piloter un réseau de soins ville-hôpital.
- Mettre en place une ligne téléphonique dédiée pour avis.

Missions des centres spécialisés

► Réaliser des consultations complexes spécialisées

- Recevant tous les patients présentant des symptômes persistants polymorphes post-piqûres de tiques.
- Patients adressés par le médecin traitant.
- Réalisées par des médecins spécialisés en ville ou à l'hôpital.
- Sur une plage de 1 heure.
- Questionnaire à remplir par le patient en salle d'attente, afin de cibler les symptômes en amont et de mieux organiser l'interrogatoire et l'examen clinique pendant la consultation.
- Puis décision :
  - soit organisation d'un hôpital de jour dans un centre hospitalier spécialisé pour poursuite du bilan étiologique ;
  - soit traitement en ville d'une borréliose de Lyme objectivée et sans signe de gravité ;
  - soit hospitalisation pour une borréliose de Lyme objectivée ou non et avec des signes de gravité ;
  - soit diagnostic de MVT ;
  - soit diagnostic différentiel posé d'emblée et patient orienté vers le (ou les) spécialiste(s) requis.
  - Soit diagnostic de SPPT.

► Organiser un hôpital de jour personnalisé

- Programmation des imageries nécessaires selon la clinique
- Programmation des explorations fonctionnelles : électromyogramme, électro-encéphalogramme, potentiels évoqués auditifs (PEA), potentiels évoqués visuels (PEV), etc. selon le tableau clinique
- Prescription du bilan selon anamnèse et examen clinique :
  - sérologie ELISA et WB dans le sang +/- dans le LCS
  - +/- PCR sur biopsie cutanée ou liquide articulaire
  - bilan auto-immun, +/- BGSA, etc.
  - bilan des autres infections (dont autres MVT) : autres spirochètes (syphilis, leptospirose), babésiose, anaplasmose, rickettsioses, bartonelloses (pas de preuve scientifique de la chronicité de ces pathologies, mais expérience de certains médecins en faveur d'une éventuelle chronicité, avec des symptômes à mieux définir => protocole de recherche à mettre en place)
- Organisation des consultations spécialisées selon tableau clinique :
  - neurologue
  - rhumatologue
  - dermatologue
  - psychiatre
  - psychologue
  - spécialiste de la douleur
  - interniste
  - cardiologue
  - ophtalmologue
  - oto-rhino-laryngologiste

  - endocrinologue
- Outils de travail :
  - feuille de programmation d'hôpital de jour
  - feuille d'examens complémentaires
  - cahier d'observation numérisé et partagé avec recueil de données :
    - ✓ pour évaluer l'activité de l'hôpital de jour spécialisée
    - ✓ pour mener des recherches cliniques

► Organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les cas complexes

- Organisation d'une RCP avec tous les résultats :
  - diagnostic de borréliose de Lyme ou SPPT ;
  - diagnostic différentiel ;
  - quels sont les besoins du patient ?
  - qui est à même de prendre en charge le patient de la façon la plus adaptée ?
  - quelle prise en charge thérapeutique propose-t-on ? Antibiothérapie d'épreuve ? etc.
- Consultation à distance avec le patient pour rendre les résultats et lui proposer une prise en charge personnalisée.
- Compte rendu au médecin traitant.

► Organiser des consultations à distance

- Rendus de résultats.
- Proposition d'une prise en charge pluridisciplinaire et personnalisée.

► Conduire des travaux de recherche dans le cadre réglementaire national, voire européen, sur :

- co-infections ;
- diagnostics différentiels ;
- profil des patients se présentant ;
- tests diagnostiques.

► Conduire des actions d'enseignement

- Formation de praticiens exerçant en ambulatoire à même de réaliser des consultations complexes afin d'orienter au mieux les patients présentant des symptômes persistants polymorphes post-piqûres de tiques.
- Formation continue de praticiens exerçant en ambulatoire sur la borréliose de Lyme et autres MVT.
- Formation des internes et des externes en stage dans les services de maladies infectieuses et tropicales ayant développé des centres spécialisés MVT.

Annexe 5. Proposition de charte pour les futurs centres et réseaux MVT

Objectifs pour les malades :

- Améliorer le suivi et la prise en charge médico-psycho-sociale des malades atteints de MVT.
- Assurer des soins de qualité et de proximité sans discrimination.

Objectifs pour les professionnels :

- Rapprocher les professionnels concernés par les MVT, créer un climat de confiance pour faciliter la communication et favoriser une coopération.
- Échanger sur des situations difficiles.
- Élaborer et actualiser en commun des recommandations de bonnes pratiques diagnostiques et thérapeutiques en fonction des avancées de la recherche.
- Organiser, participer et dynamiser les réunions de concertations pluridisciplinaires pour le partage et la confrontation des pratiques.
- Assurer avec le médecin référent la continuité des soins et l'information du patient.

Organisation :

- Le Réseau est dirigé par un comité de coordination multidisciplinaire composé d'une dizaine de professionnels de santé libéraux et hospitaliers et d'un représentant des usagers.
- À l'intérieur du réseau, un fonctionnement ouvert et démocratique permet à chaque membre de faire entendre sa voix dans le respect mutuel, sans hiérarchie de statut, avec un principe d'égalité entre tous les membres et le respect des différents professionnels, de leurs savoirs et de leurs champs d'intervention
- Un soignant s'engage à renseigner le dossier de suivi réseau en possession du patient
- Les membres s'engagent à participer aux actions de formation continue jugées nécessaires à l'amélioration des connaissances et des pratiques au sein du réseau.
- Chaque membre s'engage à évaluer sa propre pratique au regard d'autres savoir-faire et savoir être, et d'évaluer ses actions en matière de diagnostic et de soins en participant au recueil d'indicateurs communs
- Les membres du réseau restent attachés au respect de l'éthique, de la déontologie et à leur mission de santé publique.
- Les membres du réseau s'engagent à ne pas utiliser le réseau à des fins commerciales ou de publicité.
- Tout patient qui s'adresse à un membre du réseau est informé que celui-ci ne travaille pas seul et qu'il pourra dans le traitement de sa maladie éventuellement l'orienter vers d'autres acteurs.

Annexe 6. Point de vue des patients : synthèse des problématiques rencontrées par les malades atteints de MVT au cours de la prise en charge

Cette synthèse a été réalisée, à la demande de la HAS, par les associations de patients France Lyme, Lympact, le Relais de Lyme et Lyme Sans Frontières, sur le témoignage de malades issus de toute la France.

Les propos qui sont dans cette annexe sont de la responsabilité unique de leurs auteurs. Il s'agit de l'expression d'un point de vue, dans sa subjectivité.

1/ Problèmes rencontrés au stade primaire de la borréliose de Lyme, en présence d'un érythème migrant

Très souvent, des médecins prescrivent une sérologie au lieu de mettre en place un traitement ; la sérologie revenant négative, aucun traitement n'est mis en place. Quelques mois plus tard, des symptômes de stade tardif disséminé peuvent se déclarer avec de lourdes conséquences.
Quand un traitement antibiotique est prescrit, la durée comme les doses peuvent être insuffisantes et faire courir le risque au patient d'entrer dans une phase tardive disséminée, induisant une perte de chance de guérison.
Certains médecins prescrivent uniquement un traitement local (pommade à la cortisone en particulier), avec là une perte certaine de chance de guérison.

2/ Problèmes rencontrés au stade tardif disséminé

Les malades se retrouvent très souvent confrontés à des croyances fausses de la part des médecins, à du déni, ou à des situations typiques de maltraitance.

Méconnaissances médicales

Dans le discours de certains médecins, l'absence de souvenir de piqûre de tique élimine une potentielle infection liée aux MVT.
Pour d'autres médecins, l'absence d'érythème migrant élimine le diagnostic de borréliose de Lyme.
Des médecins prétendent péremptoirement qu'il n'y a pas de borréliose de Lyme dans leur région.
Des médecins considèrent que la borréliose de Lyme est une maladie à la mode surmédiatisée.
Dans les situations précisées par le rapport du HCSP de 2014, en cas de doute, le test d'épreuve pour un SPPT n'est pas proposé.
En cas de traitement, les réactions de Jarisch Herxheimer ne sont pas connues et prises comme un effet indésirable conduisant à tort à l'arrêt définitif du traitement.

Déni médical

Très souvent, les malades se plaignent d'une absence d'écoute de la part des médecins.
Certains médecins prétendent que cette maladie est un effet de mode lié à internet. D'autres refusent de prescrire les tests sérologiques. Certains disent bien la connaître, alors que ce n'est manifestement pas le cas, afin de couper court à tout questionnement ou à toute possibilité d'envisager ce diagnostic.
Le fait que le patient évoque la possibilité d'une borréliose de Lyme a tendance à braquer le médecin, même si ce diagnostic a été évoqué par un autre médecin ou une autre équipe médicale.
Très souvent, le diagnostic final porté est celui de dépression ou de trouble hystérique, le malade est envoyé à un psychiatre.
En cas de traitement, après trois semaines, le patient est dit guéri même si des symptômes persistent, on lui dit que ce sont des symptômes fonctionnels supposés disparaître avec le temps, ou le plus souvent que c'est psychosomatique et il est renvoyé chez lui sans soin. Il reste démuni et livré à lui-même.

Maltraitance médicale

Des malades sont victimes de moqueries, mais aussi de propos agressifs, d'insultes, de rejet, la consultation est écourtée, le malade renvoyé chez lui de façon inhumaine et indigne de la part de professionnels de santé dont la mission et la vocation est d'aider les personnes qui viennent les consulter.

3/ Les répercussions de la mauvaise prise en charge des malades

Toutes ces situations conduisent à une rupture de confiance envers les médecins.
Il en résulte une errance médicale pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années.
Des malades sont en recherche de prise en charge à l'étranger (Allemagne, Etats-Unis en particulier) avec des coûts exorbitants.
L'incapacité physique peut conduire à une perte d'emploi, à une incapacité de travail.
Les malades se retrouvent isolés, développent des comportements d'irritabilité, ou, face à leur vie brisée, tombent en dépression réactionnelle et sont confrontés à des idées suicidaires.
La carence de prise en charge des malades entraîne une avalanche de demandes aux associations par des malades parfois en grande détresse.
Au-delà de leur mission normale de soutien, les associations se trouvent confrontées à un nombre croissant de demandes d'orientation vers un thérapeute pour bénéficier enfin d'une prise en charge.
Les répercussions familiales sont fréquentes (divorce, rupture familiale).
Les malades sont souvent confrontés à une absence de prise en charge sociale (pas d'ALD, perte de ressources, refus d'arrêt de travail).

4/ Le cas particulier des enfants malades non traités

Les symptômes de la maladie, dont l'intense fatigue et les difficultés scolaires qui en résultent, peuvent engendrer des signalements d'Information Préoccupante à l'encontre des parents.
Des problèmes éducatifs sont soulevés, des parents se retrouvent confrontés à des soupçons de négligence voire de maltraitance.
Des enfants se retrouvent à tort suivis en CMP ou par des services sociaux, ou même hospitalisés en pédopsychiatrie, où le diagnostic de maladie liée à une piqûre de tique sera là-aussi ignoré.
Les parents démunis et inquiets face au mauvais état de santé persistant de leur enfant se voient parfois tenus pour responsables, ce qui est particulièrement délétère pour l'ensemble de la famille et ne permet pas d'améliorer l'état de santé de leur enfant.

5/ Hypothèses pour expliquer la mauvaise prise en charge médicale :

- défaut dans la formation initiale des médecins,
- manque de formation continue des médecins,
- manque de connaissance, de recherche et de publication,
- manque d'outil diagnostic,
- absence d'actualisation des recommandations française depuis plus de 10 ans,
- symptômes du SPPT non connus,
- recommandations du HCSP non appliquées (dont le test d'épreuve),
- absence d'harmonisation entre les différentes recommandations internationales.

Annexe 7. Point de vue de la FFMVT

Cette annexe a été ajoutée à la demande de la FFMVT.

Les propos qui sont dans cette annexe sont de la responsabilité unique de leurs auteurs. Il s'agit de l'expression d'un point de vue, dans sa subjectivité.

Traitement des formes chroniques de la maladie de Lyme et des co-infections

Anti-infectieux actifs sur les *Borrelia* sp. responsables de la maladie de Lyme

Médicaments dont une activité in vitro et/ou in vivo a été publiée

Antibiotiques couramment recommandés

Amoxicilline

Ceftriaxone injectable

Doxycycline

Autres antibiotiques actifs

Pénicilline G en IV et ses dérivés (phénoxyméthylpénicilline per os, benzathine pénicilline IM)

(Cimmino 1996)

Céfuroxime-axétil

Macrolides dont clarithromycine et azithromycine

(Brouqui 1996 ; Levin 1993 ; Donta 2003 ; Mursic 1987 ; Dever 1992 ; Brorson 2004, Sapi 2011)

Antibiotiques oraux actifs in vitro sur les formes persistantes de *Borrelia*

Métronidazole

Tinidazole

(Brorson 1999 ; Brorson 2004 ; Sapi 2011 ; Feng 2016)

Fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine)

Sulfamides (sulfaméthoxazole)

Pyriméthamine (anti-folinique)

(Feng 2014 ; Feng Antibiotics 2015 ; Feng PLoS ONE 2015 ; Feng 2016)

Anti-mycobactériens actifs in vitro

Rifamycines (proches de la rifampicine)

Clofazimine

(Feng Antibiotics 2015 ; Feng PLoS ONE. 2015 ; Feng 2016)

Anti-mycobactériens actifs in vivo

Dapsone

Rifampicine

(Horowitz 2016)

Anti-parasitaires actifs sur les formes persistantes de *Borrelia*

Hydroxychloroquine

Artémisinine

(Feng Antibiotics 2015 ; Feng 2016 ; Brorson 2002 ; Rolain 2007)

Anti-fungique actif in vitro avec une petite étude clinique publiée

Fluconazole

(Feng et al. Antibiotics. 2015 ; Schardt 2004)

Traitement des co-infections

Bactéries intra-cellulaires : doxycycline, macrolides, parfois fluoroquinolone ou rifampicine

Parasites (*Babesia*) : azithromycine + atovaquone

Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to metronidazole. APMIS. 1999; 107: 566-76

Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to hydroxychloroquine. Int Microbiol. 2002; 5: 25-31

Cimmino MA, Moggiana GL, Parisi M, Accardo S. Treatment of Lyme arthritis.Infection. 1996. 24: 91-3.

Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease.Med Sci Monit. 2003; 9: 136-42

Feng J, Wang T, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter PG et al. Identification of novel activity against Borrelia burgdorferi persisters using an FDA approved drug library. Emerg Microbes Infect. 2014. doi:10.1038/emi.2014.53

Feng J, Auwaerter PG, Zhang Y. Drug combinations against Borrelia burgdorferi persisters in vitro: Eradication achieved by using daptomycin, cefoperazone and doxycycline. PLoS ONE. 2015; 10: e0117207. doi: 10.1371/journal.pone.0117207

Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang, Y. Identification of new compounds with high activity against stationary phase Borrelia burgdorferi from the NCI compound collection.Emerging Microbes Infections. 2015; 4: e31. doi: 10.1038/emi.2015.31.

Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Zhang Y. Identification of additional anti-persister activity against Borrelia burgdorferi from an FDA drug library. Antibiotics. 2015; 4: 397-410

Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Persister mechanisms in Borrelia burgdorferi: implications for improved intervention. Emerg Microbes Infect. 2015; 4: e51. doi: 10.1038/emi.2015.51

Feng J, Shi W, Zhang S, Sullivan D Auwaerter PG, Zhang Y. A drug combinatiioon screen identifies drugs active against amoxicillin-induced round bodies of in vitro Borrelia burgdorferi persisters from an FDA drug library. Front Microbiol. 2016; doi.org/10.3389/fmicb.2016.00743

Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30: 297-308

Horowitz RI, Freeman P. The use of dapsone as a novel "persister" drug in the treatment of chronic Lyme disease/post treatment Lyme disease syndrome.J Clin Exp Dermatol Res. 2016; doi.org/10.4172/2155-9554. 1000345.

Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S et al. Evaluation ofin-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi. Infect Drug Resist. 2011; 4.97-113.

Schardt FW. Clinical effects of fluconazole in patients with neuroborreliosis. Eur J Med Res. 2004; 9: 334-6

Formes tardives disséminées. Recommandation usuelle

- Amoxicilline : 4 à 6 grammes par jour
- Ceftriaxone injectable : 2 grammes par jour
- Doxycycline : 200 mg par jour pendant 3 à 4 semaines

Tout médicament actif peut entraîner une exacerbation des signes et symptômes (réaction de Jarisch-Herxheimer) parfois violente. Les exacerbations sont parfois prolongées et peuvent avoir une évolution cyclique alternant des phases d'amélioration et des phases d'aggravation.

Dans l'attente de tests diagnostiques fiables, nécessité de recommander un traitement anti-infectieux d'épreuve si doute diagnostique (rapport du HCSP 2014).

Persistance de la symptomatologie après traitement antibiotique de 3 à 4 semaines

De nombreux patients sont améliorés par le traitement antibiotique court classique mais les personnes atteintes de formes chroniques gardent le plus souvent une symptomatologie évolutive ou rechutent après l'arrêt du traitement. Dans ce cas, de nombreux médecins dans le monde proposent d'autres médicaments anti-infectieux sur des durées plus prolongées ou de façon intermittente en associant souvent des antiparasitaires. Ces différentes options de traitement sont toujours source de polémiques (Stricker 2007). Les recommandations de l'ILADS, seules

reconnues aux USA par le National Guidelines Clearinghouse vont dans le même sens. Les attitudes des médecins ont été étudiées et rapportée par Ziska en 1996. Les recommandations de l'ILADS répondent, contrairement à celles de l'IDSA, aux exigences de l'Institute of Medicine (Institute of Medicine, National Academies Press 2001).

La médecine factuelle (ou médecine basée sur les preuves) est un trépied associant pour la prise de décision les données publiées de la littérature médicale, l'expérience du médecin et le choix du malade (Sackett 2000). Le système d'évaluation GRADE souligne qu'en l'absence de données publiées probantes ou en cas de données publiées de faible ou très faible niveau de preuve, l'expérience du médecin joue un rôle majeur dans la décision ainsi que le choix du malade après lui avoir exposé les données publiées et la balance bénéfice-risque des différentes options de prise en charge (Guyatt 2008 ; Pediatrics 2004). Or le faible niveau de preuve des recommandations de l'IDSA sur la maladie de Lyme a été mis en évidence (Lee 2011).

Stricker RB. Counterpoint: long term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. Clin Infect Dis. 2007; 45: 149-57

Ziska MH, Donta ST, Demarest FC.Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States.Infection.1996 ; 24: 182-6

Institute of Medicine (US) Committee on quality of health care in America. Crossing the quality chasm : a new healthsystem for the 21st century. National Academies Press; Washington DC, USA. 2001. 360 p.

Sackett D, Straus S., Richardson W et al. Evidence based-medicine: how to practice and teach EBM. Curchill Livingstone, Edinburgh, London. 2000.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336 : 924-6.

Classifying recommendations for clinical practice guidelines.Pediatrics.2004; 114: 874-7.

Scott IA, Guyatt GH. Suggestions for improving guideline utility and trustworthiness. Evid Based Med. 2013; 19: 41-6.

Lee DJ, Vielmeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines.Arch Intern Med. 2011; 171: 18-22

Plusieurs études démontrent que les patients atteints de maladie de Lyme chronique ne sont pas guéris après un traitement antibiotique court de 3 semaines.

Dans l'étude de Shadick et al, 34% des patients étaient toujours malades avec un délai post-traitement moyen de 6,2 ans. Dans l'étude d'Asch et al, 62% de 215 patients traités étaient toujours malades avec un délai post-traitement moyen de 3,2 ans. Des rechutes après traitement ont été décrites dans les deux études d'Oksi et al. Dans l'étude de Skogman et al, menée chez en pédiatrie, 43% des enfants avant un retentissement scolaire négatif après traitement. Dans l'étude d'Eikeland et al, sur la neuroborréliose, 16% des patients avaient encore des troubles cognitifs 30 mois après l'arrêt du traitement. Dans une méta-analyse réalisée par Cairns et Godwin, 504 patients traités avaient plus de fatigue, de douleurs musculosquelettiques et de troubles neuro-cognitifs que 530 témoins. Fallon et al. (2009) a montré que l'on pouvait mettre en évidence des anomalies objectives chez ces patients.

Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease.A population-based retrospective cohort study. Ann Intern Med. 1994 ; 121 : 905-8.

Asch ES, Bujak DI, Weiss M et al. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. J Rheumatol.1994 ; 21 : 454-61.

Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17: 715-9.

Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med. 1999; 31: 225—32.

Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. Pediatrics.2012; 130: 262-9.

Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis : quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand. 2011; 124: 349-54.

Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol. 2005; 34: 1340-5.

Fallon BA, Lipkin RB, Corbera KM, Yu S, Nobler MS, Keilp JG, Petkova E, Lisanby SH, Moeller JR, Slavov I, Van Heertum R, Mensh BD, Sackeim HA. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy.Arch Gen Psychiatry. 2009; 66: 554-63

Evidence de la persistance de *Borrelia burgdorferi* sous traitement antibiotique

De nombreuses publications scientifiques démontrent les changements de forme des *Borreliae*, l'existence de bactéries persistantes et leur capacité à échapper aux traitements antibiotiques, sans devenir résistantes :

Formes persistantes des bactéries *Borrelia*

Meriläinen L, Herranen A, Schwarzbach A, Gilbert L. Morphological and biochemical features of Borrelia burgdorferi pleomorphic forms. Microbiology.2015; 161. 516-27

Sharma B, Brown AV, Matluck NE, Hu LT, Lewis K. Borrelia burgdorferi, the causative agent of Lyme disease, forms drug-tolerant persister cells. Antimicrob Agents Chemother.2015; 59, 4616-24.

Zhang Y. Persisters, persistent infections and the yin-yang model. Antimicrob Drug Resist. 2013; 3.Doi : 10.1038/emi.2014.3

Brorson O, Brorson SH. Transformation of cystic forms of Borrelia burgdorferi to normal, mobile spirochetes, Infection. 1997; 25: 240-6

Brorson O, Brorson,S.H. In vitro conversion of Borrelia burgdorferi to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium.Infection 1998; 26: 144–150.doi:10.1007/BF02 771839

Brorson O, Brorson SH. A rapid method for generating cystic forms of Borrelia burgdorferi, and their reversal to mobile spirochetes, APMIS.1998; 106: 1131-41

Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. Nature. 2007; 5. doi: 10.1038/nrmicro1557

Persistance des borrélies chez l'animal

Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ. Persistence of Borrelia burgdorferi in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. J Clin Microbiol. 1997; 35: 111-6

Straubinger RK. PCR-based quantification of Borrelia burgdorferi organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period.J Clin Microbiol. 2000; 38: 2191-9

Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of Borrelia burgdorferi, the aetiologic agent of Lyme disease. Microbes Infect. 2004; 6: 312-8.

Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of Borrelia burgdorferi following antibiotic treatment in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1728-36

Barthold SW, Hodzic E; Imai DM et al. Ineffectiveness of tigecycline against persistent Borrelia burgdorferi.Antimicrob Agents Chemother.2010; 54: 643-51.

Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E et al. Persistence of Borrelia burgdorferi in Rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. PLoS ONE. 2012; 7: e29914. Erratum: PLoS ONE. 2012; 7. doi: 10.1371

Persistance des borrélies chez l'homme après traitement antibiotique de l'érythème migrant

Hunfeld KP, Ruzic-Sabljic E, Norris DE, Kraiczy P, Strl F. In vitro susceptibility testing of Borrelia burgdorferi sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy., Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1294-301

Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J et al. Azithromycine vesus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection.1993; 21: 83-8.

Weber K, Wilske B, Preac-Mursic VThurmayr R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. Infection. 1993; 21: 367-72.

Persistance des borrélies chez l'homme après traitement antibiotique des formes tardives de maladie de Lyme

Haupl T, Hahn G, Rittig M et al. Persistence of Borrelia burgdorferi in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis.Arthritis Rheum.1993; 36: 1621-6.

Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis.Eur Neurol. 1995; 35: 113-7.

Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, Jones W, Shearer DM. Detection of Borreliae in archived sera from patients with clinically suspect Lyme disease. Int J Mol Sci. 2014; 15: 4284-98

Masters E, Lynxwiler P, Rawlings J. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. Infect Dis Clin Pract. 1994; 3: 207-8 Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in Borrelia burgdorferi. APMIS. 2004; 112: 57-62

Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17: 715-9.

Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann Med. 1999; 31: 225-32.

Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B et al. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis. 1991; 163: 311-8.

Phillips SE, Mattman LH, Hulinska D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of Borrelia burgdorferi from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. Infection. 1998; 26: 364-7

Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S et al. Formation and cultivation of Borrelia burgdorferi spheroplast-L-form variants. Infection. 1996; 24: 218-26

Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel et al.First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy.J Clin Neuroophthalmol.1993; 13: 155-61.

Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borrreliosis. Infection.1989; 17: 355-9.

Schmidli J, Hunziker T, Moesli P, Schaad UB. Cultivation of Borrelia burgdorferi from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis.J Infect Dis. 1988; 158: 905-6.

Essais cliniques évaluant les traitements de durée supérieure à 3 ou 4 semaines

L'efficacité de traitements antibiotiques et/ou anti-infectieux prolongés dans la maladie de Lyme chronique ou dans le SPPT est toujours l'objet de controverses. Plusieurs études ouvertes ont montré que des traitements antibiotiques prolongés pouvaient améliorer une proportion importante de patients (Donta 1997 ; Donta 2003 ; Clarissou 2009; Horowitz 2016). Pour obtenir une amélioration, les patients dont la maladie est très ancienne nécessitent souvent des durées de traitement supérieures. Plusieurs études randomisées ont cherché à évaluer l'efficacité des anti-infectieux contre placebo au-delà des 3 semaines de traitement habituellement recommandées.

Aucune étude randomisée n'a étudié un traitement antibiotique ou anti-infectieux prolongé contre placebo.

Dans les 4 études randomisées publiées, la durée de traitement étudiée contre placebo a été courte, allant de 4 semaines à 3 mois.

Dans deux études randomisées (Krupp et al, Fallon et al), les patients avaient reçu un traitement antibiotique initial de 3 semaines, selon les recommandations. Dans ces deux études, les patients qui avaient gardé des signes persistants comme une fatigue importante ou des troubles de mémoire ont été inclus pour recevoir à distance une deuxième ligne de traitement (d'une durée de 4 semaines dans une étude et de 10 semaines dans l'autre). Un effet significatif de l'antibiothérapie a été démontré contre placebo sur la fatigue chez les patients retraités 4 semaines et sur les troubles cognitifs chez les patients retraités 10 semaines. Les retraitements ayant été courts, cet effet bénéfique très significatif sur le plan statistique a été transitoire dans les deux études.

Deux autres études randomisées ont évalué des patients qui ont tous reçu un traitement d'attaque de 2 semaines par ceftriaxone IV. La randomisation a été effectuée pour une poursuite immédiate d'un autre traitement anti-infectieux à la fin de la semaine 2 ou la mise sous placebo. Ce deuxième traitement a eu une durée de 3 mois. Dans la première étude (Klempner et al), le bras antibiotique recevait de la doxycycline. Dans l'étude biostatistique conduite par DeLong et al, il est noté que la différence minimale cliniquement importante (MCID) pour le score SF-36 n'a pas été établie pour la maladie de Lyme et que le seuil choisi était visiblement erroné ne permettant pas de classer les patients correctement dans la rubrique « amélioré ». Dans l'autre étude-identique (Berende et al), il y avait trois bras, les deux bras avec traitement recevaient soit la doxycycline, soit une association clarithromycine-hydroxychloroquine. Ces deux études souffrent de graves problèmes méthodologiques. Les signes et symptômes ne sont analysés qu'à l'évaluation initiale, puis ne le sont plus jamais au cours de l'étude. Il est ainsi impossible d'évaluer l'aggravation, la stabilité ou l'amélioration des catégories de signes, pris individuellement. Le seul critère de jugement a été le score SF-36, score grossier de qualité de vie qui donne une impression générale moyenne sans tenir compte de l'évolution de signes objectifs analysés au fil du temps. Ces études ne permettent pas de différentier les oscillations des signes et symptômes, les exacerbations et d'éventuels effets secondaires. L'évolution normale de la maladie traitée avec des phases transitoires d'aggravation sont systématiquement enregistrée comme « échec » ou « effet secondaire des médicaments ». La première étude a été arrêtée prématurément après 3 mois de traitement sous prétexte qu'on ne

voyait pas encore de différence significative entre les deux groupes. La deuxième étude a copié le même schéma 15 ans après, alors que les auteurs savaient que ce schéma ne montrerait aucune différence significative entre les groupes. Aspect très surprenant dans ces deux études réalisées par des experts qui écrivent que la sérologie de la maladie de Lyme est très fiable, 40% des patients inclus dans l'étude de Klempner et al et 20% des patients inclus dans l'étude de Berende et al étaient séronégatifs pour la maladie de Lyme !

La conclusion est le constat qu'il n'y a eu à ce jour aucune étude randomisée bien conçue, suffisamment longue avec l'évaluation de critères objectifs précis qui puissent être mesurés tout au long de l'étude. La priorité est de demander la mise en place d'une telle étude.

En conformité avec la médecine factuelle (evidence-based medicine), l'absence de données ou la mauvaise qualité des données publiées doit faire mettre en avant le jugement clinique du médecin et le choix éclairé du malade.

Ainsi, tout malade voyant ses signes et symptômes persister ou continuer d'évoluer après le traitement devrait avoir par son médecin une réévaluation afin d'éliminer une autre cause aux signes et symptômes persistants et rechercher des co-infections.

Si la maladie est sévère et évolutive, une deuxième ligne de traitement doit être envisagée en tenant compte de l'efficacité et de la tolérance du premier traitement, des antécédents notamment allergiques, du terrain sous-jacent, des comorbidités éventuelles, des co-infections prouvées ou suspectées, de la prise de médicaments pouvant générer des interactions, et d'éventuels traitements immuno-dépresseurs. En cas de maladie bénigne ou peu évolutive, l'analyse de la balance bénéfice-risque doit être faite avec le patient.

Ces stratégies de retraitement doivent être évaluées dans le cadre de la cohorte nationale de patients.

Dans les cas d'échec avec les antibiotiques actuellement recommandés, l'utilisation d'autres molécules ayant déjà fait la preuve de leur activité in vitro et/ou in vivo doit être possible et évaluée dans les mêmes conditions.

Sauf exception (intolérance digestive majeure, maladie grave), l'utilisation de la voie veineuse centrale prolongée n'a pas d'indication. La pose d'une voie veineuse centrale ou d'une chambre implantable n'est pas indiquée. En effet, la plupart des cas exceptionnels de décès liés à l'antibiothérapie de la maladie de Lyme chronique étaient des complications septiques ou thrombotiques d'une voie veineuse centrale implantée sur le long cours et n'étaient pas liés à l'antibiothérapie elle-même.

Stricker RB. Counterpoint: long term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. Clin Infect Dis. 2007; 45: 149-57

Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. Presse Med. 2015. doi: 10.1016/j.lpm.2015.06.002

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12: 1103-35

Etudes ouvertes

Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis. 1997; 25: S52-6

Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease.Med Sci Monit. 2003; 9: 136-42

Clarissou 2009 Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, Perronne C, Salomon J. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS). Med Mal Infect. 2009; 39: 108-15.

Horowitz RI, Freeman P. The use of dapsone as a novel "persister" drug in the treatment of chronic Lyme disease/post treatment Lyme disease syndrome.J Clin Exp Dermatol Res. 2016; doi.org/10.4172/2155-9554. 1000345.

Etudes randomisées contre placebo

DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. Contemp Clin Trials. 2012; 33: 1132-42

Fallon BA, Keilp JG, Cordera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy.Neurology. 2008; 70: 992-1003

Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med. 2001; 345: 85-92

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post-Lyme disease (STOP-LD). A randomized double masked clinical trial. Neurology. 2003; 60: 1923-30

Berende A,.ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Midendorp H., Vogelaar ML, Tromp M et al. N Engl J Med. 2016 ; 374: 1209-20

Annexe 8. Effets secondaires des prises en charge proposées et des traitements

L'amoxicilline, le céfuroxime et la ceftriaxone exposent principalement à des réactions d'hypersensibilité et à des troubles digestifs, notamment des diarrhées voire des colites pseudomembraneuses.

Le profil d'effets indésirables de la doxycycline comprend notamment des troubles digestifs, des ulcérations œsophagiennes, et une photosensibilité. Il est important d'informer les patients de l'intérêt d'une éviction solaire et sinon de l'utilisation de crème solaire (écran total) pendant toute la durée du traitement. La doxycycline est contre indiquée (dans l'AMM) chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître
Cependant il existe un certain nombre d'études en faveur d'une bonne tolérance de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans (591-600).
Un traitement par doxycycline pourrait être discuté au cas par cas avec des pédiatres infectiologues dans certaines circonstances particulières au cours de forme disséminée (contre-indication aux bêta-lactamines), après information des parents de l'absence d'AMM en France de cette molécule chez l'enfant < 8ans).

Les macrolides exposent surtout à des troubles digestifs, des colites pseudomembraneuses, des ototoxicités dose-dépendantes, des troubles du rythme et de la conduction, des atteintes hépatiques, ainsi qu'à de nombreuses interactions médicamenteuses.

La ceftriaxone, semble avoir plus d'effets secondaires que les autres antibiotiques, avec notamment des complications liées à la voie d'abord.

Le risque de colite à *Clostridium difficile* (CD) est également non négligeable, et est surtout décrit sous céphalosporine.

Une aggravation transitoire des symptômes (d'intensité et de durée variable, nommé par certains « réaction de Jarish-Herxheimer ») après introduction du traitement est estimée à environ 15 % (5-25%) dans les études. L'apparition de fièvre est plus rare de l'ordre de 2%. C'est une réaction bénigne, ne justifiant pas l'arrêt de l'antibiothérapie et dont le traitement est symptomatique.

Les traitements prolongés (>30 jours) notamment pour traiter des symptômes persistants post borréliose de Lyme, exposent à un risque non négligeable d'effets indésirables. Ces effets secondaires sont notamment associés à l'utilisation d'une voie veineuse centrale ou PICC line, que cela soit pendant la pose ou secondaire à une infection durant l'utilisation du cathéter.

Une antibiothérapie prolongée, expose également au risque d'émergence de bactéries multi résistantes. Une mobilisation mondiale est en cours pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques liée à un mauvais usage antibiotique, à des indications erronées, à des posologies inadaptées ou à des traitements prolongés

Dans le cadre de la borréliose de Lyme et des MVT et compte tenu des incertitudes scientifiques persistantes et des répercussions médiatiques et juridiques, il semble exister des erreurs de prise en charge par défaut et par excès, des errances majeures, des erreurs diagnostiques et thérapeutiques.

Pour plus d'informations, se reporter au Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques de l'ANSM : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

Annexe 9. Avis des parties prenantes : résultat de la phase de lecture

COMMENTAIRES SUR LA FORME	
Eléments (+)	**Eléments (-)**
Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) : Très clair, bien écrit et complet On y trouve ce qu'on attend **Collège de Médecine Générale (CMG) :** Il serait utile de préciser le niveau de preuve des préconisations. **Conseil National Professionnel (CNP) Neurologie Expert 2**: La souffrance et l'errance du patient est évoqué, ce qui est un point fort. **Société Française de Mycologie Médicale :** Présentation claire **CNP Rhumatologie :** Texte bien documenté sur le plan bibliographique **Anses :** D'une manière générale, le document est clair, à la fois en ce qui concerne la prévention et la symptomatologie des maladies vectorielles à tiques, il fournit plusieurs propositions intéressantes d'axes de recherche pour améliorer leur diagnostic et leur prise en charge. **Société Française de microbiologie :** Bibliographie intégrée dans le texte long sous forme de tableaux Tableaux de synthèse dans le texte long	**Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI)** : Manque les sensibilité, spécificité, VVP, VPN, des tests biologiques et autres index anticorps dans différentes situations Je mettrais une synthèse des données sérologiques (issue du chapitre 5) au début pour faciliter la compréhension de ces tests lors de la lecture des paragraphes cliniques **Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD)** : Selon la définition du SPPT tous les patients fibromyalgiques ayant un jour fait une promenade en forêt sont de potentiels SPPT…. **CNP Neurologie Expert 1:** Quelques passages assez sombres, avec des sous-entendus particuliers sur l'absence d'empathie dont ferait preuve les soignants dans une forme particulière de cette pathologie. Quelques discordances, certaines phrases contredisant une autre dans certains chapitres. **CNP Neurologie Expert 2**: Termes insuffisamment précis: "symptômes persistants", "traitement adapté" **Anses :** À noter qu'il serait préférable de parler « d'agents pathogènes » et non pas de « pathogènes » dans l'ensemble du document. **Société Française de microbiologie :** Manque de standardisation du mot sérologie positive (ex p16 « sérologie sanguine positive » et p19 « la sérologie sanguine de borréliose de Lyme doit être effectuée et est positive en ELISA et en Western Blot ») , ce qui peut prêter à confusion. Nous proposons donc dans le texte de mettre systématiquement sérologie positive confirmée en Western Blot Manque de standardisation du plan entre les formes longues et courtes, donc difficultés à chercher les éléments ayant servis aux recommandations (ex texte court chapitre 3. Les autres maladies vectorielles à tiques (MVT) et texte long chapitre 3. Manifestations cliniques, diagnostic et traitement des formes tardives de maladies de Lyme)

COMMENTAIRES « PREAMBULE »
Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) : Je rajouterais dans les objectifs « du bon usage des tests biologiques (sérologie, PCR) » **CMG** : La notion de « manifestations subjectives » est discutable, car elles ne sont pas subjectives pour le patient. Je propose de remplacer « manifestations objectives et subjectives » par « manifestations organiques et fonctionnelles ». **CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :** Dans le préambule, page 6, la phrase « et à l'absence de test permettant une confirmation biologique simple et formelle d'une infection récente en cours » me semble ambiguë. Que signifie-t-il en termes de risque de faux positifs / faux négatif ? Formulée telle quelle, la phrase laisse entendre que les faux négatifs sont fréquents. Est-ce bien le cas ? **CNP Neurologie Expert 1:** Pas d'allusion aux débats agitant la communauté scientifique et la nécessité d'études supplémentaires. Le terme « symptomatologie/syndrome polymorphe persistant »ne veut rien dire et en lui-même pose le problème de l'attitude diagnostique et thérapeutique, pose lui-même le problème du diagnostic différentiel et ne fera qu'aggraver l'errance des patients. Il faut en être convaincu **CNP Neurologie Expert 2**: Les mots et la sémantique ont évidemment une grande importance dans ce texte. Plutôt que le terme "symptômes persistants" qui est utilisé dans le préambule page 5, il est plus juste d'utiliser le terme de **séquelles** puisque il est question dans le texte de patients ayant été préalablement traités. Pour les patients non traités par antibiotiques qui ne sont pas évoqués, il pourrait être relaté l'aggravation des symptômes. Par ailleurs, le terme traitement adapté devrait être renforcé par "traitement par antibiotiques adaptés" car malheureusement, nombreux sont encore les patients qui n'ont pas bénéficié du bon antibiotique, ou d'un antibiotique tout court (des thérapeutiques parallèles sont utilisées alors qu'aucun antibiotique n'a été mis en route). Il est assez clair que la France a vu apparaître progressivement ces 20 dernières années un marché du Lyme, avec toutes sortes de traitements non validés selon la médecine basée sur les preuves. **Société Française de Mycologie Médicale :** Il existe une nouvelle nomenclature qui a proposé que les bactéries responsables de la maladie de Lyme se nomment désormais Borreliella et que le genre Borrelia soit réservé aux espèces responsables des fièvres récurrentes à tiques (comme Borrelia crocidurae ou Borrelia myamotoi). A voir avec le CNR **Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :** Nous considérons comme plus pertinente la notion de SIMS (Syndrome Infectieux Multisystémique) plutôt que *Symptomatologie* ou *Syndrome Persistant Post Piqûre de tique*. P5 : « la BL est la plus fréquente » ajouter : et accompagnée très souvent d'autres pathogènes (bactéries, virus, parasites…) Contradiction avec p.33 (prise en compte des bartonelloses et ehrlichioses pas cherchées au stade initial mais recherchées en phase SPTT) ; pourquoi ne pas les chercher au stade initial ? **CNP de pédiatrie :** Le Groupe de Pathologie Infectieuse de la Société Française de Pédiatrie souhaite faire deux types de commentaires sur ce projet de PNDS. Le premier porte sur la restriction de l'usage de la doxycycline chez l'enfant de plus de 8 ans comme définit par l'AMM qui pose un problème pour les formes disséminées précoces de la borréliose de Lyme (< 6 mois après piqûre) : formes neurologiques avec réaction méningée (neuroborrélioses) et les formes articulaires où

la seule alternative thérapeutique proposée chez l'enfant de moins de 8 ans est la ceftriaxone injectable.

Le second commentaire dérive du premier et concerne la démarche diagnostique en cas de paralysie faciale chez l'enfant qui recommande la pratique d'une ponction lombaire en cas de paralysie faciale avec sérologie de Lyme positive alors que dans les recommandations américaine (Red Book 2015), le choix du traitement ne diffère pas selon l'existence ou non d'une réaction méningée.

COMMENTAIRES « CHAPITRE 1. PREVENTION DES MALADIES VECTORIELLES A TIQUES »

Paragraphe 1 : « Mesures de prévention des piqûres de tiques à recommander lors d'une promenade en forêt, d'un séjour en zone boisée ou végétalisée (jardinage) ou d'une randonnée »

CMG :

La prévention secondaire correspond plutôt au diagnostic précoce de l'infection et la prévention tertiaire la prévention de ses complications (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410178/fr/prevention)

CNP Neurologie Expert 2:

Paragraphe complet et clair.

Société Française de Mycologie Médicale :

Mesures simples : peut-être ajouter le port de bottes (pantalon dans bottes)

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

pas assez alarmiste et partielle ; informer le public sur ce qu'on sait des modalités de transmission. Le principe de précaution doit être mis en œuvre dans les centres de sang (voie transfusionnelle avérée pour la Babésiose et sans doute pour d'autres pathogènes, tr. materno-fœtale avérée, recherche nécessaire sur transmission sexuelle) conformément à la note du HCSP 2016 (BL : modalités de transmission)
Solution pratique et non toxique préconisée par des pêcheurs) : scotch double face aux poignets, cou, chevilles) ; toutes les tiques viennent se coller dessus.

Anses :

Les mesures préventives, recommandées au retour de promenade ou après piqûre de tiques sont claires.

À noter que la bactérie *Bartonella henselae* responsable de la maladie des griffes du Chat chez l'Homme (Bartonellose) peut être transmise par la tique *Ixodes ricinus* (Cotté *et al.*, 2008) et plus souvent directement par le chat (lui-même infecté par ses puces) (Angelakis *et al.*, 2010 ; Billeter *et al.*, 2009 ; Lange *et al.*, 2009 ; Reis *et al.*, 2011 ; Reis *et al.*, 2011 ; Vayssier-Taussat *et al.*, 2009).

Angelakis *et al.* (2010). Bartonella henselae in Skin Biopsy Specimens of Patients with Cat-Scratch Disease. Emerging Infectious Diseases. Vol. 16, No. 12, December 2010.
Cotté *et al.* (2008) *Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus. Emerging Infectious Diseases*. Vol. 14, No. 7, July 2008.
Billeter *et al.* (2009) *Infection and replication of Bartonella species within a tick cell line. Exp Appl Acarol* (2009) 49:193–208.
Lange *et al.* (2009). *Bacillary angiomatosis.* JDDG; 2009. 7:767–769.
Reis *et al.* (2011). *Vector Competence of the Tick Ixodes ricinus for Transmission of Bartonella birtlesii. _Plos Negl Trop Dis* 5(5): e1186.
Vayssier-Taussat *et al.* (2009) *Insights in Bartonella Host Specificity. Rickettsiology and Rickettsial Diseases – Fifth International Conference: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1166 : 127 – 132 (2009).*

Société Française de microbiologie :

- porter des vêtements longs et clairs afin de mieux repérer les tiques ;
- glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, voire utiliser des guêtres ;
- porter des vêtements couvrant et des chaussures fermés (proposition rajout)

Paragraphe 2 : « Mesures à recommander au retour d'une promenade en forêt, d'un séjour en zone boisée ou végétalisée (jardinage) ou d'une randonnée »

CNP Neurologie Expert 2:

Paragraphe complet et clair.

Société Française de microbiologie :

Discordance entre texte long et court

P8 texte court : Il est préférable que l'examen soit réalisé le plus rapidement possible, car il existe une relation entre la durée d'attachement et le risque de transmission de pathogènes par la tique : plus la tique est restée attachée longtemps, plus le risque d'infection est élevé.

P35 texte long Le taux d'infestation de la tique semble être un facteur de risque de transmission de la maladie. La durée d'attachement de la tique est plus difficile à démontrer et ne semble pas être un facteur de risque dans les études. Ceci peut s'expliquer tout d'abord par de faibles effectifs, mais également par la difficulté à auto-apprécier la durée d'attachement de la tique par les patients.

Paragraphe 3 : « Mesures à recommander après piqûre d'une tique »

CMG :

La formulation n'est pas claire pour le patient immunopdéprimé. Préciser par exemple : « aucune risque de borréliose de Lyme supplémentaire n'a été démontrée mais il existe un risque accru d'autres MVT ».

CNP Neurologie Expert 1:

le terme « atteinte neurologique » me semble trop flou ! Même si je comprends qu'il ne s'agit pas là de détailler les symptômes. Surtout, la phrase suivante « de même, il est important de rechercher une exposition aux tiques en présence de ces symptômes » n'est pas recevable. Autrement dit ; il faut penser à la maladie de Lyme devant toute atteinte neurologique ? Je pense que ce point doit absolument être revu.

Société Française de Mycologie Médicale :

Le tire tique n'est pas obligatoire, en cas d'absence une pince à épiler suffira.

Le plus important est le retrait de la tique le plus rapidement possible et de minimiser l'impact de la possibilité que la tête de la tique ne soit pas complétement enlevée.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

Il est extrêmement difficile d'attendre d'un enfant de 4 ans par exemple, qu'il soit à même de surveiller ses symptômes suite à une piqûre, ni même de compter sur ses plaintes éventuelles (le seuil de tolérance chez certains enfants est très élevé).
Toute piqûre de tique doit être inscrite dans le carnet de santé des enfants.

COMMENTAIRES « CHAPITRE 2. LA BORRELIOSE DE LYME »

Paragraphe 1 : « Forme primaire localisée de la borréliose de Lyme : l'érythème migrant (EM) »

Sous-Paragraphe 1 : « Description clinique »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Mettre une ou deux photos (plus utile que la photo de la tique que le médecin va rarement voir…)
L'augmentation du diamètre de la lésion affirme le diagnostic mais l'absence d'augmentation ne l'élimine pas

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis

Société Française de microbiologie :

Texte long p49 tableau 10 : faute de frappe phase precice au lieu de phase précoce

Sous-Paragraphe 2 : « Stratégie diagnostique »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
« mauvaise VPN » = combien en chiffre ? et quelle VPP ?
On pourrait noter qu'il n'y a pas de paramètre biologique usuel utile au diagnostic, la présence d'un syndrome inflammatoire doit faire rechercher un diagnostic différentiel

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P10 Dans le § « stratégie diagnostique » : supprimer le §3, « en cas de doute clinique …» contradictoire avec le § suivant « En cas d'EM… »

Société Française de microbiologie :

P 10 : Il est déconseillé de faire une sérologie sanguine ou une PCR Borrelia sur le sang ou les urines (proposition rajout) devant un EM isolé en raison d'une mauvaise valeur prédictive négative (pouvant conduire par erreur à écarter le diiagnostic).faute de frappe.

Sous-Paragraphe 3 : « Traitement et surveillance »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):
J'aurais peut être mis amox ou doxy plutôt que le contraire, pareil pour le tableau
Note 2 :
Doxycycline contre indiquée chez la femme enceinte au 2è ou 3è trimestre, utilisation possible au 1er trimestre

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

au stade de l'EM : 14 jours d'ATB : insuffisant ; par précaution assurer au minimum 21 jours voire un mois. (v. tableau et p54 de l'argumentaire)
Sachant qu'un EM n'est présent que dans 50% des cas et qu'il peut disparaître spontanément, sans traitement, sa disparition ne signifie pas absence de rechute. L'infection se dissémine. Surveillance obligatoire.

P10 : EM : *évolution favorable dans la majorité des cas* : selon quelle étude ?
Bas de page : « en l'absence de réponse clinique « *rechercher un syndrome infectieux sous-jacent préexistant (co-infections) »*

P11 :l'échec thérapeutique nécessite un examen spécialisé par un dermatologue : « *en cas de persistance de certains symptômes, examen par le spécialiste correspondant. »*
14 j de traitement : un recul par rapport au consensus 2006 (DOROSZ : 14 à 21 j / 21 à 28 j ou 90j) alors que p 14 :21 j pour le lymphocytome borrélien.
Rappel : fiche ATB Consensus de 2006 :
http://www.esculape.com/infectio/info-antibio-2016-07-lyme.pdf

Société Française de microbiologie :

En l'absence de réponse clinique après 1 mois (proposition rajout), il est recommandé de :

CNP de pédiatrie :

Il est indiqué en foot-note : 2 La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître. Cette contre-indication figure en effet dans l'AMM du produit (téléchargeable par exemple pour DOXYCYCLINE ARROW 100 mg, comprimé pelliculé : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result) mais cette

contre-indication est en revanche absente sur les fiches produits de l'AFFSAPS (diverses pathologies, tularémie, fièvre Q, peste…) téléchargeables sur le site de l'ANSM :
http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=doxycycline&ok=Valider.
Outre l'incohérence résultant de ces divers documents disponibles sur le site de l'ANSM, l'argumentaire pour interdire l'utilisation de la doxycycline en cure courte chez l'enfant de moins de 8 ans apparaît discutable.
L'argument sur lequel repose cette contre-indication chez le jeune enfant est le « risque de coloration définitive des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire ». Cette contre-indication est en réalité historique et a été établie dans le passé avec les tétracyclines de première génération (Wallman IS, Hilton HB. Teeth pigmented by tetracycline. Lancet. 1962 Apr 21;1(7234):827-9 ; Witkop CJ, Wolf RO. Hypoplasia and intrinsic staining of enamel following tetracycline therapy. JAMA. 1963 Sep 28;185:1008-11). Cet effet secondaire n'avait été décrit qu'en cas d'utilisation prolongée de la tétracycline (Conchie JM, Munroe JD, Anderson DO. The incidence of staining of permanent teeth by the tetracyclines. Can Med Assoc J. 1970 Aug 15;103(4):351-6).
La doxycycline qui est une molécule de génération plus récente a une pharmacocinétique particulière qui en théorie réduirait de façon très importante ce risque, en particulier du fait de sa faible fixation sur le calcium des dents.
À notre connaissance, il n'y a aucune étude ayant démontré le risque dentaire chez l'enfant et le fœtus avec cette molécule.
Au contraire, nous disposons de plusieurs études publiées, rétrospectives certes et sur des effectifs relativement petits entre 30 et 200 individus, mais suggérant qu'aucune complication dentaire n'avait été retrouvée chez des enfants de moins de huit ans traités par cette molécule (Forti G, Benincori C. Doxycycline and the teeth. Lancet. 1969 Apr 12;1(7598):782 ; Lochary ME1, Lockhart PB, Williams WT Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth. Pediatr Infect Dis J. 1998 May;17(5):429-31 ; Shetty AK. Tetracyclines in pediatrics revisited. Clin Pediatr (Phila). 2002 May;41(4):203-9 ; Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. Clin Pediatr (Phila). 2007 Mar;46(2):121-6 ; Gulati RK. Doxycycline in children?--the unanswered question. Pediatr Dermatol. 2010 Jul-Aug;27(4):419. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01194.x ; Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, McQuiston JH, Regan JJ. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. J Pediatr. 2015 May;166(5):1246-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.015. Epub 2015 Mar 17 ; Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. J Antimicrob Chemother. 2017 Oct 1;72(10):2887-2890. doi: 10.1093/jac/dkx245)
C'est sur ces arguments rassurants que la doxycycline a été aujourd'hui positionnée comme médicament de premier choix dans certaines pathologies infectieuses aux États-Unis comme la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (Tickborne diseases of the United States. A reference manual for healthcare providers. 4th ed. Washington, DC/Atlanta: US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; 2017. https://www.cdc.gov/lyme/resources/tickbornediseases.pdf).
La doxycycline est actuellement un médicament oral de premier choix pour le traitement de la maladie de Lyme dans sa forme primaire d'érythème chronique migrant. Toutefois, sa restriction à l'enfant de plus de 8 ans ne représente pas un problème ici puisqu'en alternative on peut proposer l'amoxicilline orale à tout âge.
C'en est un pour les formes disséminées précoces de la borréliose de Lyme (< 6 mois après piqûre) : formes neurologiques avec réaction méningée (neuroborrélioses) et formes articulaires, où la seule alternative thérapeutique proposée à cet âge est la ceftriaxone injectable.

Paragraphe 2 : « Formes disséminées précoces de la borréliose de Lyme (< 6 mois après piqûre »

Sous-Paragraphe 1 : « EM multiples »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):
« discuter de l'intérêt de faire un ECG » ne veut rien dire et est peu informatif : discuter sur quels arguments ?
« sérologie souvent positive » combien en % ? « peut être négative » combien en % ?

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.
Plusieurs photographies seraient utiles.

Société Française de Mycologie Médicale :
Je suis surprise que la sérologie ne soit pas recommandée dans le cadre d'EM multiples. En effet ils surviennent après diffusion systémique des borrélies et contrairement à l'EM primaire, ils ne sont pas centrés

par un point de piqure donc beaucoup moins évocateurs.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P13 : EM multiple / stratégie diagnostique : ILADS 4 à 6 semaines ; le doute doit toujours prévaloir pour la sécurité du patient.

Société Française de microbiologie :

P13 En cas de non régression des signes après 1 mois (proposition rajout), :

Sous-Paragraphe 2 : « Le lymphocytome borrélien »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):
Mettre une ou deux photos (plus utile que la photo de la tique que le médecin va rarement voir…)

Sérologie : VPP ?

Culture/PCR : sensibilité, spécificité ?

CNP Neurologie Expert 2:

Sous-paragraphe clair, complet et concis. Plusieurs photographies seraient utiles.

Société Française de microbiologie :

P14 Le contrôle de la sérologie peut être utile pour des lésions d'apparition récente après 3 à 4 semaines (proposition rajout).

Sous-Paragraphe 3 : « Les atteintes neurologiques précoces»

Société Française de Neurologie :
Dans le chapitre des complications centrales, les céphalées peuvent révéler une méningite sans qu'il y ait d'hypertension intracranienne.
De le même façon que vous suggérez un examen ORL en cas de paralysie faciale, je mettrais dans la stratégie diagnostique, la réalisation en cas de signes centraux d'une imagerie cérébrale pour exclure les diagnostic différentiels (et notamment en cas de signes d'hypertension intracranienne ou de signes focaux)
Concernant la Paralysie faciale, dans la mesure où une PL normale n'exclut pas le diagnostic, ne peut-on pas dire qu'en région d'endémie, une paralysie faciale périphérique associée à une sérologie de Lyme positive dans le sang (et après examen ORL d'exclusion) doit être traitée comme une neuroborréliose (notamment chez l'enfant) ? sans forcément réalisation d'une PL ?

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Sérologie : VPP, VPN ?

Index anticorps : de combien est l'index « normal » = 1 , taux sang par rapport à taux LCR? C'est quoi un « index positif » ? sensibilité, spécificité ?

CNP Neurologie Expert 1:
Je crains que la phrase « les atteintes méningitiques sont souvent muettes » amènent certains à penser, malheureusement, qu'il faut faire une PL systématique. Je me demande si cette phrase est indispensable. Une réaction cellulaire dans une PL n'est pas toujours accompagnée d'un syndrome méningé.

Je proposerai « des méningites, des myélites et des méningoencéphalites » ont aussi été décrits.

La phrase sur la sérologie pouvant être négative devant une paralysie faciale me semble trop imprécise, ne correspond pas aux objectifs de ce PNDS, et me semble même dangereuse. Je me permets de rappeler que la paralysie faciale périphérique est un diagnostic clinique dont la cause précise reste le plus souvent inconnue. Quelques données sur la sensibilité et spécificité de la sérologie de Lyme dans ce contexte sont nécessaires, en tout cas si la sérologie est considérée comme un outil diagnostique fiable par les auteurs. Si la sérologie n'est pas considérée comme fiable, il faut bien comprendre alors, que toute paralysie faciale périphérique est éventuellement un Lyme, et donc doit être traitée comme tel, même si la sérologie est négative ? Ce raisonnement est imparable à la lecture de ce paragraphe s'il reste en l'état et posera divers problèmes à la communauté médicale

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair et concis. Pour les atteintes de nerfs crâniens, il manque aussi les nerfs I (olfactif) et II (nerf optique) qui peuvent être touchés.
Page 15, il conviendrait de compléter la phrase suivante: "La présence d'une méningite lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie sont fortement évocatrices du diagnostic." par "néanmoins la normalité des globules blancs et de la protéinorachie n'éliminent pas le diagnostic". En effet, il existe diverses publications qui ont décrit l'absence de méningite biologique et d'hyperprotéinorachie dans la neuroborréliose, en particulier en France.

Ref: *Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology. 2007 Sep4;69(10):953-8.*

Pour la partie sur l'enfant avec paralysie faciale isolée sans méningite, vous recommandez l'amoxicilline. Pourquoi pas la Rocéphine?

Pourquoi ne pas recommander la doxycycline après 8 ans?

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.15 : ponction lombaire : pourquoi l'imposer au malade quand les tests sont positifs et la clinique suffisamment évocatrice ? Technique invasive mal supportée notamment chez les enfants.
P.15 : Neuroborréliose précoce : **21 jours de ceftriaxone/ pas suffisant** : Traitement plus lourd par précaution :

P15 : PL (invasif !) pas dépourvue de risque : inflammations, maux de dos parfois pendant des semaines ; les résultats de la PL sont peu interprétables. (Horowitz : recherche d'AC ds le LCR : sensibilité de 3 % seulement !) ; coût d'une PL inutile : 34, 56 euros.

P16 § SURVEILLANCE Pas d'accord avec la notion de « séquelles » : il s'agit possiblement de rechute suite à essaimage de l'infection.

P16 , chez l'enfant (cf .VIDAL) ceftriaxone recommandée chez l'enfant.
http://www.doctissimo.fr/medicament-ROCEPHINE.htm

Surveillance : non à la notion de « séquelles » qui élimine la notion d'évolution et de dissémination de l'infection.

Société Française de microbiologie :
P15 Cas particuliers : enfants

P15 : en cas de sérologie initiale négative, un suivi clinique rapproché avec sérologie sanguine de contrôle à 3 à 4 semaines est recommandé. En cas de séroconversion, la ponction lombaire sera alors réalisée (proposition rajout pour harmonisation)..

CNP de pédiatrie :
La problématique est différente ici pour les formes disséminées précoces de la borréliose de Lyme (< 6 mois après piqûre) : formes neurologiques avec réaction méningée (neuroborrélioses) où la seule alternative thérapeutique proposée chez l'enfant de moins de 8 ans est la ceftriaxone injectable. La doxycycline par voie orale a démontré une efficacité remarquable dans ces formes neuro-méningées.
Nous comprenons la difficulté de ne pas respecter l'AMM en France mais il n'y a aucun espoir que cette AMM change prochainement. Il me semble dommage de ne pas indiquer au moins dans une note de bas de page l'insuffisance de l'argumentaire sur lequel repose cette contre-indication actuellement. Certains pays comme la Suède (Bremell D1, Trollfors B2. Doxycyklin kan ges till barn i alla åldrar - Ingen risk för missfärgning av tänder eller emaljhypoplasi. Lakartidningen. 2017 Aug 23;114. pii: ERIC. [Article in Swedish]) et les États-Unis utilisent la doxycycline avant l'âge de huit ans (Tickborne diseases of the United States. A reference manual for healthcare providers. 4th ed. Washington, DC/Atlanta: US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; 2017.

https://www.cdc.gov/lyme/resources/tickbornediseases.pdf).
L'enjeu est important en termes de tolérance et d'acceptabilité si l'on compare un traitement injectable journalier prolongé pendant trois semaines même à domicile et un simple traitement oral pour une efficacité comparable et avec une absence de démonstration réelle d'un profit de sécurité différent.

Un second commentaire dérive de ce premier et concerne la démarche diagnostique en cas de paralysie faciale chez l'enfant. En l'absence de méningite, l'amoxicilline seule est recommandée chez l'enfant. En cas de méningite on retrouve l'alternative entre doxycycline et ceftriaxone.
Il est recommandé dans le projet de PNDS français de faire une ponction lombaire si la sérologie est positive dans le sang.
Ce point est aujourd'hui discutable. La ponction lombaire systématique n'est pas recommandée devant une paralysie faciale isolée de l'enfant dans les recommandations américaines du Red Book (Red Book 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015) puisque le choix du traitement est identique (doxycycline) qu'il y ait ou non une réaction méningée accompagnant la paralysie faciale ; seule la durée est différente qui passe de 14-21 jours à 10-28 jours.
Ces différences de prise en charge dans les recommandations étrangères devraient figurer dans ce PNDS.

Paragraphe 3 : « Formes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques précoces et tardives »

Sous-Paragraphe 1 : « Les atteintes articulaires »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Il est dit « recommandé de prendre un avis rhumato avant de débuter d'antibiothérapie » alors que ce qui est écrit plus haut doit permettre de prendre une décision sans avis rhumato…
Ne faut-il pas distinguer les formes précoces des formes tardives ?
Si PCR reste positive 3 semaines après un premier traitement, faut-il retraiter en deuxième ligne avec un antibiotique différent ?
Combien de temps la PCR peut rester positive ?

CNP Neurologie Expert 1:
Je proposerais « il est nécessaire » de prendre un avis rhumatologique

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

Formes articulaires / Description clinique : « *poussée brève s'espaçant avec le temps* » non , le contraire « *se rapprochant avec le temps* »

P16 : § devant une mono….pas clair, à revoir.

P.17 : pourquoi des corticoïdes sur l'arthrite sachant que la cortisone déprime l'immunité.

P17 : en cas de sérologie négative, demander avis rhumatologique : oui **mais sérologie pas fiable !! et PCR (invasive)**
Arthrite récidivante : Doxy de 30 à 90 j minimum / ceftriaxone : 14 à 21 j

Synovectomie : bénéfice /risque pour le patient ?

Société Française de microbiologie :

- 16 :sérologie sanguine IgG positive confirmée par WB et PCR sur liquide articulaire négative (et en l'absence d'autre étiologie)
- sérologie sanguine IgG positive confirmée par WB et PCR sur liquide articulaire non faite (et en l'absence d'autre étiologie) ;
- PCR sur liquide articulaire positive à *Borrelia*

P17 Le recours à des molécules de 3ème ligne est envisageable sur avis rhumatologique spécialisé. :
attention Il manque un tableau des molécules de 3eme lignes ?

CNP de pédiatrie :
La même discussion que celle du Paragraphe 2, Sous-paragraphe 3 peut être appliquée aux formes articulaires pour lesquelles la seule alternative thérapeutique proposée chez l'enfant de moins de 8 ans est la ceftriaxone injectable.

Sous-Paragraphe 2 : « Les atteintes cardiaques »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):
Ne faut-il pas distinguer les formes précoces des formes tardives ?

CNP Neurologie Expert 1:
Je n'ai pas cerné le tableau clinique compatible. Faut-il faire une sérologie de Lyme devant toute douleur thoracique-palpitations-dyspnée-syncopes et devant tout trouble de la conduction et/ou trouble du rythme à l'ECG? Ou seulement à ceux qui rapportent une notion de piqure de Tique ?

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P18 « Atteinte cardiaque rare » ! : quid des co-infections : chlamydioses fréquentes (Stricker & Burrascano) ; quid des atteintes valvulaires ? Voir doc joint.
« en cas de piqûre de tique » : 50 % de cas sans piqûres de tiques.
Traitement strictement hospitalier : chap. cardiologie Incomplet, vague, inutilisable par le MG

V. études sur atteintes cardiaques :
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566110/

https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-464/Atteinte-cardiaque-de-la-maladie-de-Lyme

Amoxicilline : 6g/j : ERREUR ???
SURVEILLANCE : quid de la persistance d'un bloc auriculo-ventriculaire ?

Société Française de microbiologie :
P18 En cas de sérologie sanguine IgG positive confirmée par Western Blot

Sous-Paragraphe 3 : « Les atteintes ophtalmologiques»

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):
Ne faut-il pas distinguer les formes précoces des formes tardives ?
« associé à un traitement corticoïdes à discuter par les spécialistes » s'agit-il de corticothérapie systémique par voie générale ou locale ?

CNP Neurologie Expert 1:
Même commentaire. En l'absence de notion de piqure de Tique, préconisez-vous une sérologie Lyme devant une conjonctivite-rétinopathie- ou une simple baisse d'acuité visuelle ?

Concernant la stratégie, l'avis ophtalmologique est indispensable tout court, même si l'atteinte n'est pas postérieure ou accompagnée d'une neuropathie.

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.19 : « atteinte ophtalmo rare » : **non, très fréquente au stade 2 (conjonctivites persistantes, brûlures, yeux secs… …)**

P19 : **Les atteintes ophtalmologiques rares** (très fréquentes au stade 2 et 3)
Stratégie diagnostique : syntaxe du §1 à revoir. Ponction de l'œil (invasif)

Stratégie thérapeutique : ne pas préconiser de corticoïdes avec des ATB

Société Française de microbiologie :

P19 Une PCR +/- une culture à la recherche de *Borrelia burgdorferi* dans l'humeur aqueuse et une sérologie dans le LCS sont recommandées en seconde intention en cas de doute diagnostique Proposition de suppression de la culture en raison du volume et privilégier la PCR

Paragraphe 4 : « Formes disséminées tardives de la borréliose de Lyme (> 6 mois après piqûre)

Intro :

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.20 : désaccord de certains biologistes : dans le cas d'une réinfection ou d'une réactivation de l'infection originelle, il y a réapparition des Ig M.

P20 2.4 Formes disséminées tardives
Bilan recommandé : recherche de co-infections .

Société Française de microbiologie :

P 20 Un contrôle de la sérologie à 3 à 4 semaines (harmonisation date sérologie contrôle) est indispensable pour tenter d'objectiver une ascension du titre des anticorps : attention augmentation du titre des anticorps difficile à objectiver en ELISA (à la différence des techniques en dilution)

Sous-Paragraphe 1 : « Forme cutanée tardive de la borréliose de Lyme : acrodermatite chronique atrophiante (ACA) »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Une ou deux photos
La dernière ligne parle de SPPT sans l'avoir défini avant…

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis. Le terme de séquelles, et la question de la douleur neuropathique est ici bienvenue.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

Formes cutanées de l'ACA ; ajouter stries de la Bartonnelose .

P21 : § Surveillance : « l'ACA peut disparaître mais aussi se constituer en séquelles » : non, aggravation, chronicisation !

Sous-Paragraphe 2 : « Formes neurologiques tardives de la borréliose de Lyme »

Société Française de Neurologie :
Dans les formes centrales, la distinction entre encéphalomyélite chronique progressive et encéphalite chronique progressive avec troubles cognitifs me semble artificielle.
Je dirais encéphalite ou encéphalomyélite chronique progressive pouvant se manifester par des signes neurologiques focaux variés isolés ou associés (monoplégies, paraplégies, syndromes cérébelleux, troubles cognitifs isolés ou associés aux autres signes,..)….
Les tableaux d'hydrocéphalies chroniques associés à une neuroborréliose sont rares et toujours associés à une méningite chronique. On pourrait donc parler de méningites chroniques se manifestant par des céphalées chroniques, ou un tableau d'hydrocéphalie chronique ?

Concernant la stratégie diagnostique, nous ne sommes pas certains que l'EEG soit à proposer (ce sera en cas de manifestations épileptiques ou de troubles cognitifs et ne sera pas réellement une aide au diagnostic étiologique), mais on peut aussi le laisser.

CNP Neurologie Expert 1:
Erreur sémantique : L'IRM peut montrer en T2 des lésions hyperintenses et non hyperdenses

Les céphalées chroniques concernent largement plus d'une dizaine de millions de français atteints de migraines ou de céphalées de tension. Beaucoup décrivent leur douleur comme intense. Cet item dans ce paragraphe manque de quelques détails qui peuvent éviter qu'à la lecture de ce PNDS des patients aient des PL inutiles et soient mal orientés et traités. L'avis d'un neurologue chez ces patients pourrait suffire.

Le paragraphe sur les atteintes du SNP n'est pas clair, en ce qui concerne la différence entre les polyneuropathies sensitives asymétriques et les plus rares polyneuropathies distales asymétriques
Dans la partie sur la stratégie diagnostique, je ne comprends pas « l'étude du LCS en milieu spécialisé », surtout qu'elle est qualifiée de fondamentale.

Est-il possible, ou pas, de disposer d'un seuil pour l'index d'Ac permettant d'attester d'une synthèse intrathécale ?

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de Mycologie Médicale :
Page 23 surveillance « les anticorps ne sont pas forcément immunisants »
Il faut être cohérent avec la page 20 « les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à Borrelia s.l. »
On peut de nouveau « faire » une borréliose après piqure d'une nouvelle tique infestée.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P22 : Formes chroniques de neuroborrelioses rares : 2% : Selon quelle étude?
V. articles sur l'infection chronique : http://www.ilads.org/ilads_news/wp-content/uploads/2017/02/CLDList-ILADS.pdf

Description clinique des atteintes centrales : puce 2, l.3 : ajouter dépressions autistiques, polyneuropathies motrices.

Stratégie diagnostique, puce 4 : § Obscur

P.23 : (§ prise en charge non médicamenteuse) : prise en compte de l'impact social, mise en place si nécessaire d'une scolarité adaptée (horaires allégés + cours et intervenants à domicile : CNED, SAPAD, Ecole des enfants malades …).

P23 : Surveillance §2 : sur quelle étude reposent les statistiques avancées ? Sources ?
§4 supprimer « forcément » devant immunisantes .

Société Française de microbiologie :
P22 : la sérologie sanguine qui est généralement positive, particulièrement en Ig G ;
proposition la sérologie sanguine qui est généralement positive en Ig G
p23 En cas d'échec ou de rechute, un nouveau traitement peut être discuté, de même qu'un diagnostic différentiel avec discussion pluri-disciplinaire (RCP) en centre spécialisé.
Proposition : En cas d'échec ou de rechute, une discussion pluri-disciplinaire (RCP) en centre spécialisé pourra rediscuter un retraitement, de même qu'un diagnostic différentiel

Sous-Paragraphe 3 : « Troubles psychiatriques »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
C'est quoi « effectuer une synthèse des IgG intrathécales» ? Et pourquoi ? et comment l'interpréter

Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) (Pr S Perrot, président) :
- Erreur de frappe : « persistant€
- Le SPPT est ici introduit sans avoir été préalablement défini ou sans renvoi au paragraphe concerné

CNP Neurologie Expert 1:

danger !

Les principales manifestations psychiatriques rapportées peuvent être résumées à toute la psychiatrie. Je crois comprendre qu'ils peuvent de plus révéler la maladie. Donc ?

Je suis particulièrement étonné de ce que disent la première et la dernière phrase du paragraphe description clinique. A ce titre, le PDNS ayant comme objectif de faire le point sur les connaissances scientifiques actuelles, ne peut absolument pas cautionner sans plus de détails j'entends, que « l'évolution des troubles semble être favorable dans la majorité des cas avec un traitement antibiotique ».

Dans le paragraphe stratégie diagnostique, je ne comprends pas la phrase « devant tout tableau psychiatrique initial »

Devant tout tableau psychiatrique atypique, je ne pense pas « utile », mais « indispensable » de prendre l'avis d'un psychiatre.
De même, je discute la liste d'examens demandés systématiquement (PL, IRM, EEG, ..), le bilan complémentaire sera décidé par les divers experts sollicités selon les atypies présentées par les patients, ce qui peut inclure une sérologie de Lyme. Affirmer qu'il faut faire une PL systématique devant tout tableau psychiatrique atypique n'est pas la mission de ce PNDS.

Concernant les recommandations sur la formation des psychiatres, je formulerai plutôt la nécessité prioritaire d'obtenir plus de données scientifiques sur le sujet (Cf première phrase du chapitre troubles psychiatriques)

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis. Le lien avec la neuroborréliose est bienvenu.
Le lien avec le SPTT est discutable car la littérature est très pauvre sur le sujet.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P24 : troubles psy et Lyme , voir étude jointe : suicide et Lyme **:**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481283/

Société Française de microbiologie :
P 25
rechercher à l'interrogatoire un antécédent de piqûre de tique et/ou d'érythème migrant ;

- effectuer la sérologie sanguine et la sérologie dans le LCS à la recherche de *Borrelia burgdorferi s.l.* avec calcul de synthèse intrathécale (proposition rajout)
- effectuer une synthèse des IgG intrathécales dans le LCS

COMMENTAIRES «CHAPITRE 3. LES AUTRES MALADIES VECTORIELLES A TIQUES (MVT) »

Paragraphe 1: « MVT endémiques en France »

Sous-Paragraphe 1 : « La méningo-encéphalite à tiques (MET) »

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Sous-Paragraphe 2 : « Les rickettsioses à tiques (groupe boutonneux)»

CMG :
Il serait utile de traduire les noms de maladies en français (ex : scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite). Les cliniciens pourraient croire que ces maladies n'existent pas en France.

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de Mycologie Médicale :
Je suis étonnée que ce soit l'acronyme SENLAT qui soit préféré au TIBOLA (à ma connaissance plus

répandu dans la littérature)
Mais cela a peu d'importance

Anses :

Pourquoi *Rickettsia raoultii* (p27) n'est-elle pas mentionnée dans les risques pour l'Homme en France ? Cette bactérie est retrouvée dans les tiques en France et engendre des cas humains dans le monde.

Sous-Paragraphe 3 : « La tularémie »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Franchement, je me demande si ce paragraphe sur certaines MVT est utiles : maladies rares, complexes, affaire de spécialistes qui diluent le message central sur Lyme (affaire de tous) : un PNDS n'a pas à être exhaustif et on pourrait l'appeler PNDS Lyme !

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de Mycologie Médicale :
Les piqures de tiques sont anecdotiques dans la transmission de Francisella, mais si les Dermacentor peuvent effectivement être vecteurs il faut également citer Ixodes ricinus

Société Française de microbiologie :

P28 sérologie sanguine (immunofluorescence indirecte) à envoyer au CNR (Grenoble) (attention certains laboratoires font de l'agglutination, faut-il refuser ces techniques et n'employer que l'IF ?)

Sous-Paragraphe 4 : « La babésiose »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Franchement, je me demande si ce paragraphe sur certaines MVT est utiles : maladies rares, complexes, affaire de spécialistes qui diluent le message central sur Lyme (affaire de tous) : un PNDS n'a pas à être exhaustif et on pourrait l'appeler PNDS Lyme !

CMG :
L'estimation de la séroprévalence concerne-t-elle l'Alsace ou l'est de la France ?

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de Mycologie Médicale :
Je pense qu'il y a un amalgame entre Babesia divergens et microti notamment sur la séroprévalence
Je n'ai pas eu le temps de vérifier les données !

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.29 : § La babésiose - Description clinique : Nous constatons des piqûres de tiques toute l'année, et il est impossible de déterminer si les piqûres entre novembre et avril ne peuvent transmettre cette infection. Il serait donc plus judicieux de ne pas mettre de période restrictive quant aux risques éventuels d'infection.

P29 : Babesia : facteur de chronicisation de la Borréliose.

Sous-Paragraphe 4 : « L'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH) »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Franchement, je me demande si ce paragraphe sur certaines MVT est utiles : maladies rares, complexes, affaire de spécialistes qui diluent le message central sur Lyme (affaire de tous) : un PNDS n'a pas à être exhaustif et on pourrait l'appeler PNDS Lyme !

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de microbiologie :

P30 stratégie diagnostique : une PCR *A. phagocytophilum* sur sang en laboratoire spécialisé est actuellement le meilleur outil diagnostique

Paragraphe 2 : « MVT d'importation »

Sous-Paragraphe 1 : « Fièvres récurrentes à tiques »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Franchement, je me demande si ce paragraphe sur certaines MVT est utiles : maladies rares, complexes, affaire de spécialistes qui diluent le message central sur Lyme (affaire de tous) : un PNDS n'a pas à être exhaustif et on pourrait l'appeler PNDS Lyme !

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

Société Française de Mycologie Médicale :
Un petit paragraphe sur le diagnostic me semble pertinent
En effet c'est la seule Borréliose qui puisse être diagnostiquée sur un frottis sanguin et/goutte épaisse. De plus elle entre dans le cadre du diagnostic différentiel du paludisme.
Nos cas diagnostiqués l'ont été sur frottis sanguin pour recherche de Plasmodium.

Sous-Paragraphe 2 : « Fièvre à tiques africaine »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Franchement, je me demande si ce paragraphe sur certaines MVT est utiles : maladies rares, complexes, affaire de spécialistes qui diluent le message central sur Lyme (affaire de tous) : un PNDS n'a pas à être exhaustif et on pourrait l'appeler PNDS Lyme !

CNP Neurologie Expert 2:
Sous-paragraphe clair, complet et concis.

COMMENTAIRES « CHAPITRE 4. SYMPTOMATOLOGIE/SYNDROME PERSISTANT(E) POLYMORPHE APRES UNE POSSIBLE PIQURE DE TIQUE (SPTT) »

Paragraphe 1 : « Définition et signes cliniques»

Commentaires : **notamment sur le choix du terme symptomatologie ou syndrome. Merci d'expliquer votre choix.**

Société Française de Neurologie :

Il faudrait dès l'introduction, préciser pour le 2ème groupe de patients, qu'il y a quand même une notion de piqure ou d'exposition aux tiques ?

- Si la symptomatologie suffit en dehors de toute cicatrice sérologique ou histoire reconnue de borréliose, je parlerais de « symptomatologie persistante polymorphe … »

- S'il y a la nécessité d'une preuve de l'infection antérieure, on pourrait parler de syndrome.

Ceci ne me semble pas clair à la lecture du chapitre

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :

Syndrome étant un groupe de symptômes me semble mieux adapté au tableau clinique

Le fait d'écrire « avec ou sans antécédent d'EM » est confusionant. Sans antécédents d'EM c'est juste à mettre dans le grand sac avec le burn-out, le harcèlement, la fatigue chronique, la fibromyalgie, le Whipple sans Whipple, l'intolérance au gluten sans maladie céliaque et les effets indésirables du nouveau Levothyrox …mais chez quelqu'un qui, un jour, a rencontré une tique!

CMG :

Le terme symptomatologie me semble plus approprié compte tenu de la variabilité des symptômes et du fait

qu'il inclut deux catégories de patients très différents (traités efficacement et jamais traités).

Ce tableau concerne notamment les « patients n'ayant jamais reçu de traitement pour une borréliose de Lyme et présentant des symptômes polymorphes persistants non expliqués ».On comprend ici « quel que soit leur statut sérologique ». Ce point me semble devoir être précisé

CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :

Le terme symptomatologie me semble préférable à syndrome. Si je devais choisir moi-même, je dirais même « symptômes persistants ». C'est d'ailleurs le terme choisi par le consortium européen de recherche sur ce thème. L'hétérogénéité des symptômes attribués par les personnes à une ML ne se prête pas à la définition d'un syndrome. Par ailleurs, utilisé dans le grand public, la notion de syndrome est proche de celle de « maladie » et risque de donner une caution médicale à l'attribution des symptômes à la ML. La notion de symptômes permet à la fois de reconnaître la détresse des patients qui souffrent de ces symptômes sans pour autant valider implicitement leur attribution incertaine (voire clairement infondée) à une ML. Sur le plan thérapeutique, un des cibles en thérapie cognitive et comportementale est précisément l'atténuation de la croyance à une attribution des symptômes à une origine organique lésionnelle. Cette atténuation commence par la terminologie utilisée par le médecin. A titre d'exemple dans le domaine des syndromes somatiques fonctionnels, le terme « fibromyalgie » qui reste descriptif est acceptable alors que le terme « électro-sensibilité » qui pointe une cause non démontrée (voire infirmée) est problématique.

« Ces patients doivent pouvoir bénéficier d'un bilan étiologique et d'une prise en charge adaptée à leur spécificité. »

Je supprimerais « à leur spécificité » car les symptômes présentés et les mécanismes sous-jacents (conditionnement, biais attentionnels, conduites d'évitement, renforçateurs psycho-sociaux, etc.) ne sont dans la plupart des cas pas spécifique. La prise en charge doit au contraire être un peu décentrée de la notion de spécificité. Les patients présentant des troubles fonctionnels intestinaux persistant des années après une gastro-entérite aiguë par exemple sont dans un cas de figure analogue.

Dans la définition des SPPT (pourquoi SPTT ?), est-il nécessaire de préciser une « triade » ? Dans la pratique, les patients présentant des symptômes somatiques attribués à un ML peuvent bénéficier d'une prise en charge analogue et par ailleurs, une définition stricte des SPPT, même si elle écarte d'emblée certains patients, tend également à réifier l'existence d'un trouble unique. Je propose :

des symptômes somatiques persistant depuis plus de 6 mois, notamment un syndrome poly-algique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées), une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques et des plaintes cognitives (troubles de concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation) ; attribués par le patient à une exposition possible aux piqûres de tiques ;

avec ou sans antécédent d'érythème migrant.

Il pourrait être précisé que pour bien des patients, le diagnostic de « trouble somatoforme indifférencié » (CIM-10) ou de « trouble à symptomatologie somatique » (DSM-5) peut être posé.

Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) (Pr S Perrot, président) :

Selon la définition du Larousse :

- Syndrome : Ensemble de plusieurs symptômes ou signes en rapport avec un état pathologique donné et permettant, par leur groupement, d'orienter le diagnostic.
- Symptomatologie : Etude des phénomènes morbides subjectifs (symptômes) et objectifs (signes) qui caractérisent une maladie.

Il semble donc qu'il faille ici utiliser le terme syndrome et non pas symptôme.

CNP Neurologie Expert 1:

Irrecevable ! Invention terminologique sans équivalent dans le monde médical ! Symptomatologie/syndrome polymorphe persistant ne veut tout simplement RIEN dire. La justification est de ce fait délicate.

Nos consultations sont TOUTES remplies de patient qui ont des plaintes multiples, polymorphes, et pour beaucoup d'entre eux, il s'agit de troubles persistants. C'est le cœur du métier de médecin sur ces symptôme et signes, de tenter de les regrouper en syndrome.

Il faut reconnaitre que cet intitulé correspond parfaitement au flou du reste du paragraphe.

Concernant la terminologie « après une possible piqure de tique », je prends note de la disparition du terme de maladie de Lyme ou de borréliose. Je pense que cet intitulé est injuste pour les tiques (il n'est même pas demandé qu'il ait piqué !) et surtout parfaitement malhonnête. L'impossibilité de faire le lien avec la borréliose la fait alors tout simplement disparaitre du syndrome.

Les inventeurs du terme pourraient avoir le courage de réduire simplement le nom du syndrome à Symptomatologie/syndrome polymorphe persistant (SPP) et ne faire aucune mention aux tiques (et l'éthique)

En fait, le terme choisi et le contenu du paragraphe sont même des provocations au raisonnement médical et surtout des freins à la recherche d'une solution au débat qui anime ce sujet. Evidemment, nos patients, atteints de Lyme ou non, en seront les premières victimes.

Le terme de triade clinique est une tentative éhontée de faire croire que le syndrome est bien défini. Puisqu'il est associé à des signes fonctionnels poly-organiques, je propose que le terme de triade soit retiré.

Le syndrome poly-algique ainsi défini n'est pas recevable. Associer des douleurs musculo-squelettiques et/ou neuropathiques et/ou céphalalgiques n'a aucun sens clinique ou physiopathologique. Tous les cliniciens en sont parfaitement conscients. Et si ce texte est maintenu en l'état il suscitera, au-delà de la polémique, une importante perplexité. La fibromyalgie par exemple, entité suscitant beaucoup de questions et de recherche, à au moins une définition syndromique précise.

Les plaintes cognitives ne sont pas définies précisément ; Utiliser cet item en l'état est dangereux et je ne vois aucun autre exemple d'un tel abus dans les définitions de syndrome. Il faut savoir que la moitié de la population de plus de 55 ans présente une plainte cognitive !! Plus que tout, l'interprétation de ces troubles cognitifs nécessite une expertise neurologique et neuropsychologique avant de pouvoir être reliés à une possible piqure de tique.

Enfin, la définition du SPPT ne fait aucune mention d'une sérologie de Lyme. Dans l'état, en plus des polémiques que cela ne manquera pas de susciter, des erreurs diagnostiques et thérapeutiques que cela ne manquera pas d'occasionner, cette définition semble surtout chercher à empêcher tout progrès scientifique sur ce sujet et me semble inacceptable.

Il faudrait préciser l'acronyme : SPTT ou SPPT ?

CNP Neurologie Expert 2:

Le chapitre 4 aborde une problématique dans le contexte de la borréliose de Lyme qui n'a pas du tout été résolue sur le plan scientifique. Ce chapitre a le mérite d'aborder cette problématique et de tenter d'y trouver des solutions, principalement par la question du diagnostic différentiel et la question de la prise en charge.

Cependant, l'absence de consensus national et international sur le sujet doit rendre les experts de la HAS - qui ne sont eux-mêmes assez logiquement-pas parvenus à un consensus sur ce sujet, à la fois pragmatiques et prudents.

La première problématique serait de nommer des symptômes très variés non spécifiques par un nom de syndrome. Il n'existe pas à ce jour suffisamment d'éléments pour qualifier de syndrome ces symptômes variables, qui recouvrent de nombreuses maladies chroniques qui n'ont rien à voir avec les maladies à tiques. Il existe même un risque majeur que des patients soient trop facilement "étiquetés" de SPTT et n'aient finalement aucun diagnostic étiologique et donc pas de traitement actif directement sur leur maladie.

Un exemple: patiente de 50 ans avec douleurs musculaires, fatigue, plainte cognitive objectivée avec un syndrome sous-cortico-frontal au bilan neuropsychologique, le tout évoluant depuis 1 an. La patiente vit dans le Grand Est et a été piquée de nombreuses fois au cours de sa vie comme nombre de personnes dans cette région. Selon les critères indiqués, elle aurait un SPTT. Le bilan proposé est fait, il est normal, y compris la sérologie de Lyme (qui pourrait d'ailleurs aussi bien être positive dans cette région ou la séroprévalence est fréquente). Finalement, un traitement AB par doxycycline est proposé pendant 28 jours et améliore un peu (ou pas) la patiente.

1. Première solution: il ne s'agit en réalité pas d'un SPTT mais d'un syndrome de Gourgerot-Sjögren (SGS) avec anticorps anti-SSA et SSB négatifs, le diagnostic aurait dû être fait grâce à un test de Schirmer et une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA). La patiente a été un peu améliorée par la doxycycline car cet ATB a aussi un effet anti-inflammatoire comme l'indique son utilisation dans la rosacée.

2. Seconde solution: il ne s'agit en réalité pas d'un SPTT mais d'une dépression s'exprimant pour l'essentiel de façon physique et par de réelles douleurs. Un tableau finalement assez classique en psychiatrie. Le traitement par ATB l'améliore un peu car il existe un effet placebo à la fois sur les douleurs et les troubles de l'humeur et un effet prise en soins de sa dépression.

3. Troisième solution: il s'agit en réalité d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) non diagnostiqué qui donne à la fois une fatigue et des troubles cognitifs et qui peut donner des douleurs. Le traitement ATB a eu un effet placebo.

Au bout du compte ces trois cas n'ont pas de réel diagnostic (nous pourrions en ajouter d'autres: sclérose en plaques, maladie à corps de Lewy débutante, etc...), et en plus ils risquent une aggravation importante de leur maladie, avec dans le premier cas un risque de tableau neurologique plus grave comme une myélite liée au SGS, dans le second cas un risque de dépression sévère avec séquelles cognitives, et même éventuellement de suicide en l'absence de traitement psychiatrique bien conduit, et dans le troisième cas des complications vasculaires du SAS (Infarctus du myocarde, AVC....).

Dit autrement, enfermer les patients dans un syndrome (ici le SPTT) comporte un risque important : qu'ils ne soient en réalité que très tardivement traités pour leur réelle maladie, voir jamais, avec un double coût pour le patient et ses proches, et pour la société.

La seconde problématique serait de vouloir rapporter aux maladies à tiques un nombre important de maladies qui n'ont rien à voir avec elles (Cf. les trois cas cités).

La troisième problématique est que cet ensemble de symptômes proposés ici, que certains souhaitent visiblement rassemblés sous le terme de syndrome, soit en réalité une vue de l'esprit et n'existe donc pas. Dit autrement, il est évidemment très important pour un patient d'avoir un diagnostic vis à vis de symptômes invalidants et réels mais faut-il pour cela inventer un syndrome non spécifique sans corrélat biologique, au risque de faire perdurer leur souffrance, et ainsi ne pas diagnostiquer la véritable origine de leurs souffrances?

Cependant, il semble assez clair qu'un nombre non négligeable (combien en France?) de patients -avec ou sans lien avec des piqûres de tiques- soient actuellement en errance diagnostique, du fait de nombreux facteurs:

- Défaut de connaissance médicale ou défaut de mise à jour de la part de certains de nos collègues. Se pose la question de la formation médicale continue.

- Défaut de formation à la psychologie de certains de nos collègues. L'écoute du patient est en soi un traitement.

- Manque de temps pour la prise en soins de ces patients, alors que précisément ce type de patient a besoin d'être écouté.

- Souffrance au travail, ou souffrance en famille, isolement social de certains patients. Conflits psychiques, traumas etc...non réglés.

(les commentaires des associations de patients à la fin du document illustrent bien l'ensemble de ces problématiques)

Face à cela, des équipes pluridisciplinaires à la fois au niveau médical (infectiologue/interniste, psychiatre, spécialiste de la cognition, spécialiste de la douleur...) et au niveau paramédical (psychologue, neuropsychologue, kinésithérapeute...), dans le cadre d'hôpitaux de jour est une bonne solution. Il conviendrait d'y intégrer les équipes déjà présentes au sein des CHU et ayant l'habitude des maladies chroniques comme les équipes des centres mémoire de ressources et de recherche (CM2R), les équipes luttant contre la douleur, et les équipes de psychiatrie.

Cependant ces équipes devraient être non pas uniquement dédiées aux maladies à tiques mais plus globalement dédiées à des malades aux symptômes polymorphes (troubles cognitifs, douleurs, fatigue).

Ainsi, le titre de ce chapitre pourrait s'intituler plutôt: "Que faire face à des symptômes polymorphes chroniques?"

Et encore une fois, l'existence de séquelles chez les patients ayant réellement fait une maladie à tiques doit être fortement considéré ici (cette problématique n'est pas du tout évoquée ce qui apparait un manque criant dans ce chapitre), ainsi que l'existence de liens forts psycho-neuro-immunologiques.

Société Française de Mycologie Médicale :

Après petit sondage en interne nous sommes favorables à « symptomatologie. »

Si l'on prend la définition du syndrome : c'est un ensemble de symptômes ou signes en rapport avec un état pathologique permettant d'orienter le diagnostic.

Dans le cas présent les symptômes étant très variés il est difficile d'orienter le diagnostic d'emblée.

Le terme « Symptomatologie » me semble donc plus pertinent devant l'hétérogénéité des symptômes.

E revanche j'aurais trouvé pertinent de séparer les patients ayant effectivement eu une borréliose de Lyme et présentant des séquelles, des patients n'ayant jamais été diagnostiqués et dont la notion de piqûre de tique est parfois absente.

Dans ce cas le « syndrome post Lyme » pourrait être évoqué, (mais je sais qu'il est réfuté par certains)

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P32 SPPT : grille de lecture en contradiction avec la littérature scientifique sur la persistance des infections (co-infections ou /et réactivation à présupposer dans tous les cas) ; LE LYME CHRONIQUE EXISTE

Société Française de microbiologie :

Syndrome : plus générique et mieux connu du grand public

Paragraphe 2 : « Bilan étiologique et bilan des diagnostics différentiels pour poser le diagnostic des SPPT »

Intro :

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P33 : **Patient traité selon les recommandations (Lesquelles ? Les 15 j. d'ATB du Consensus 2006 sont insuffisants).**

Sous-Paragraphe 1 : « Bilan étiologique infectieux devant un SPPT guidé selon l'interrogatoire minutieux et l'examen clinique complet »

Société Française de Neurologie :

Faut-il au minimum une sérologie IgG positive pour parler de SPPT ? si la sérologie est négative peut-on exclure le diagnostic ? ceci ne me semble pas clair dans ce paragraphe et devrait être écrit clairement.

La présence d'une cicatrice sérologique au minimum doit-elle intervenir dans le diagnostic ?

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :

Que veut dire « PCR si utile » ? Tous les examens ne doivent être faits que « si utiles » !!

Faut-il laisser la VS ?

CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :

« Bilan de routine (en premier recours/ville) »

En premier lieu, prendre le temps de retracer le parcours de soins du patient et les examens déjà pratiqués. Prendre contact avec les professionnels de santé déjà rencontrés. Cette phase d'anamnèse est plus fastidieuse et chronophage que la prescription d'un nouveau bilan mais tout à fait essentielle. Un nomadisme médical est fréquemment observé chez les

patients souffrant de syndromes somatiques fonctionnels, en partie liée à l'absence de prise en charge médicale satisfaisante. Si un bilan négatif a déjà été pratiqué, le renouveler sans raison valable entraine plusieurs risques :

- alimenter l'idée qu'un bilan négatif n'est pas fiable et donc diminuer la probabilité qu'un nouveau bilan négatif soit rassurant ; ce point est à souligner car dans de nombreuses situations, le bilan est prescrit « pour rassurer le patient »
- renforcer l'intolérance du patient à l'incertitude, mécanisme anxieux pouvant pérenniser les symptômes
- augmenter la probabilité de faux positifs et / ou « incidentalomes » qui ne manquent pas de survenir dès que l'on multiplie les bilans

Une bonne coordination entre les différents intervenants médicaux est cruciale.

CNP Neurologie Expert 1:

L'intitulé se suffit et il n'est pas possible de proposer un bilan systématique au vu de la définition du syndrome.

CNP Neurologie Expert 2:

Bilan adapté, par contre ce bilan ne doit pas être fait devant tous symptômes polymorphes associant troubles cognitifs, douleurs et fatigue. Le coût/bénéfice de cette approche est-il connu?

Société Française de microbiologie :

P32 Manque la sérologie Lyme au moins pour avoir le statut sérologique. Devant les discordances des tests, ne serait-il pas opportun dans ce cas d'avoir 2 sérologies faites avec des tests différents de manière à conforter le statut sérologique

On pourrait rajouter la PCT cf p158 texte long, si élevée pas en faveur :La CRP peut être augmentée aux stades précoces de la maladie témoignant d'une infection active. La PCT semble rester normale quel que soit le stade de la maladie (432).

Sous-Paragraphe 2 : « Bilan des diagnostics différentiels non infectieux »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :

Franchement, je ne vois pas l'intérêt du dosage du magnésium (sauf à croire en la spasmophilie hypomagnésémique, et encore il faudrait un magnésium intra-érythrocytaire !!!) ni de la vitamine D : l'ostéomalacie ne donne pas de telles symptômes. Restons efficients !

CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :

« Le bilan devra être orienté selon les symptômes, les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique ainsi que les examens déjà réalisés afin de ne pas répéter inutilement des explorations retardant la prise en charge du patient. »

Préciser ce que signifie « devra être orienté » : pas de bilan paraclinique en l'absence de signes ou symptômes faisant positivement évoquer un diagnostic différentiel

« Afin de ne pas répéter inutilement » : préciser qu'un bilan inutile n'est pas seulement inutile mais aussi nuisible (voir ci-dessus)

Concernant le texte suivant :
Neurologiques - psychologiques - psychiatriques

« Un bilan neuro-psychologique et/ou psychiatrique devrait être proposé systématiquement lors d'une consultation spécialisée :

- *évaluation du risque suicidaire ;*
- *bilan cognitif ;*
- *rechercher de diagnostic différentiel ou des comorbidités :*
  - *troubles anxieux et de l'humeur,*
  - *syndrome d'épuisement professionnel ;*
  - *souffrance au travail ; à la maison… ;*
  - *psycho traumatismes, stress post-traumatique (maltraitance, abus physiques, psychologiques, sexuels, actuels ou vie entière) ;*
  - *addictions, etc.*

Il est à noter que ces diagnostics peuvent également être associés au SPPT (comorbidités). »

Il n'est ici fait mention d'aucune pathologie neurologique, donc je remplacerais le titre de cette sous-section par « Psychiatriques » tout court

Bilan cognitif est trop vague ; en cas de plainte cognitive au premier plan avec retentissement fonctionnel, un bilan neuropsychologique est souhaitable.

En ce qui concerne les exemples listés sous « *Rechercher de diagnostic différentiel ou des comorbidités* : »

La liste est très hétérogène, mélangeant des troubles psychiatriques, des facteurs de risque environnementaux et des entités qui sont un mix des deux (« syndrome d'épuisement professionnel »)

Je garderais

- *épisode dépressif*
- *trouble anxieux caractérisé*
- *crainte excessive d'avoir une maladie*
- *état de stress post-traumatique*
- *addictions*

Dans la crainte excessive d'avoir une maladie, le patient ne se plaint pas de symptômes pénibles mais uniquement de l'inquiétude qu'ils suscitent.

La recherche de facteurs de stress environnementaux est le plus souvent non contributive voire contre-productives. Ces facteurs ne sont ni sensibles ni spécifiques : la vie n'étant pas un long fleuve tranquille, les personnes souffrant d'une ML rapportent autant d'évènements de vie stressant que tout un chacun ; de tels évènements sont rapportés par des personnes ne souffrant d'aucun troubles mentaux ; des personnes souffrant de trouble somatoforme indifférencié / trouble à symptomatologie somatique (i.e. le diagnostic psychiatrique à poser en cas de SPPT) peuvent ne présenter aucun de ces facteurs ; les personnes souffrant d'un SPPT redoutent d'être considérées comme souffrant d'un trouble psychiatrique et peuvent légitimement omettre de mentionner de tels antécédents ; la recherche de ces éléments est souvent vécue par ces personne comme une disqualification a priori de leur croyance (fondée ou non), à savoir que leurs symptômes sont liés à une ML. Bref : mieux vaut consacrer son temps à la recherche des signes positifs de troubles psychiatriques.

Par ailleurs il faut mentionner que le diagnostic psychiatrique à porter en cas de bilan étiologique organique négatif est celui de trouble somatoforme indifférencié (CIM10) ou de trouble à symptomatologie somatique (DSM-5) en attendant la probable introduction du *bodily distress syndrome* dans la future CIM11.

CNP Neurologie Expert 1:

Irrecevable. Le SPPT étant un syndrome mal défini faisant mention de symptômes dont la fréquence est très importante, il s'agit ici de résumer dans ce paragraphe toute la médecine en pensant que ces examens permettront d'éviter ce diagnostic par excès. Malheureusement non.

Eventuellement, je proposerai uniquement de solliciter divers avis spécialisés qui décideront des explorations.

CNP Neurologie Expert 2:

Le bilan concernant les aspects de souffrance psychique d'origine diverses devraient être mis en premier.

Il manque clairement le syndrome de Gougerot-Sjögren et la BGSA qui doivent être cités ici. Il convient de rappeler l'existence de douleurs et troubles cognitifs dans la dépression peu mise en avant ici.

Société Française de microbiologie :

Devant des signes cliniques subjectifs chez un patient ayant un antécédent de borréliose de Lyme traitée selon les recommandations, il convient d'éliminer une réinfection à *Borrelia burgdorferi sensu lato* (exposition, clinique, sérologie, PCR (biopsie cutanée ou articulaire) à rajouter (pour éviter les PCR urine ou sang), de rechercher des séquelles de borréliose de Lyme, et de rechercher d'autres infections transmises par les tiques. Dans ce contexte, une sérologie à *Borrelia* positive en IgG est témoin d'une cicatrice et non d'une infection active. En cas de négativité de tous les examens (sérologie, PCR ou culture selon le bilan infectieux recommandé) proposition rajout, on pourra parler de symptomatologie/syndrome persistant(e)

polymorphe après une possible piqûre de tiques (SPPT) et y apporter les réponses thérapeutiques adaptées.

Sous-Paragraphe 3 : « Enfants : bilan pédiatrique minimal recommandé en diagnostic différentiel du SPTT»

CNP Neurologie Expert 1:

Même remarque que précédemment

CNP Neurologie Expert 2:

Adapté mais encore une fois l'entretien médical et psychologique devrait être envisagé avant. D'abord la clinique, ensuite la biologie.

Paragraphe 3 : « Prise en charge des patients présentant un SPTT »

Sous-Paragraphe 1 : « Cadre de prise en charge : nouvelle organisation des soins pour la prise en charge des patients »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Paragraphe de « Pub » pas sa place dans un PNDS, car on ne sait pas si de tels centres amélioreraient la prise en charge des patients

CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :

Créer des centres spécialisés hospitaliers régionaux (au moins 1 par région du fait de l'enjeu de proximité de réponse rapide aux demandes des médecins de premier recours et de lutte contre l'errance) permettant une prise en charge multidisciplinaire et pluri professionnelle plus adaptée avec des équipes expérimentées et une prise en charge personnalisée des patients atteints de formes complexes de borréliose de Lyme, mais surtout de SPPT.

Ce qui manque cruellement est la création de centres spécialisés dans la prise en charge des syndromes somatiques fonctionnels / troubles somatoformes. La création de centres spécialisés en SPPT n'a pas de sens, ces syndromes étant extrêmes comorbides et ne se différenciant le plus souvent que sur la cause à laquelle sont attribués les symptômes : maladie de Lyme, electrosensibilité, syndrome de l'immeuble malsain, etc. Créerait-on de tels centres, il faudrait bientôt en créer de nouveaux suivant la plasticité de ces syndromes. Il n'est par exemple pas exclu, voire très probable, que grand nombre de patients souffrant de symptômes somatiques non systématisés après passage au générique du levothyrox soient dans ce cas de figure. Par ailleurs, nombre de patients souffrent de symptômes somatiques persistants au décours d'une maladie organique identifiée (p.ex. troubles fonctionnels intestinaux lors des phases de rémission d'une entéropathie inflammatoire, syndrome de fatigue chronique après une MNI) relèvent de la même prise en charge. Ces patients ont souvent besoin de la même prise en charge : bénéficier d'un avis expert permettant de réfuter ou non l'attribution des symptômes a une cause organique ; explicitation des mécanismes qui sous-tendent les symptômes (conditionnement répondant / opérant, biais cognitifs, conduites d'évitement, déconditionnement physique, etc.)

Bref, il serait formidable de disposer de centres de référence concernant les syndromes somatiques fonctionnels pluridisciplinaires (médecins internistes, du travail, psychiatres, spécialistes de la douleur) mais les réserver au seul SPPT serait un grand gâchis.

CNP Neurologie Expert 1:

Il semble difficile de proposer la création de centres spécialisés dans la prise en charge des SPPT au vu de ce qui est proposé dans ce PNDS. Il est difficile de faire abstraction des débats scientifiques, et du besoin d'études supplémentaires. La prise en charge des céphalées et des douleurs est déjà du ressort de centres spécialisés.

La prise en charge de la plainte cognitive est déjà l'objet d'une organisation des soins.

A l'inverse, il faut au maximum favoriser la recherche sur ce sujet, aider à développer les centres experts pour surtout prendre en charge les formes complexes de maladie de Lyme

CNP Neurologie Expert 2:

Ce sous-paragraphe propose la création de centres spécialisés pour une entité visant à lutter contre deux choses:

1. Les borrélioses de Lyme complexes: ceci semble clair.

2. Les SPTT: entité peu claire, et dont la véracité est fragile.

Il manque le lien et l'intégration avec les équipes s'occupant de patients chroniques ayant à la fois troubles cognitifs, douleurs, et fatigue: CM2R et équipe de psychiatrie. Il convient de penser et d'organiser le parcours de soins avec ces équipes, ainsi que de les renforcer (de même que les équipes douleurs), en fonction de la file active envisagée.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P. 34 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ; nouvelle organisation des soins : le patient doit conserver le choix de son médecin.
https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-6-libre-choix-230
Le MT ne doit pas être dessaisi du dossier de son patient au profit d'un CHU si il y a accord avec son patient. ; d'autant plus si le CHU/CHR est éloigné.

Sous-Paragraphe 2 : «Prise en charge thérapeutique »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Ne faut-il pas faire une sérologie ?

L'antibiothérapie au-delà de 28 jours il ne faut pas écrire « sera encadré » mais plutôt « n'est pas recommandé »

CMG :

Il faudrait préciser que la préconisation d'un traitement antibiotique d'épreuve correspond à un avis d'experts.

Il semble urgent d'évaluer la pertinence de cette préconisation par un ou plusieurs essais randomisés, ce qui pourrait être rendu difficile par l'existence même de cette préconisation.

CNPP-CNQSP : Conseil National de Psychiatrie – Collège National pour la qualité des soins en psychiatrie :

La question des mécanismes psychologiques (ou cérébraux si l'on préfère) sous-tendant les symptômes physiques est évacuée. Certes les patients y sont réticents mais ce n'est pas une raison pour se cantonner au retentissement psychologique des symptômes physiques, bien sûr très important, et au rôle pronostic des facteurs psychologiques sur certaines affections somatiques.

En particulier, la partie « Prise en charge de la souffrance psychique » ne mentionne pas la prise en charge des troubles somatoformes / troubles a symptomatologie somatique alors que c'est le plus souvent le diagnostic positif à porter chez les patients ayant un SPPT. La prise en charge de ce trouble est bien codifié et bénéficie d'un bon niveau de preuve dans la littérature internationale. Il reste malheureusement très méconnu en France. Les grands principes de cette prise en charge, pharmacologiques et non pharmacologiques, pourraient être synthétisés dans ce document.

C'est de centre de référence pour ce type de troubles (auxquels s'intègrent les SPPT) dont nous avons besoin au lieu de découper les découper en catégories arbitraires (Wessely Lancet 1999). De tels centres existent chez nos voisins germanophones qui ont développé depuis longtemps un spécialité médicale appelée « médecine psychosomatique » dont l'un des axes est justement de s'occuper de ce type de patients.

Par ailleurs, cela permet de proposer un diagnostic positif (« les symptômes dont vous souffrez sont typiques d'un trouble somatoforme ») au lieu d'un diagnostic négatif (« tout est normal donc vos symptômes doivent être d'origine psychologique ») toujours très mal perçue par les patients nuisant à l'établissement d'une alliance thérapeutique indispensable à la prise en charge.

Le termes de symptômes médicalement inexpliqués, souvent utilisé dans la littérature scientifique ou dans le discours des médecins, doit être évité car il renvoie lui aussi a une définition négative des troubles et par

ailleurs ne correspond pas à la réalité des connaissances médicales sur l'origine et les facteurs de pérennisation de ces symptômes qui sont loin d'être inexpliqués aussi bien sur le plan psychopathologique que du fonctionnement cérébral.

Le découpage de ce trouble polymorphe en multiples catégories en fonction des croyances des patients et non de la sémiologie ni des mécanismes sous-jacents renforce implicitement la croyance pathogène d'une origine exclusivement somatique périphérique et ne permet pas de proposer une prise en charge intégrative et une recherche pluridisciplinaire véritablement ambitieuse.

Les facteurs psychiques comme facteurs aggravants d'une pathologie somatique chronique, et l'intérêt de leur prise en charge concomitante ont été démontrés pour de nombreuses maladies organiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique respiratoire).

Je ne citerais peut-être pas ces deux exemples car il y en a d'autres avec un niveau de preuve plus élevée, notamment chez les personnes ayant une maladie coronarienne.

Dernière remarque : le terme internet n'apparaît je crois que deux fois dans le document alors que c'est une source majeur et prédominante d'information pour les patients qui passent bien plus de temps sur les sites « spécialisés » ou les forums qu'avec des professionnels de santé. La gestion de cet aspect par les médecins fait partie intégrante de la prise en charge et ne peut se limiter à une posture d'autorité critiquant le contenu de ses sites.

Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) (Pr S Perrot, président) :

Prise en charge de la douleur : Travailler en collaboration avec les Structures Douleur Chronique (SDC) et notamment les Centres d'ETUDE ET TRAITEMENT de la Douleur (CETD)

CNP Neurologie Expert 1:

Il ne me semble pas possible de proposer un protocole thérapeutique clair avec une définition syndromique aussi floue, des données scientifiques aussi maigres, et des médicaments possiblement iatrogènes.

D'abord ne pas nuire diront certains.

Il semble même très étonnant que de telles durées de traitement soient proposées sans conscience des risques de résistance.

Seule la recherche permettra à terme de répondre

CNP Neurologie Expert 2:

Le traitement antibiotique d'épreuve est ici problématique car il n'existe pas de limites à celui-ci. En effet, tout patient avec troubles cognitifs/douleurs et fatigue pourraient bénéficier d'un traitement antibiotique selon ce sous-paragraphe. Cela n'est pas raisonnable, pour plusieurs raisons:

- D'abord pour le patient avec le risque d'effets secondaires. Quid de la balance bénéfice-risques?
- Ensuite le risque de faux diagnostic: effet anti-inflammation des antibiotiques utilisés, effet placebo (cf cas cliniques supra).
- Enfin, vis à vis du risque de multirésistance des bactéries.

Une antibiothérapie d'épreuve face à un patient qui a des éléments partiellement en faveur d'une borréliose de Lyme: ceci peut se discuter (et ceci est à définir, et à évaluer) mais pas chez un patient qui a simplement des symptômes aspécifiques communs à de nombreuses maladies chroniques.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.35 : § Prise en charge thérapeutique :
- Pour les enfants de moins de 8 ans, recommandation d'un avis pédiatrique spécialisé, mais la question est, spécialisé en quoi ?
- Vers qui orienter les enfants âgés de 8 à 15 ans et 3 mois, âge à partir duquel ils peuvent consulter en service non pédiatrique ?

P35 : prise en charge thérapeutique, puce 4 : « *antibiothérapie d'épreuve encadrée* » s'oppose à la liberté de prescription du médecin.

Registre/observatoire des patients : préciser sur la base du volontariat. Privilégier toujours la relation de confiance médecin/malade

P36 Au stade chronique, douleurs neuropathiques à prendre en compte dans le cadre du traitement des infections.

Société Française de microbiologie :

P36 faute de frappe Un bilan neuro-psychologique et/ou psychiatrique devrait être proposé systématiquement lors d'une une consultation spécialisée (cf. partie troubles psychiatriques).

P35 Si le bilan des diagnostics différentiels complet est négatif, dont les diagnostics différentiels infectieux, un traitement antibiotique d'épreuve pourra être proposé dans le cadre d'une coopération ville-hôpital avec un centre spécialisé. Un registre/observatoire des patients traités par traitement d'épreuve sera mis en place dans le but d'évaluer l'impact de ces traitements et l'évolution des patients sous traitement (nombre de patients concernés, molécules et posologies utilisées, effets secondaires et indésirables, amélioration, échecs, devenir des patients, etc.)

:

- Chez l'adulte, traitement anti-infectieux d'épreuve par doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours en 1ère intention. Azithromycine 1 000mg en dose de charge puis 500 mg/j pendant 15 jours en 2ème intention, si la doxycycline est contre-indiquée)
- Chez l'enfant de moins de 8 ans un avis pédiatrique spécialisé est recommandé.
- En cas d'échec ou de rechute à 28 jours, le patient doit être adressé dans un centre spécialisé MVT.
- Toute antibiothérapie d'épreuve prolongée au-delà de 28 jours sera encadrée par un protocole de recherche au sein des centres spécialisés.

Le paragraphe suivant a été remonté dans le texte :

Il est proposé de mettre en place, dans le cadre d'une coopération ville-hôpital avec un centre spécialisé, un registre/observatoire des patients traités par traitement d'épreuve dans le but d'évaluer l'impact de ces traitements et l'évolution des patients sous traitement (nombre de patients concernés, molécules et posologies utilisées, effets secondaires et indésirables, amélioration, échecs, devenir des patients, etc.)

COMMENTAIRES « CHAPITRE 5. SYNTHESE SUR LES TESTS DIAGNOSTIQUES DE LA BORRELIOSE DE LYME »

Paragraphe 1 : « Tests recommandés »

Société Française d'étude te de traitement de la douleur (SFETD) (Pr S Perrot, président) :

Bien que cela soit probablement défini dans l'argumentaire scientifique que signifie « dernière génération » ? Comment savoir que la sérologie présentée par le patient est un test de « dernière génération » ?

CNP Neurologie Expert 1:

Une mention de l'intérêt d'une recherche de synthèse intrathécale et de mesure de l'index des Ac dans le LCS me semble pertinente dans ce chapitre, en particulier pour les formes neurologiques.

CNP Neurologie Expert 2:

Paragraphe clair. Il manque la synthèse intrathécale anti-Borrelia pour les atteintes neurologiques, y compris cognitives et comportementales.

Société Française de Mycologie Médicale :

Je ne comprends la démarche suivante : PCR recommandée en cas d'ACA et en cas d'atteintes articulaire si la sérologie est négative !!!!!

Je n'ai jamais vu d'ACA avec une sérologie négative

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.36 (5.1) SUPPRIMER LE PROTOCOLE DE DÉTECTION EN 2 TEMPS : il faut réaliser un ELISA + 1 WB (les plus performants actuellement) dans tous les cas, même en cas d'ELISA négatif ! Vu de surcroît les disparités régionales concernant les méthodes et les outils (constat établi p.37)

Protocole en 2 temps recommandé selon quelle étude ? Selon le CDC, le diagnostic reste avant tout CLINIQUE ; effectuer les 2 tests.
V. doc ILADS joint, p.7 §16 : limites des tests : https://www.ilads.org/lyme/ILADS_Guidelines.pdf

Anses :
Il est pertinent de recommander l'harmonisation et la standardisation des méthodes et outils utilisés dans les diagnostiques au niveau national et international. Les recommandations qui suivent (p37) sont également intéressantes.
À l'Anses, au laboratoire de santé animale, les laboratoires de références sont amenés à tester les tests ELISA (et / ou PCR) avant leur mise sur le marché pour contrôler leur efficacité. Pour la Borréliose de Lyme, il faudrait également donner les moyens (humains et financiers) de le faire au laboratoire de référence (cela n'est pas
précisé dans le document). L'acceptation de la mise sur le marché de ces tests est dépendante de leur efficacité lors de tests réalisés en aveugle par le laboratoire de référence.

Société Française de microbiologie :

P36 La PCR *Borrelia spp.* est recommandée dans les biopsies cutanées en cas d'ACA et de lymphocytome borrélien (harmoniser avec p14) et dans le liquide articulaire ou les biopsies synoviales dans les cas d'atteinte articulaire si la sérologie est négative.

Paragraphe 2 : « Tests non recommandés en pratique clinique »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Synthèse de tout ça à faire au début du PNDS

Préciser quels tests sont « les plus performants » Quid de IgG et IgM ? Quid des tests dans le LCR ?

Un syndrome inflammatoire élevé doit-il TOUJOURS faire reconsidérer le diagnostic ? Même dans les formes aigues ?

CMG :
La phrase « Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe clinique évocateur d'infection à Borrelia ou à une autre MVT, ou de SPPT, il convient de ne pas poursuivre les investigations paracliniques et de ne pas traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale pour attester d'une borréliose de Lyme ou d'une autre MVT »
devrait être remplacée par
« Il n'y a pas lieu de réaliser une sérologie de Lyme en l'absence de signe clinique évocateur d'infection à Borrelia ou à une autre MVT, ou de SPPT ».

Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) (Pr S Perrot, président) :

Même commentaire concernant les générations de tests

CNP Neurologie Expert 2:

Paragraphe très clair

Société Française de Mycologie Médicale :

Les tests ELISA et WB de première génération ne sont plus recommandés ???

Quels sont ces tests ? références, fournisseurs ?

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.37 : 5.2 Utilisation des tests existants les plus performants, oui, ce qui suppose leur évaluation en urgence par l'ANSM.
Les expérimentations concernant les nouveaux tests ne peuvent être confiées au CNR, au vu de ses liens d'intérêt (notamment avec Bio Mérieux).

P37 : QUID DES PATIENTS ? ILS NE PEUVENT PLUS ATTENDRE QUE L'ANSM AIT ENFIN FAIT SON TRAVAIL et que les nouveaux tests utilisés couramment en Allemagne soient validés dans le cadre de protocoles de recherche !!

Société Française de microbiologie :

Les nouveaux tests doivent être préalablement expérimentés dans le cadre d'études prospectives dans les futurs centres référents régionaux ; les résultats doivent être publiés et évalués en lien avec l'ANSM et les centres nationaux de référence des pathogènes concernés.

Rajouter pour l'ensemble des tests diagnostiques : une information sur les performances des tests disponibles sur le marché (résultat des évaluations) sera faite régulièrement par le CNR et/ou l'ANSM.

COMMENTAIRES « CHAPITRE 6. EFFETS SECONDAIRES DES PRISES EN CHARGE PROPOSEES ET DES TRAITEMENTS »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Inutile de remettre là les effets indésirables de doxy, macrolides ou autres : c'est classique et il y a d'autres endroits qu'un PNDS pour ça

CNP Neurologie Expert 1:

La dernière phrase est d'interprétation ambivalente.

CNP Neurologie Expert 2: Paragraphe clair concis et adapté.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.39 : effets secondaires des ATB : rembourser les protections du système digestif (levures, probiotiques…) conseils nutritionnels de protection à prodiguer au patient.
Le rapport bénéfice / risque doit être présenté au patient : une BL disséminée (symptômes neurologiques très graves) nécessite indiscutablement une antibiothérapie lourde et prolongée avec surveillance et protection foie, reins, tube digestif…

6. Effets secondaires … statistiques appuyées sur quelles études ?

COMMENTAIRES « CHAPITRE 7. PROPOSITIONS D'AXES DE RECHERCHE »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :

Faut-il parler de ça dans un PNDS ?

CNP Neurologie Expert 1:

Pas de commentaire, nécessité de recherche

scientifique

CNP Neurologie Expert 2:

Il manque plusieurs axes de recherche:

- Diagnostic différentiel, et intérêt du bilan proposé supra.
- Axe cognitif : origine des troubles cognitifs, bases neuronales de ces trouble, et traitement.
- Axe douleur: origine de la douleur et traitement.
- Axe fatigue: origine de la fatigue et traitement.

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.40 : SERODIAGNOSTIC

- La validation des trousses commerciales ELISA doit être faite en urgence (ne pas se limiter à la validation des fiches techniques mais valider l'aptitude des trousses à dépister toutes les variétés de Borrelia connues pour le moment en Europe). Cela n'est pas un axe de recherche. La validation des WB a déjà été réalisée par l'ANSM ; argument supplémentaire pour faire cesser immédiatement le protocole de détection en 2 temps. (cf p.36)

- promouvoir la recherche sur des outils à la phase primaire de l'infection : pas de test cutané sur EM, puisque l'EM est la signature incontestée de l'infection. Pourquoi une recherche déjà commencée par le CNR sur un test cutané ?

P.41 : Mise en place de cohortes de patients : préciser sur la base du volontariat**.**

Anses :

Les cinq axes de développement proposés pour le sérodiagnostic de la Borréliose de Lyme (p 40) sont pertinents.

COMMENTAIRES « CHAPITRE 8. RECOMMANDATIONS AUX DECIDEURS PUBLICS »

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI):

Faut-il parler de ça dans un PNDS ?

Qui sont les centres spécialisés ? Sont-ils volontaires ?

Proposer une déclaration obligatoire ?

CMG :

Il serait logique d'inclure ici les préconisations de prévention mentionnées au chapitre 1.1.

CNP Neurologie Expert 1:

J'insisterai sur la recherche avant toute sensibilisation

CNP Neurologie Expert 2:

Cette partie pourrait être plus développée. Notamment sur la question du temps médical dédié au patient.

Société Française de Mycologie Médicale :

OK

Indispensable surtout auprès des médecins généralistes. Certains par exemple pensent qu'il n'y a pas de maladie de Lyme en Bretagne !

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.42 : rendre **obligatoire** la formation initiale et continue de tous les médecins généralistes et spécialistes en ville et à l'hôpital.

COMMENTAIRES « ANNEXE 2. PROPOSITION DE CAHIERS DES CHARGES POUR LES CENTRES SPECIALISES MVT »

CMG :

Il faudrait faire des propositions pour les médecins de ville, et notamment proposer une extension au SPPT de la lettre clé MIS, actuellement réservée la consultation initiale d'information et d'organisation de la prise en charge en cas de cancer ou de maladie neuro-dégénérative.Il faudrait aussi encourager la participation du médecin traitant à la réunion de concertation pluridisciplainaire (éventuellement par vidéoconférence), avec une rémunération spécifique.

CNP Neurologie Expert 1:

J'avoue ne pas avoir bien compris ce chapitre. Il commence par reprendre la définition du SPPT. On apprend que ses étiologies sont variées et mal identifiées. Il semble que les tests diagnostiques soient imparfaits et l'épidémiologie mal connue.

Il semble de ce fait inéluctable que les patients en pâtissent !

De ce fait, je ne partage pas les objectifs de ces centres. Leur principale et prioritaire mission est « Mieux définir le SPPT et sa prise en charge. »

CNP Neurologie Expert 2:

Il manque la question de comment faire le lien avec les équipes habituées aux maladies chroniques qui ont l'habitude des symptômes douleurs, troubles cognitifs et fatigue: Centre mémoire de Ressources et de Recherche: CM2R, centres de traitement de la douleur, etc... et le renforcement de ces équipes en fonction de l'afflux de patients, ou bien la possibilité pour ces équipes d'être eux-mêmes centre spécialisés.

Société Française de Mycologie Médicale :

RAS mais nécessitera du personnel

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

P.44 : Consultation longue possible chez tous les médecins et remboursée pour les malades.
P.45 SCHEMA PARCOURS DE SOINS : laisser le choix au patient et à son médecin : « envoi dans un réseau ville-hôpital » : ajouter « si il y a accord entre MG ou MT, et patient. »
P.46 : texte contradictoire avec le schéma p.45 ; donner la possibilité d'une consultation complexe longue chez le MT, et à l'hôpital.

COMMENTAIRES SUR L'ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :
Mettre l'échelle plus grosse et en mm pour les photos des tiques !

CNP Neurologie Expert 1:

Il me semble qu'à plusieurs reprises il n'est pas assez mentionné l'insuffisance des données scientifiques pour répondre aux questions posées par la prise en charge de ces patients. A quelques reprises, il m'a semblé que l'on proposait des concepts et solutions sans appui factuelle suffisant.

Il me semble qu'il n'est pas assez fait état de l'intensité des débats sollicités par ce sujet et la nécessité de faire avancer la recherche

CNP Neurologie Expert 2:
L'argumentaire scientifique est d'excellent niveau. L'appliquer revient à ne pas parler de syndrome SPTT.

CNP Rhumatologie :

- Texte bien documenté sur le plan bibliographique
- Texte difficile à lire par
  - manque d'un paragraphe au début décrivant de façon succincte mais claire la maladie, et notamment la physiopathologie du mode évolutif très particulier de cette maladie
  - l'absence d'homogénéité des paragraphes : il serait très souhaitable d'avoir chaque fois une même présentation - l'abord des formes chroniques à la fois dans la phase primaire puis dans les formes tardives.
- Quelques erreurs de frappe dans le texte et dans la présentation du plan qui n'est pas tout à fait en adéquation avec le texte
- Il manque une présentation claire de la maladie et son évolution quelque part en préambule
- La partie sur l'épidémiologie, bien écrite et bien documentée. Elle est un peu longue
- P41 : on parle de méta-analyse publiée en 2011, dans le tableau 9 c'est 2010 ?
- P41 : les différentes études sont décrites dans le tableau 9, et non 7. Le tableau 8 n'est jamais appelé dans le texte.
- P43 : vérifier la dernière colonne du tableau 8
- Description clinique : des photos seraient bienvenues
- Les tableaux 13 et 14 ne sont jamais appelés dans le texte.

« Les atteintes articulaires » :

- Pourquoi précoces et tardives sont-elles mélangées et dans ce paragraphe, alors qu'elles sont reprises plus loin dans le chapitre 3 sur les formes tardives ?
- La dernière phrase de la p 82 : pb de syntaxe
- P86 2ème phrase : « … qu'un traitement supérieur à 4 semaines… » rajouter qu'il s'agit du trt ATB (puis qu'il peut y avoir des trt non ATB). 2ème phrase du § avis du groupe de travail : supprimer le mot « en »
- P 86 : les recommandations ne parlent pas de niveau de certitude du diagnostic (forme certaine / suspectée) en fonction des tests positifs, c'est nécessaire ou non. ?
- Bas de la p87 : le terme molécules de 3ème ligne est vague. Je suppose qu'on parle de corticoïdes ou immunosuppresseurs.

SPPT :

- Pour le rhumatologue, ce texte pose le problème de la reconnaissance des formes de SPPT sans antécédents d'érythème migrans ni tableau sérologique. Ces formes nous semblent très proches des fibromyalgies, avec tous les problèmes diagnostiques que cela peut poser, mais également avec des conséquences sur la prise en charge qui ne peut pas être uniquement l'antibiothérapie, même d'une durée limitée. Il nous semblerait utile, pour aider la prise en charge de ces malades de faire ce rapprochement de façon plus explicite, car il est déjà évoqué dans la littérature.
- **« Bilan des diagnostics différentiels non infectieux »** idem au paragraphe 1 : la proposition d'un bilan en hôpital de jour se justifie que si le diagnostic différentiel est réellement complexe avec des signes cliniques et biologiques fortement évocateurs d'une pathologie infectieuse néoplasique etc
- **« Enfants : bilan pédiatrique minimal recommandé en diagnostic différentiel du SPTT»** : Préciser que la minocycline n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 8 ans.
- **« Bilan des diagnostics différentiels non infectieux »** : Les limites claires mises en place pour éviter une antibiothérapie agressive nous semble une attitude adaptée.

Annexe 2 : Cahier des charges

- Devant une suspicion de maladie de Lyme avec manifestations rhumatologiques, l'avis d'un rhumatologue est important pour le diagnostic différentiel et la prise en charge des arthrites.

Société Française de microbiologie :

Page 11 Faire apparaître la distribution des Ixodes avant celle des Dermacentor.

Page 19 modifier le contenu du chapitre Rickettsioses pour :

Les rickettsioses sont un groupe de maladies infectieuses dues aux rickettsies, bactéries du genre Rickettsia appartenant à la famille des Rickettsiaceae.
Trois rickettsioses transmises par des tiques, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), le scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite (SENLAT) et le Lymphangitis-Associated Rickettsiosis (LAR) représentent l'essentiel des cas de rickettsioses diagnostiqués en France chaque année, et sont aussi les plus communes en Europe.
La FBM est essentiellement due à Rickettsia conorii (R. conorii), transmises par la tique Rhipicephalus sanguineus (Rh. sanguineus) dans le Sud de la France. L'incidence annuelle de la maladie dans la région de Marseille a été estimée à 50 cas / 100 000 habitants (21). La majorité des cas sont diagnostiqués entre Juillet et Août. Un autre espèce, R. massiliae, qui a été isolée pour la première fois aux environ de Marseille en 1992 dans des Rh. sanguineus, cause des cas de FBM. Le premier cas de FBM à R. massiliae a été confirmé en 2005 sur un prélèvement datant de 20 ans auparavant en Italie. Actuellement, seulement quelques cas sporadiques d'infection humaine en Europe ont été décrits. (586)

Page 19 modifier la première phrase pour la babésiose par :

La babésiose est également une maladie transmise par les tiques.

Page 275 **6.6** Le paragraphe « La Bartonnellose » contient des informations qui ne sont ni pertinentes ni justes (la doxycycline n'est pas le traitement de référence de Bartonella henselae) . Je suggère de le remplacer par un renvoi vers le chapitre 3.2.2 comme suit :
L'infection à *Bartonella henselae*
Comme décrit au chapitre 3.2.2, les tiques jouent un rôle très limité dans la transmission des bartonelles à l'homme. Les infections à *Bartonella henselae* ne devraient pas être considérées comme un diagnostic différentiel commun de la borréliose de Lyme.

Page 284 modifier le contenue du chapitre Rickettsioses pour :

7.1.2 Les rickettsioses à tiques (groupe boutonneux)

► Agents étiologiques
Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes appartenant à la famille des *Rickettsiaceae* et sont transmises à l'homme par des arthropodes (tiques, puces, poux, acariens, en fonction de l'espèce).
Les rickettsies transmises à l'homme par les tiques sont classées dans le groupe boutonneux en raison des éruptions cutanées qu'elles causent. Le groupe boutonneux compte une quinzaine d'espèces qui sont vectorisées en France par des tiques dures (*Ixodidae*).
Les espèces les plus fréquemment rencontrées en France sont *Rickettsia conorii*, l'agent de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (FBM), *Rickettsia slovaca* qui est avec *Rickettsia raoultii* le principal agent du SENLAT (Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy after Tick bite), également appelé DEBONEL (Dermacentor - Borne Necrosis Erythema Lymphadenopathy) ou TIBOLA (Tick Borne Lymphadenitis) et *Rickettsia sibirica mongolitimonae* qui est l'agent du « Lymphangitis-associated Rickettsiosis »(LAR). La FBM, transmise par les tiques *Rhipicephalus sanguineus*, est endémique dans le sud de la France et le pourtour méditerranéen est essentiellement diagnostiquée de juin à septembre. Le SENLAT est transmis à l'homme par les tiques du genre *Dermacentor* et survient en automne et hiver en France. La maladie est prévalente dans de nombreux pays européens. Le LAR survient au printemps et en début d'été dans le sud de la France. En Asie, *Hyalomma asiaticum* est le vecteur de *R. sibirica mongolitimonae* mais en France, la bactérie a été détectée chez des *Rhipicephalus*.

► Description clinique
Les rickettsioses boutonneuses transmises par les tiques sont caractérisées par une triade clinique composée d'un ou plusieurs escarres d'inoculation au site de piqûre, de la fièvre et une éruption cutanée.
Dans la FBM, l'escarre est le plus souvent unique, au niveau des membres inférieurs et s'accompagne d'une fièvre élevée, de céphalées, de myalgies et d'une éruption maculo-papuleuse généralisée épargnant la tête.
Dans le SENLAT, l'escarre d'inoculation est unique, parfois douloureux, au niveau du cuir chevelu et associé à des céphalées, un fébricule et des adénopathies cervicales douloureuses dans le territoire de drainage lymphatique de l'escarre.

Dans le LAR, plusieurs escarres peuvent être présents. Une traînée de lymphangite qui s'étend de l'escarre d'inoculation à l'adénopathie de drainage la plus proche, peut être visible.

► Stratégie diagnostique
Les rickettsies étant des bactéries intracellulaires strictes, leur culture est fastidieuse et réservée à des laboratoires spécialisés disposant de moyens de culture cellulaire en niveau de sécurité biologique 3. Le diagnostic de routine est obtenu par la sérologie qui sera positive à distance du début des symptômes (au minimum 2 semaines). La technique sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte.
La détection moléculaire par PCR, qui cible le gène *gltA* codant la citrate synthase, est très sensible et spécifique et peut être réalisée sur biopsie ou écouvillonnage d'escarre d'inoculation.

► Stratégie thérapeutique
Le traitement de première intention des rickettsioses est la doxycycline[7] (200 mg/j chez l'adulte en l'absence de grossesse en cours, ou 4mg/kg/j chez l'enfant à partir de 8 ans), pour une durée de 7 jours. Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, les macrolides (azithromycine 10 m g/Kg/jour pendant 3 jours) sont recommandés.
L'évolution des rickettsioses est dans la majorité des cas spontanément favorable mais il existe dans 6% des cas des formes sévères de FBM nommées FBM malignes, qui se compliquent d'éruption purpurique, de coagulation intravasculaire disséminée et de défaillance multiviscérale. Ces formes sévères, grevées d'un taux de mortalité de 1/3, surviennent préférentiellement chez des patients avec comorbidités (diabète, éthylisme, âge avancé, déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase (G6PD)).
Dans le cas du SENLAT, les adénopathies cervicales et l'asthénie peuvent mettre plusieurs semaines à disparaître. De plus, une alopécie résiduelle peut persister au niveau du cuir chevelu après cicatrisation de l'escarre.
[7] La doxycycline est contre indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte en raison d'un risque de coloration des dents de lait de l'enfant né ou à naître.

Page 288, modifier le contenue pour :

7.2.2 Fièvre à tiques africaine

La fièvre à tiques africaine est causée par une rickettsie du groupe boutonneux nommée *Rickettsia africae*. Elle est transmise par des tiques du genre *Amblyomma* en Afrique sub-saharienne, principalement dans les parcs animaliers d'Afrique du Sud. En nombre de cas, c'est la plus fréquente des rickettsioses boutonneuses.
Le tableau associe un ou des escarres d'inoculation, de la fièvre et une éruption maculo-papuleuse généralisée épargnant la tête.
L'évolution est spontanément favorable et peut être plus rapide avec un traitement par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte en l'absence de grossesse en cours, ou 4mg/kg/j chez l'enfant à partir de 8 ans), pendant 7 jours.

AUTRES COMMENTAIRES

Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI) :

C'est très bien !

CMG :

Il me semble indispensable que la HAS prenne position sur les autotests de la maladie de Lyme vendus en pharmacie, pour lesquels l'Académie de pharmacie a pris position (négativement).

CNP Neurologie Expert 2:

Les commentaires de certaines associations de patients sont intéressantes cependant ne reflètent-elles pas qu'une partie de la réalité du terrain? Certains commentaires plus positifs sont-ils possibles? Ou tout est-il noir, voire très noir en France?

Société Française de Mycologie Médicale :

Pour l'annexe les photos des différents stades (stases) d'une tique

En l'occurrence il s'agit *d'Ixodes ricinus* vecteur de la BL en France et en Europe de l'Ouest

Lyme sans Frontières et Enfance et Lyme & co :

SYNTHÈSE : il y a nécessité et urgence

- D'inclure dans la notion de prévention l'information du public sur ce que l'on sait des modalités de transmission (note du HCSP de 2016) et de prendre les mesures nécessaires de précaution.
- D'évaluer, de valider très vite les trousses commerciales ELISA (évaluation commencée en 2013 pas aboutie à ce jour), de choisir, le cas échéant, le plus performant et d'en informer immédiatement les laboratoires.
- De mettre fin très clairement au protocole de détection en deux temps.
- De permettre à tous les médecins (à l'hôpital et en ville) de prescrire des traitements lourds et prolongés à tous les stades de l'infection, au titre du principe de précaution, vu la gravité potentielle des formes disséminées chronicisées.
- De veiller particulièrement à la prise en charge des enfants (médicale et scolaire notamment).
- De laisser au malade le libre choix de son médecin.
- De prendre en charge les malades chroniques en ALD et de rembourser intégralement leurs traitements.
- D'informer les associations de malades sur les projets de recherche en cours et à venir sur les tests et les traitements (PCR notamment), d'examiner les tests utilisés à l'étranger (Allemagne, USA), capables de détecter les principales co-infections, et de solliciter leur participation dans les différentes instances.

CONCLUSION : En accord global avec les problématiques rencontrées par les malades (annexe 3).

Anses :

Partie 2 « La borréliose de Lyme »
Cette partie décrit les formes cliniques de la Borréliose de Lyme. Elle ne relève pas du champ de compétences de l'Anses.

Partie 4 « Symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT)
Cette partie décrit les formes cliniques du syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT). Elle ne relève pas du champ de compétences de l'Anses.

Partie 6 « Effets secondaires des prises en charge proposées dans les traitements »
Cette partie ne relève pas du champ de compétences de l'Anses.

Annexe 10. Tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1. Les principales espèces de tiques présentes dans l'hémisphère Nord, les pathogènes transmissibles, et les présentations cliniques potentiellement associées, d'après Vayssier-Taussat *et al*., 2015 (5) et Mancini *et al*., 2014 (6) 13
Tableau 2. Résumé des études sur les tiques et les agents infectieux associés en France. 14
Tableau 3. Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme, France, 2009-2015 (Réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018 (22) 20
Tableau 4. Cas et incidences reportés ou estimés de borréliose de Lyme en Europe, d'après l'EUCALB, 2009 (26) ; OMS Europe, 2006 (27); Hubalek *et al.,* 2009 (28 Rizzoli et al., 2011 {#532) 25
Tableau 5. Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes d'après Boulanger *et al*., 2015 (65) et le Haut Conseil de la Santé Pulbique, 2016 (37) 28
Tableau 6. Principales études récentes sur le taux d'infection après piqûre de tiques. 33
Tableau 7. Synthèse des recommandations sur les différentes techniques d'extraction des tiques 35
Tableau 8. Synthèse des recommandations sur les traitements précoces recommandés en post-piqûre....39
Tableau 9. Synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre 41
Tableau 10. Signes cliniques d'érythème migrant....45
Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées (érythème migrant : EM) 47
Tableau 12. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant 52
Tableau 13. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant 54
Tableau 14. Traitement recommandé en cas d'érythème migrant isolé 68
Tableau 15. Signes cliniques et tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien 72
Tableau 16. Description clinique des formes neurologiques précoces 79
Tableau 17. Récapitulatif des recommandations de traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme dans les recommandations déjà émises....88
Tableau 18. Résumé des études sur le traitement des atteintes articulaires tardives de borréliose de Lyme 90
Tableau 19. Récapitulatif des méthodologies des recommandations sur la borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques 102
Tableau 20. Nombre d'études portant sur les agents pathogènes potentiellement impliqués dans les borrélioses de Lyme disséminées tardives....105
Tableau 21. Agents pathogènes potentiellement impliqués en phase tardive de borréliose de Lyme identifiés dans la littérature 110
Tableau 22. Formes et signes cliniques de borrélioses de Lyme disséminée tardive publiés....121
Tableau 23. Définitions des principales formes cliniques de borréliose de Lyme disséminée tardive....141
Tableau 24. Définitions des situations diagnostiques rencontrées lors d'une borréliose de Lyme, et leurs évolutions possibles. 152
Tableau 25. Synthèse des recommandations sur l'indication des tests diagnostiques devant une suspicion de borréliose de Lyme disséminée tardive 156
Tableau 26. Examens paracliniques recommandés selon la forme clinique de borréliose de Lyme tardive .... **Erreur ! Signet non défini.**
Tableau 27. Synthèse des recommandations internationales concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante 176
Tableau 28. Etudes concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante 179
Tableau 29. Récapitulatif des traitements des atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme recommandés dans les recommandations déjà émises 183
Tableau 30. Métanalyse, revue de la littérature et essais randomisés dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme 194

Tableau 31. Cohortes prospectives et rétrospectives étudiant les effets d'un traitement dans les atteintes neurologiques tardives de borréliose de Lyme 199
Tableau 32. Définitions du *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* proposées par les différentes sociétés savantes et recommandations nationales et internationales. 204
Tableau 33. Autres études sur la persistance des symptômes après traitement d'une borréliose de Lyme disséminée tardive. 206
Tableau 34. Recommandations nationales et internationales dans la prise en charge du PTLDS/SPPT 224
Tableau 35. Etudes sur la prise en charge du PTLDS/SPTT 226
Tableau 36. Effets secondaires des traitements de la forme primaire de la maladie de Lyme 246
Tableau 37. Effets secondaires des traitements pour neuroborreliose 254
Tableau 38. Effets secondaires des traitements prolongés au-delà de 30 jours 255
Tableau 39. RCP effets secondaires Azithromycine. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539) 259
Tableau 40. RCP effets secondaires Doxycycline. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539) 262
Tableau 41. RCP effets secondaires de la ceftriaxone. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539) 263
Tableau 42. RCP effets secondaires Amoxicilline. ANSM ; Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, 2018 (539) 265
Tableau 43. Comorbidités psychiatriques ou diagnostics différentiels de maladie psychiatrique chez les patients consultant ou pris en charge pour une borréliose de Lyme > 6 mois 269
Tableau 44. Diagnostics différentiels de l'érythème migrant isolé et à localisations multiple d'après les recommandations allemandes de l'AWMF, 2016 (544) 272
Tableau 45. Recommandations allemandes sur les diagnostics différentiels de l'ACA et du lymphocytome, d'après les recommandations allemandes de l'AWMF, 2016 (544) 274
Tableau 46. Synthèse des études sur les différents diagnostics des patients adressés pour borréliose de Lyme 276
Tableau 46. Fréquence des principales étiologies de paralysie faciale selon Maire et Meylan, 2011 (548) 283
Tableau 48. Stratégie de recherche et mots clés utilisés 310

Références

1. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de dermatologie, Société française de rhumatologie, Société nationale française de médecine interne. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16eme conférence de consensus en therapeutique anti-infectieuse. Paris: SPILF; 2006. http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/2006-conf_consensus_lyme_texte_court.pdf

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Dermacentor reticulatus en Europe. Tick maps [En ligne] 2016. https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps

3. European Centre for Disease Prevention and Control. Ixodes ricinus. Tick maps [En ligne] 2016. https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Hyalomma marginatum. Tick maps [En ligne] 2016. https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps

5. Vayssier-Taussat M, Kazimirova M, Hubalek Z, Hornok S, Farkas R, Cosson JF*, et al.* Emerging horizons for tick-borne pathogens: from the 'one pathogen-one disease' vision to the pathobiome paradigm. Future Microbiol 2015;10(12):2033-43.

6. Mancini F, Di Luca M, Toma L, Vescio F, Bianchi R, Khoury C*, et al.* Prevalence of tick-borne pathogens in an urban park in Rome, Italy. Ann Agric Environ Med 2014;21(4):723-7.

7. Aubry C, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Bacterial agents in 248 ticks removed from people from 2002 to 2013. Ticks and tick-borne diseases 2016;7(3):475-81.

8. Reis C, Cote M, Paul RE, Bonnet S. Questing ticks in suburban forest are infected by at least six tick-borne pathogens. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11(7):907-16.

9. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M*, et al.* High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. Frontiers in cellular and infection microbiology 2014;4:103.

10. Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernede-Bauduin C, Baranton G, Perez-Eid C*, et al.* Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasmataceae members in Ixodes ricinus ticks in Alsace, a focus of Lyme borreliosis endemicity in France. Appl Environ Microbiol 2006;72(4):3074-8.

11. Marie J-L, Davoust B, Socolovschi C, Mediannikov O, Roqueplo C, Beaucournu J-C*, et al.* Rickettsiae in arthropods collected from red foxes (Vulpes vulpes) in France. Comparative Immunology, Microbiol Infect Diseases 2012;35(1):59-62.

12. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Michelet L, Devillers E, Bonnet S, Cheval J*, et al.* Next generation sequencing uncovers unexpected bacterial pathogens in ticks in western Europe. PLoS One 2013;8(11):e81439.

13. Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E*, et al.* Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. Parasit Vectors 2014;7:233.

14. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E*, et al.* Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. PLoS Negl Trop Dis 2016;10(3):e0004539.

15. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill 2011;16(27).

16. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP*, et al.* Identification of a novel pathogenic Borrelia species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2016;16(5):556-64.

17. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV*, et al.* Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. Emerg Infect Dis 2011;17(10):1816-23.

18. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T*, et al.* Human Borrelia miyamotoi infection in the United States. N Engl J Med 2013;368(3):291-3.

19. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A*, et al.* A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete Borrelia miyamotoi in Europe. Lancet 2013;382(9892):658.

20. Chowdri HR, Gugliotta JL, Berardi VP, Goethert HK, Molloy PJ, Sterling SL*, et al.* Borrelia miyamotoi infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. Ann Intern Med 2013;159(1):21-7.

21. Socolovschi C, Mediannikov O, Raoult D, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in Europe. Parasite 2009;16(4):259-73.

22. Institut de veille sanitaire. Dossier Borréliose de Lyme. Données épidémiologiques. Données nationales [En ligne] 2018.

http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques

23. Dournon E, Villeminot S, Hubert B, Réseau national téléinformatique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles. La maladie de Lyme en France : enquête réalisée auprès d'un réseau sentinelle de médecins généralistes. BEH 1989;45.

24. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. Epidemiol Infect 2005;133(5):935-42.

25. Institut de veille sanitaire. Dossier Borréliose de Lyme. Données épidémiologiques. Données régionales ou départementales [En ligne] 2018. http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques

26. European Concerted Action on Lyme Borreliosis. Epidemiology of european lyme borreliosis. Brussels: EUCALB; 2009. https://web.archive.org/web/20160110153112/http://eucalb.com/

27. World Health Organization Europe, Lindgren PE, Jaenson TG. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures Copenhagen: WHO Europe; 2006. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf

28. Hubalek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol 2009;37:31-50.

29. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. Ticks Tick Borne Dis 2014;5(3):219-24.

30. Müller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner C*, et al.* Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. Clinical & developmental immunology 2012;2012:595427.

31. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A*, et al.* Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger Med Sci 2017;15:Doc14.

32. Hofhuis A, Harms M, van den Wijngaard C, Sprong H, van Pelt W. Continuing increase of tick bites and Lyme disease between 1994 and 2009. Ticks and tick-borne diseases 2015;6(1):69-74.

33. Vanthomme K, Bossuyt N, Boffin N, Van Casteren V. Incidence and management of presumption of Lyme borreliosis in Belgium: recent data from the sentinel network of general practitioners. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31(9):2385-90.

34. Szulżyk T, Flisiak R. Lyme borreliosis. Ann Parasitol 2012;58(2):63-9.

35. Société de médecine des voyages, Société française de parasitologie. Protection personnelle antivectorielle ou protection cotre les insectes piqueurs et les tiques. Paris: SMV; SFP; 2010. http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf

36. Personal protection against biting insects and ticks. Parasite 2011;18(1):93-111.

37. Haut conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016 (à l'attention des professionnels de santé). BEH 2016;Hors Série:1-66.

38. Herrington JE. Risk perceptions regarding ticks and Lyme disease: a national survey. Am J Prev Med 2004;26(2):135-40.

39. Butler AD, Sedghi T, Petrini JR, Ahmadi R. Tick-borne disease preventive practices and perceptions in an endemic area. Ticks Tick Borne Dis 2016;7(2):331-7.

40. Beaujean DJ, Bults M, van Steenbergen JE, Voeten HA. Study on public perceptions and protective behaviors regarding Lyme disease among the general public in the Netherlands: implications for prevention programs. BMC Public Health 2013;13:225.

41. Mitschler A, Grange F, Lipsker D, Jaulhac B, Piemont Y, Belanger P*, et al.* Connaissance et prévention des borrélioses par piqûres de tiques. Enquête dans la population d'une région endémique européenne, l'Alsace. Ann Dermatol Venereol 2004;131(6-7 Pt 1):547-53.

42. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques. Paris: HCSP; 2009. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20091023_encephatiquence.pdf.

43. Pages F, Dautel H, Duvallet G, Kahl O, de Gentile L, Boulanger N. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. Vector Borne Zoonotic Dis 2014;14(2):85-93.

44. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Al-Rasheid KA, Mehlhorn H. Comparison of the tick repellent efficacy of chemical and biological products originating from Europe and the USA. Parasitol Res 2011;108(4):899-904.

45. Jensenius M, Pretorius AM, Clarke F, Myrvang B. Repellent efficacy of four commercial DEET lotions against Amblyomma hebraeum (Acari: Ixodidae), the principal vector of Rickettsia africae in southern Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99(9):708-11.

46. Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. BMJ 2013;347:f7123.

47. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. N Engl J Med 2002;347(1):13-8.

48. Bissinger BW, Apperson CS, Sonenshine DE, Watson DW, Roe RM. Efficacy of the new repellent BioUD against three species of ixodid ticks. Exp Appl Acarol 2009;48(3):239-50.

49. Elmhalli FH, Palsson K, Orberg J, Jaenson TG. Acaricidal effects of Corymbia citriodora oil containing para-menthane-3,8-diol against nymphs of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 2009;48(3):251-62.

50. Trigg JK. Laboratory evaluation of a eucalyptus-based repellent against four biting arthropods. Phytother Res 1996;10:313-6.

51. Jaenson TG, Garboui S, Palsson K. Repellency of oils of lemon eucalyptus, geranium, and lavender and the mosquito repellent MyggA natural to Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) in the laboratory and field. J Med Entomol 2006;43(4):731-6.

52. Garboui SS, Jaenson TG, Palsson K. Repellency of MyggA Natural spray (para-menthane-3,8-diol) and RB86 (neem oil) against the tick Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) in the field in east-central Sweden. Exp Appl Acarol 2006;40(3-4):271-7.

53. Gardulf A, Wohlfart I, Gustafson R. A prospective cross-over field trial shows protection of lemon eucalyptus extract against tick bites. J Med Entomol 2004;41(6):1064-7.

54. Schwantes U, Dautel H, Jung G. Prevention of infectious tick-borne diseases in humans: Comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-formulations against Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodidae). Parasit Vectors 2008;1(1):8.

55. Roßbach B, Kegel P, Zier U, Niemietz A, Letzel S. Protective efficacy of permethrin-treated trousers against tick infestation in forestry workers. Ann of Agricultur Environment Med : AAEM 2014;21(4):712-7.

56. Faulde MK, Rutenfranz M, Keth A, Hepke J, Rogge M, Gorner A. Pilot study assessing the effectiveness of factory-treated, long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites during occupational tick exposure in highly infested military training areas, Germany. Parasitol Res 2015;114(2):671-8.

57. Vaughn MF, Funkhouser SW, Lin F-C, Fine J, Juliano JJ, Apperson CS*, et al.* Long-lasting permethrin impregnated uniforms: A randomized-controlled trial for tick bite prevention. Am J Prev Med 2014;46(5):473-80.

58. Miller NJ, Rainone EE, Dyer MC, Gonzalez ML, Mather TN. Tick bite protection with permethrin-treated summer-weight clothing. J Med Entomol 2011;48(2):327-33.

59. Rossbach B, Kegel P, Süß H, Letzel S. Biomonitoring and evaluation of permethrin uptake in forestry workers using permethrin-treated tick-proof pants. J Expos Science Environment Epidemiol 2016;26(1):95-103.

60. Beaujean DJMA, Bults M, van Steenbergen JE, Voeten HACM. Study on public perceptions and protective behaviors regarding Lyme disease among the general public in the Netherlands: implications for prevention programs. BMC public health 2013;13:225.

61. Beaujean DJMA, Crutzen R, Gassner F, Ameling C, Wong A, van Steenbergen JE*, et al.* Comparing the effect of a leaflet and a movie in preventing tick bites and Lyme disease in The Netherlands. BMC public health 2016;16:495.

62. Beaujean DJMA, Gassner F, Wong A, Steenbergen JE, Crutzen R, Ruwaard D. Education on tick bite and Lyme borreliosis prevention, aimed at schoolchildren in the Netherlands: comparing the effects of an online educational video game versus a leaflet or no intervention. BMC public health 2016;16(1):1163.

63. Mowbray F, Amlôt R, Rubin GJ. Ticking all the boxes? A systematic review of education and communication interventions to prevent tick-borne disease. Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.) 2012;12(9):817-25.

64. Shadick NA, Zibit MJ, Nardone E, DeMaria A, Jr., Iannaccone CK, Cui J. A School-Based Intervention to Increase Lyme Disease Preventive Measures Among Elementary School-Aged Children. Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.) 2016;16(8):507-15.

65. Boulanger N, Lipsker D. Protection contre les piqures de tiques. Ann Dermatol Venereol 2015;142(4):245-51.

66. Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant lyme arthritis. J Autoimmun 2001;16(3):263-8.

67. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal Ixodes ricinus feeding and the method of tick removal. Zentralbl Bakteriol 1998;287(1-2):41-52.

68. ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis, European Concerted Action on Lyme Borreliosis. Tick tests for the detection of Borrelia are not recommended by the ESCMID study group for Lyme borreliosis (ESGBOR). Basel (S): ESCMID; 2013. https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/ESGBOR/Tick_tests_discouragement_ESGBOR2013.pdf

69. Coleman N, Coleman S. Methods of tick removal: A systematic review of the literature. Australasian Med J 2017;10(1):53-62.

70. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. Pediatrics 1985;75(6):997-1002.

71. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. Am J Emerg Med 1995;13(1):14-6.

72. Sheele JM, Ford LR, Tse A, Chidester B, Byers PA, Sonenshine DE. The use of ivermectin to kill ixodes scapularis ticks feeding on humans. Wilderness Environ Med 2014;25(1):29-34.

73. Barker RW, Burris E, Sauer JR, Hair JA. Composition of tick oral secretions obtained by three different collection methods. J Med Entomol 1973;10(2):198-201.

74. Jang YH, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW. Mildly heated forceps: a useful instrument for easy and complete removal of ticks on the skin. J Am Acad Dermatol 2014;71(5):e199-200.

75. Pavlovic M, Alakeel A, Frances C. Tick removal with liquid nitrogen. JAMA Dermatol 2013;149(5):633.

76. Duscher GG, Peschke R, Tichy A. Mechanical tools for the removal of Ixodes ricinus female ticks--differences of instruments and pulling or twisting? Parasitol Res 2012;111(4):1505-11.

77. Ghirga G, Ghirga P. Effective tick removal with a fishing line knot. Wilderness Environ Med 2010;21(3):270-1.

78. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. Wilderness Environ Med 1998;9(3):137-42.

79. Akin Belli A, Dervis E, Kar S, Ergonul O, Gargili A. Revisiting detachment techniques in human-biting ticks. J A Acad Dermatol 2016;75(2):393-7.

80. Académie Nationale de Pharmacie. Autotests. TROD. Rôle du pharmacien d'officine. Paris: Académie Nationale de Pharmacie; 2017.

81. Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires (FNSPBHU), Syndicat national des médecins biologistes de CHU (SNMB-CHU), Syndicat national des biologistes des hôpitaux (SNBH), Syndicat des jeunes biologistes médicaux (SJBM), (FNSIP-BM) Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et biologie médicale (FNSIP-BM), Syndicat des laboratoires de biologie clinique (SLBC). Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic in *vitro* en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique. Paris: SJBM; 2017.

82. Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, van der Giessen JWB*, et al.* A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in the Netherlands. PLoS ONE 2013;8(5).

83. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(8):603-8.

84. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R*, et al.* Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis 2011;2(3):129-36.

85. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. Int J Infect Dis 2011;15(3):e174-81.

86. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J*, et al.* A prospective study on the incidence of Borrelia burgdorferi sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). Ticks and Tick-borne Diseases 2016;7(1):71-9.

87. Infectious Diseases Society of America, Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC*, et al.* The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43(9):1089-134.

88. European Concerted Action on Lyme Borreliosis, Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R*, et al.* Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011;17(1):69-79.

89. British Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. J Infect 2011;62(5):329-38.

90. International Lyme and Associated Diseases Society, Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12(9):1103-35.

91. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D*, et al.* Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med 2001;345(2):79-84.

92. Schwameis M, Kündig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R*, et al.* Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. The Lancet. Infectious diseases 2016.

93. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an

updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2010;65(6):1137-44.

94. Lipsker D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):540-7.

95. Boye T. Sur quels éléments cliniques, épidémiologiques et biologiques faut-il évoquer la maladie de Lyme? Aspects dermatologiques et ophtalmologiques au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37 Suppl 3:S175-88.

96. Berglund J, Hansen BU, Eitrem R. Lyme arthritis--a common manifestation in a highly endemic area in Sweden. J Rheumatol 1995;22(4):695-701.

97. Asbrink E, Brehmer-Andersson E, Hovmark A. Acrodermatitis chronica atrophicans--a spirochetosis. Clinical and histopathological picture based on 32 patients; course and relationship to erythema chronicum migrans Afzelius. Am J Dermatopathol 1986;8(3):209-19.

98. Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. Acta Derm Venereol 1985;65(1):43-52.

99. Kuiper H, van Dam AP, Spanjaard L, de Jongh BM, Widjojokusumo A, Ramselaar TC*, et al.* Isolation of Borrelia burgdorferi from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. J Clin Microbiol 1994;32(3):715-20.

100. Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA*, et al.* Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. Clin Infect Dis 1995;21(2):380-9.

101. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993;21(2):83-8.

102. Eriksson P, Schröder MT, Niiranen K, Nevanlinna A, Panelius J, Ranki A. The many faces of solitary and multiple erythema migrans. Acta dermato-venereologica 2013;93(6):693-700.

103. Paul S, Song PI, Ogbechie OA, Sugai DY, Morley KW, Schalock PC*, et al.* Vesiculobullous and hemorrhagic erythema migrans: uncommon variants of a common disease. Int J Dermatol 2016;55(2):e79-82.

104. Schutzer SE, Berger BW, Krueger JG, Eshoo MW, Ecker DJ, Aucott JN. Atypical erythema migrans in patients with PCR-positive Lyme disease. Emerg Infect Dis 2013;19(5):815-7.

105. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):498-504.

106. Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol 2002;146(5):872-6.

107. Deutsche Borreliose-Gesellschaft. Diagnostic et thérapie Thérapie de la borréliose de Lyme. Bensheim : DBG; 2008. http://lymeaware.free.fr/lyme/Diagnostiques/html/Diagnostic%20et%20Therapie%20de%20la%20maladie%20de%20Lyme%20-%20Traduction%20DBG_17-02-2009/

108. Swiss Society For Infectious Diseases, Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D*, et al.* Update of the swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. Swiss medical weekly 2016;146:w14353.

109. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. Infection 1996;24(1):64-8.

110. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I*, et al.* Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. Ann Intern Med 1999;130(1):32-6.

111. Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):493-7.

112. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL*, et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. Ann Intern Med 2002;136(6):421-8.

113. Goodman JL, Bradley JF, Ross AE, Goellner P, Lagus A, Vitale B*, et al.* Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. Am J Med 1995;99(1):6-12.

114. Schmidt B, Muellegger RR, Stockenhuber C, Soyer HP, Hoedl S, Luger A*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi-specific DNA in urine specimens from patients with erythema migrans before and after antibiotic therapy. J Clin Microbiol 1996;34(6):1359-63.

115. Picken MM, Picken RN, Han D, Cheng Y, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J*, et al.* A two year prospective study to compare culture and polymerase chain reaction amplification for the detection and diagnosis of Lyme borreliosis. Mol Pathol 1997;50(4):186-93.

116. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Failure of Borrelia burgdorferi to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease. J Am Acad Dermatol 1992;27(1):34-7.

117. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from erythema

migrans lesions and perilesional skin. J Clin Microbiol 1992;30(2):359-61.

118. Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Cimperman J, Strle F, Lotric-Furlan S, Stupica D*, et al.* Comparison of isolation rate of Borrelia burgdorferi sensu lato in two different culture media, MKP and BSK-H. Clin Microbiol Infect 2014;20(7):636-41.

119. Mercier G, Burckel A, Lucotte G. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in urine specimens of patients with erythema migrans lesions. Mol Cell Probes 1997;11(2):89-94.

120. Aberer E, Bergmann AR, Derler AM, Schmidt B. Course of Borrelia burgdorferi DNA shedding in urine after treatment. Acta Derm Venereol 2007;87(1):39-42.

121. Robertson J, Murdoch S, Foster L, Green S. Isolation and species typing of Lyme borreliosis spirochaetes from UK patients with erythema migrans. Eur J Epidemiol 1999;15(5):499-500.

122. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Aguero-Rosenfeld ME, Girao G*, et al.* Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. Clin Infect Dis 2001;33(12):2023-7.

123. Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM*, et al.* Detection of Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. Clin Microbiol Infect 1997;3(1):109-16.

124. Schwartz I, Wormser GP, Schwartz JJ, Cooper D, Weissensee P, Gazumyan A*, et al.* Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions. J Clin Microbiol 1992;30(12):3082-8.

125. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. Mol Diagn 2000;5(2):139-50.

126. Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J*, et al.* Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of Borrelia burgdorferi in patients with early Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73(3):243-5.

127. O'Rourke M, Traweger A, Lusa L, Stupica D, Maraspin V, Barrett PN*, et al.* Quantitative detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR. PloS one 2013;8(5):e63968.

128. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. J Clin Microbiol 1998;36(9):2658-65.

129. Moter SE, Hofmann H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR. J Clin Microbiol 1994;32(12):2980-8.

130. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 2008;46(10):3375-9.

131. Jahfari S, Krawczyk A, Coipan EC, Fonville M, Hovius JW, Sprong H*, et al.* Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis. Infect Genet Evol 2016;49:48-54.

132. Moniuszko A, Dunaj J, Zajkowska J, Czupryna P, Swierzbinska R, Guziejko K*, et al.* Comparison of detection of Borrelia burgdorferi DNA and anti-Borrelia burgdorferi antibodies in patients with erythema migrans in north-eastern Poland. Postepy Dermatol Alergol 2015;32(1):11-4.

133. Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM*, et al.* Direct molecular detection and genotyping of Borrelia burgdorferi from whole blood of patients with early Lyme disease. PloS one 2012;7(5):e36825.

134. Stupica D, Lusa L, Maraspin V, Bogovic P, Vidmar D, O'Rourke M*, et al.* Correlation of Culture Positivity, PCR Positivity, and burden of Borrelia burgdorferi sensu lato in skin samples of erythema migrans patients with clinical findings. PLoS One 2015;10(9):e0136600.

135. Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2011;53(6):541-7.

136. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB*, et al.* Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75(1):9-15.

137. Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB*, et al.* Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for lyme disease diagnostic test development and evaluation. J Clin Microbiol 2014;52(10):3755-62.

138. Wormser GP, Levin A, Soman S, Adenikinju O, Longo MV, Branda JA. Comparative cost-effectiveness of two-tiered testing strategies for serodiagnosis of lyme disease with noncutaneous manifestations. J Clin Microbiol 2013;51(12):4045-9.

139. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection 2000;28(3):153-6.

140. Ruzic-Sabljic E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of Borrelia afzelii strains to antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents 2005;25(6):474-8.

141. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against Borrelia burgdorferi: a comparison of results for the three genospecies Borrelia afzelii, Borrelia garinii, and Borrelia burgdorferi sensu stricto. J Clin Microbiol 2003;41(4):1791-3.

142. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):505-9.

143. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P*, et al.* Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003;138(9):697-704.

144. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. J Antimicrob Chemother 1992;30(4):543-50.

145. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayr R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. Infection 1993;21(6):367-72.

146. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW*, et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;124(9):785-91.

147. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ*, et al.* Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. N Engl J Med 1997;337(5):289-94.

148. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayr R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. Infection 1990;18(2):91-6.

149. Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 1999;111(22-23):916-22.

150. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. Pediatrics 2002;109(6):1173-7.

151. Nizič T, Velikanje E, Ružić-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. Wiener klinische Wochenschrift 2012;124(13-14):427-33.

152. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljic E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. Am J Med 2010;123(1):79-86.

153. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC*, et al.* Treatment of early Lyme disease. Am J Med 1992;92(4):396-403.

154. Nowakowski J, Nadelman RB, Forseter G, McKenna D, Wormser GP. Doxycycline versus tetracycline therapy for Lyme disease associated with erythema migrans. J Am Acad Dermatol 1995;32(2 Pt 1):223-7.

155. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med 1992;117(4):273-80.

156. Luger SW, Paparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G*, et al.* Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(3):661-7.

157. Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauperl H, Berghold A. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. Dermatology 2006;212(2):160-7.

158. Stupica D, Lusa L, Ruzic-Sabljic E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. Clin Infect Dis 2012;55(3):343-50.

159. Mullegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2008;9(6):355-68.

160. Maraspin V, Nahtigal Klevisar M, Ruzic-Sabljic E, Lusa L, Strle F. Borrelial Lymphocytoma in Adult Patients. Clin Infect Dis 2016;63(7):914-21.

161. Plörer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G*, et al.* Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. J Invest Dermatol 1993;100(2):103-9.

162. Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. Infection 1992;20(4):201-6.

163. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol 2004;31(3):232-40.

164. Llamas-Velasco M, Paredes BE. Borrelia lymphocytoma mimicking butterfly rash in a pediatric patient. Am J Dermatopathol 2018;40(3):216-8.

165. Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Tortel MC, Audhuy B, *et al.* Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002;47(4):530-4.

166. European Federation of Neurology Societies, Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, *et al.* EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010;17(1):8-16, e1-4.

167. Blanc F. Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):435-45.

168. Créange A. Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme? Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):532-9.

169. Haut Conseil de Santé Publique. La Borréliose de Lyme. Paris: HCSP; 2014. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=465

170. Deutsche Borreliose-Gesellschaft. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis. Jena: Deutsche Borreliose-Gesellschaft; 2010. http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/guidelines.pdf

171. Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique. Borréliose de Lyme (infection à Borrelia). Bruxelles: BAPCOC; 2016. http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/guide-lyme_borreliose_fr_2016_16dec.pdf

172. Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. Infect Dis Clin North Am 2015;29(2):269-80.

173. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, *et al.* Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. N Engl J Med 1985;312(14):869-74.

174. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988;1(8596):1191-4.

175. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, *et al.* A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. Wien Klin Wochenschr 2005;117(11-12):393-7.

176. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, *et al.* Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(8):571-81.

177. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, Lucas FL, McCarthy CA. Lyme arthritis: a comparison of presentation, synovial fluid analysis, and treatment course in children and adults. Arthritis Care Res 2013;65(12):1986-90.

178. Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine 2004;71(1):39-43.

179. Nimmrich S, Becker I, Horneff G. Intraarticular corticosteroids in refractory childhood Lyme arthritis. Rheumatology international 2014;34(7):987-94.

180. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Infection 1996;24(1):98-102.

181. Puechal X. Les traitements non antibiotiques de la borreliose de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):473-8.

182. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 3rd, Liu NY, *et al.* Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1994;37(6):878-88.

183. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;54(10):3079-86.

184. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. Arthritis Rheum 1991;34(8):1056-60.

185. Health Council of the Netherlands. A closer look at Lyme disease. Rijnstraat: HCN; 2011. https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201312E_A_closer_look_at_Lyme_disease.pdf

186. CBO. Richtlijn Lymeziekte. Utrecht : CBO; 2013. http://www.nvvg.nl/images/stories/Richtlijn_lymeziekte_definitief_18_juli_2013.pdf

187. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. Clin Infect Dis 2014;59(7):996-1000.

188. Krause PJ, Bockenstedt LK. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. Circulation 2013;127(7):e451-4.

189. Lamaison D. Atteinte cardiaque dans la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):511-7.

190. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, *et al.* Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med 1980;93(1):8-16.

191. Lorincz I, Lakos A, Kovacs P, Varvolgyi C, Polgar P, Worum F. Temporary pacing in complete heart block due to Lyme disease: a case report. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12(8):1433-6.

192. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, *et al.* 2012

ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2013;127(3):e283-352.

193. Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. Infect Dis Clin North Am 2008;22(2):275-88.

194. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2012;379(9814):461-73.

195. Kubanek M, Sramko M, Berenova D, Hulinska D, Hrbackova H, Maluskova J*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2012;14(6):588-96.

196. Palecek T, Kuchynka P, Hulinska D, Schramlova J, Hrbackova H, Vitkova I*, et al.* Presence of Borrelia burgdorferi in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. Med Microbiol Immunol 2010;199(2):139-43.

197. Piccirillo BJ, Pride YB. Reading between the Lyme: is Borrelia burgdorferi a cause of dilated cardiomyopathy? The debate continues. Eur J Heart Fail 2012;14(6):567-8.

198. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 1989;110(5):339-45.

199. Lelovas P, Dontas I, Bassiakou E, Xanthos T. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach. Int J Cardiol 2008;129(1):15-21.

200. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. Dtsch Arztebl Int 2015;112(12):202-8.

201. Tavora F, Burke A, Li L, Franks TJ, Virmani R. Postmortem confirmation of Lyme carditis with polymerase chain reaction. Cardiovasc Pathol 2008;17(2):103-7.

202. Cary NRB, Fox DJM, Cutler SJ, Shapiro LM, Grace AA. Fatal Lyme carditis and endodermal heterotopia of the atrioventricular node. Portgrad Med J 1990;66:134-6.

203. Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, Forrester JD, DeLeon Carnes M, Molins C*, et al.* Cardiac tropism of Borrelia burgdorferi: An autopsy study of sudden cardiac death associated with Lyme Carditis. Am J Pathol 2016;186(5):1195-205.

204. Centers for Disease Control and Prevention. Three sudden cardiac deaths associated with lyme carditis — United States, November 2012–July 2013. Morb Mortal Week Rep 2013;62(49).

205. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the fiels : update on Lyme Carditis, Groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death — United States. Morb Mortal Weekly Report 2014;63(43).

206. Bodaghi B. Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):518-22.

207. Blanc F, Ballonzoli L, Marcel C, De Martino S, Jaulhac B, de Seze J. Lyme optic neuritis. J Neurol Sci 2010;295(1-2):117-9.

208. Todorovic L, Ibisevic M, Alajbegovic A, Suljic-Mehmedika E, Jurisic V. Bilateral retrobulbar optic neuritis as first signs of Lyme disease. Med Arh 2008;62(2):117-8.

209. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. Journal of neurology 2016;263(1):17-24.

210. Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2013;22(1):75-84.

211. Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. The American journal of medicine 2013;126(3):264.e1-7.

212. The AGREE Collaboration. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Traduction française de la grille AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument). Lyon: FNCLCC; 2002. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_430333/fr/grille-d-evaluation-de-la-qualite-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-traduction-francaise-de-la-grille-agree-appraisal-of-guidelines-for-research-and-evaluation-instrument

213. National Institute for Health and Care Excellence. Guideline scope Lyme disease : diagnosis and management [draft]. London: NICE; 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10007/documents/draft-scope

214. Dersch R, Toews I, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. BMC neurology 2015;15:242.

215. Appendix D: Summary of Evidence-based Guideline for Clinicians: Treatment of Nervous System Lyme Disease. Continuum (Minneapolis, Minn.) 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1773-4.

216. American Academy of Neurology, Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L*, et al.* Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69(1):91-102.

217. Maggi RG, Mozayeni BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, Correa M*, et al.* Bartonella spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. Emerg Infect Dis 2012;18(5):783-91.

218. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science 1982;216(4552):1317-9.

219. Frey M, Jaulhac B, Piemont Y, Marcellin L, Boohs PM, Vautravers P*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi DNA in muscle of patients with chronic myalgia related to Lyme disease. Am J Med 1998;104(6):591-4.

220. van der Heijden IM, Wilbrink B, Rijpkema SG, Schouls LM, Heymans PH, van Embden JD*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi sensu stricto by reverse line blot in the joints of Dutch patients with Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999;42(7):1473-80.

221. Vasiliu V, Herzer P, Rossler D, Lehnert G, Wilske B. Heterogeneity of Borrelia burgdorferi sensu lato demonstrated by an ospA-type-specific PCR in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. Med Microbiol Immunol 1998;187(2):97-102.

222. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM*, et al.* Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2008;46(3):370-6.

223. Koetsveld J, Tijsse-Klasen E, Herremans T, Hovius JW, Sprong H. Serological and molecular evidence for spotted fever group Rickettsia and Borrelia burgdorferi sensu lato co-infections in The Netherlands. Ticks Tick Borne Dis 2016;7(2):371-7.

224. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L*, et al.* Different genospecies of Borrelia burgdorferi are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993;17(4):708-17.

225. Wienecke R, Zochling N, Neubert U, Schlupen EM, Meurer M, Volkenandt M. Molecular subtyping of Borrelia burgdorferi in erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. J Invest Dermatol 1994;103(1):19-22.

226. Picken RN, Strle F, Picken MM, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric-Furlan S*, et al.* Identification of three species of Borrelia burgdorferi sensu lato (B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. J Invest Dermatol 1998;110(3):211-4.

227. Ryffel K, Peter O, Rutti B, Suard A, Dayer E. Scored antibody reactivity determined by immunoblotting shows an association between clinical manifestations and presence of Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, B. afzelii, and B. Valaisiana in humans. J Clin Microbiol 1999;37(12):4086-92.

228. Strle F, Picken RN, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S*, et al.* Clinical findings for patients with Lyme borreliosis caused by Borrelia burgdorferi sensu lato with genotypic and phenotypic similarities to strain 25015. Clin Infect Dis 1997;25(2):273-80.

229. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with Borrelia garinii and Borrelia afzelii isolated from cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 2006;43(6):704-10.

230. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, Hansmann Y, Lipsker D, Monteil H*, et al.* Direct molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato species in synovial samples from patients with lyme arthritis. J Clin Microbiol 2000;38(5):1895-900.

231. Rudenko N, Golovchenko M, Ruzek D, Piskunova N, Mallatova N, Grubhoffer L. Molecular detection of Borrelia bissettii DNA in serum samples from patients in the Czech Republic with suspected borreliosis. FEMS Microbiol Lett 2009;292(2):274-81.

232. Li X, Strle K, Wang P, Acosta DI, McHugh GA, Sikand N*, et al.* Tick-specific borrelial antigens appear to be upregulated in American but not European patients with lyme arthritis, a late manifestation of lyme borreliosis. J Infect Dis 2013;208(6):934-41.

233. Eskow E, Rao RV, Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by Borrelia burgdorferi and Bartonella henselae: evidence for a novel tick-borne disease complex. Arch Neurol 2001;58(9):1357-63.

234. Podsiadly E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanowska S. Bartonella henselae and Borrelia burgdorferi infections of the central nervous system. Ann N Y Acad Sci 2003;990:404-6.

235. Balmelli T, Piffaretti JC. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of Borrelia burgdorferi sensu lato. Res Microbiol 1995;146(4):329-40.

236. Jones KL, McHugh GA, Glickstein LJ, Steere AC. Analysis of Borrelia burgdorferi genotypes in patients with Lyme arthritis: High frequency of ribosomal RNA intergenic spacer type 1 strains in antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 2009;60(7):2174-82.

237. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Oei GA, Spanjaard L, Takumi K*, et al.* Imbalanced presence of Borrelia burgdorferi s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. Infect Genet Evol 2016;42:66-76.

238. Eiffert H, Karsten A, Thomssen R, Christen HJ. Characterization of Borrelia burgdorferi strains in Lyme arthritis. Scand J Infect Dis 1998;30(3):265-8.

239. Poponnikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. Int J Med Microbiol 2006;296 Suppl 40:59-62.

240. Maimone D, Villanova M, Stanta G, Bonin S, Malandrini A, Guazzi GC*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi DNA and complement membrane attack complex deposits in the sural nerve of a patient with chronic polyneuropathy and tertiary Lyme disease. Muscle Nerve 1997;20(8):969-75.

241. Nagy EE, Racz A, Urban E, Terhes G, Berki T, Horvath E*, et al.* Diagnostic pitfalls in a young Romanian ranger with an acute psychotic episode. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:961-7.

242. Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schafer SM, Vitorino L*, et al.* First isolation of Borrelia lusitaniae from a human patient. J Clin Microbiol 2004;42(3):1316-8.

243. da Franca I, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L*, et al.* Lyme borreliosis in Portugal caused by Borrelia lusitaniae? Clinical report on the first patient with a positive skin isolate. Wien Klin Wochenschr 2005;117(11-12):429-32.

244. Rudenko N, Golovchenko M, Mokracek A, Piskunova N, Ruzek D, Mallatova N*, et al.* Detection of Borrelia bissettii in cardiac valve tissue of a patient with endocarditis and aortic valve stenosis in the Czech Republic. J Clin Microbiol 2008;46(10):3540-3.

245. Diza E, Papa A, Vezyri E, Tsounis S, Milonas I, Antoniadis A. Borrelia valaisiana in cerebrospinal fluid. Emerg Infect Dis 2004;10(9):1692-3.

246. Markowicz M, Ladstatter S, Schotta AM, Reiter M, Pomberger G, Stanek G. Oligoarthritis caused by Borrelia bavariensis, Austria, 2014. Emerg Infect Dis 2015;21(6):1052-4.

247. Rabinstein A, Tikhomirov V, Kaluta A, Gelfmann N, Iannini P, Edwards L. Recurrent and prolonged fever in asplenic patients with human granulocytic ehrlichiosis. QJM 2000;93(3):198-201.

248. Trofe J, Reddy KS, Stratta RJ, Flax SD, Somerville KT, Alloway RR*, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis in pancreas transplant recipients. Transpl Infect Dis 2001;3(1):34-9.

249. Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1996;22(5):809-12.

250. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S*, et al.* Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. Clin Infect Dis 2010;50(4):549-51.

251. Gupta PK, Patel R, Bhatti MT. Neuroretinitis secondary to concurrent infection with cat scratch disease and lyme disease. Eye (Lond) 2009;23(7):1607.

252. Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wenneras C. First case of human "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Microbiol 2010;48(5):1956-9.

253. von Loewenich FD, Geissdorfer W, Disque C, Matten J, Schett G, Sakka SG*, et al.* Detection of "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. J Clin Microbiol 2010;48(7):2630-5.

254. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. Lancet 1999;354(9185):1169-73.

255. Nilsson K. Septicaemia with rickettsia helvetica in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. J Infect 2009;58(1):79-82.

256. Rosa Neto NS, Gauditano G, Yoshinari NH. Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. Rev Bras Reumatol 2014;54(2):148-51.

257. Cerar T, Strle F, Stupica D, Ruzic-Sabljic E, McHugh G, Steere AC*, et al.* Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of Borrelia burgdorferi sensu stricto strains from Europe and the United States. Emerg Infect Dis 2016;22(5):818-27.

258. Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic lyme disease: a systematic review. The American journal of medicine 2014;127(11):1105-10.

259. MacDonald KL, Osterholm MT, LeDell KH, White KE, Schenck CH, Chao CC*, et al.* A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1996;100(5):548-54.

260. Knapp KL, Rice NA. Human Coinfection with Borrelia burgdorferi and Babesia microti in the United States. J Parasitol Res 2015;2015:587131.

261. Krause PJ, Telford SR, 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D*, et al.* Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. JAMA 1996;275(21):1657-60.

262. Cotté V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ*, et al.* Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus. Emerg Infect Dis 2008;14(7):1074-80.

263. Telford SR, 3rd, Wormser GP. Bartonella spp. transmission by ticks not established. Emerg Infect Dis 2010;16(3):379-84.

264. Podsiadly E, Chmielewski T, Karbowiak G, Kedra E, Tylewska-Wierzbanowska S. The occurrence of spotted fever rickettsioses and other tick-borne infections in forest workers in Poland. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11(7):985-9.

265. Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Femenia F, Huet D*, et al.* Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in

forestry workers in France. Clin Microbiol Infect 2016;22(8):735 e1-9.

266. Svendsen CB, Milman N, Andersen CB, Rasmussen EM, Thomsen VO, Krogfelt KA. Is sarcoidosis a rickettsiosis? An archival study. Scand J Infect Dis 2011;43(5):349-53.

267. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F*, et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. Medicine (Baltimore) 2001;80(4):245-51.

268. Wenneras C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neoehrlichia mikurensis. Clin Microbiol Infect 2015;21(7):621-30.

269. Andersson M, Bartkova S, Lindestad O, Råberg L. Co-infection with 'Candidatus Neoehrlichia Mikurensis' and Borrelia afzelii in Ixodes ricinus ticks in southern Sweden. Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.) 2013;13(7):438-42.

270. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. World J Clin Cases 2015;3(5):430-41.

271. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H*, et al.* Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans ACA): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. Journal of the American Academy of Dermatology 2016;74(4):685-92.

272. Lenormand C, Jaulhac B, Lipsker D. Manifestations cutanées de la borréliose de Lyme. Encyclop Med Chir Dermatologie 2016;98-345-A-10.

273. Maraspin V, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Lyme borreliosis and Borrelia spielmanii. Emerg Infect Dis 2006;12(7):1177.

274. Hartelt K, Oehme R, Frank H, Brockmann SO, Hassler D, Kimmig P. Pathogens and symbionts in ticks: prevalence of Anaplasma phagocytophilum (Ehrlichia sp.), Wolbachia sp., Rickettsia sp., and Babesia sp. in Southern Germany. Int J Med Microbiol 2004;293 Suppl 37:86-92.

275. Carpi G, Bertolotti L, Rosati S, Rizzoli A. Prevalence and genetic variability of tick-borne encephalitis virus in host-seeking Ixodes ricinus in northern Italy. J Gen Virol 2009;90(Pt 12):2877-83.

276. Epis S, Sassera D, Beninati T, Lo N, Beati L, Piesman J*, et al.* Midichloria mitochondrii is widespread in hard ticks (Ixodidae) and resides in the mitochondria of phylogenetically diverse species. Parasitology 2008;135(4):485-94.

277. Sassera D, Lo N, Bouman EA, Epis S, Mortarino M, Bandi C. "Candidatus Midichloria" endosymbionts bloom after the blood meal of the host, the hard tick Ixodes ricinus. Appl Environ Microbiol 2008;74(19):6138-40.

278. Tveten AK, Sjastad KK. Identification of bacteria infecting Ixodes ricinus ticks by 16S rDNA amplification and denaturing gradient gel electrophoresis. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11(10):1329-34.

279. Li H, Jiang JF, Liu W, Zheng YC, Huo QB, Tang K*, et al.* Human infection with Candidatus Neoehrlichia mikurensis, China. Emerg Infect Dis 2012;18(10):1636-9.

280. Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of Borrelia burgdorferi morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 2014;58(5):663-71.

281. Misic Majerus L, Dakovic Rode O, Ruzic Sabljic E. Postencefaliticki sindrom u bolesnika s krpeljnim meningoencefalitisom. Acta Med Croatica 2009;63(4):269-78.

282. Begon E. Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):422-34.

283. Pourel J. Le diagnostic clinique des manifestations articulaires et musculaires de la borreliose de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):523-31.

284. Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. Am J Psychiatry 1994;151(11):1571-83.

285. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. Med Hypotheses 2008;70(5):967-74.

286. Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C, Klade H, Breier F, Luger A. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;21(3):121-8.

287. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszynska-Sarosiek I, Tarasow E*, et al.* Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis - a review. Infect Dis (Lond) 2015;47(1):1-6.

288. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. J Neuroinflammation 2011;8:90.

289. Chary-Valckenaere I, Guillemin F, Pourel J, Schiele F, Heller R, Jaulhac B. Seroreactivity to Borrelia burgdorferi antigens in early rheumatoid arthritis: a case-control study. Br J Rheumatol 1997;36(9):945-9.

290. Oczko-Grzesik B, Kepa L, Puszcz-Matlinska M, Pudlo R, Zurek A, Badura-Glabik T. Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. Ann Agric Environ Med 2017;24(1):33-8.

291. Ajamian M, Kosofsky BE, Wormser GP, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Serologic markers of Lyme disease in children with autism. JAMA 2013;309(17):1771-3.

292. Visser AE, Verduyn Lunel FM, Veldink JH, van den Berg LH. No association between Borrelia burgdorferi antibodies and amyotrophic lateral sclerosis in a case-control study. Eur J Neurol 2017;24(1):227-30.

293. Galbussera A, Tremolizzo L, Isella V, Gelosa G, Vezzo R, Vigore L*, et al.* Lack of evidence for Borrelia burgdorferi seropositivity in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008;22(3):308.

294. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B*, et al.* Lyme neuroborreliosis and dementia. J Alzheimers Dis 2014;41(4):1087-93.

295. Matalliotakis IM, Cakmak H, Ziogos MD, Kalogeraki A, Kappou D, Arici A. Endometriosis-associated Lyme disease. J Obstet Gynaecol 2010;30(2):184-6.

296. Floris R, Menardi G, Bressan R, Trevisan G, Ortenzio S, Rorai E*, et al.* Evaluation of a genotyping method based on the ospA gene to detect Borrelia burgdorferi sensu lato in multiple samples of lyme borreliosis patients. New Microbiol 2007;30(4):399-410.

297. Haugeberg G, Hansen IJ, Skarpaas T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in Southern Norway--an endemic area for Lyme borreliosis. BMC Infect Dis 2014;14:185.

298. Kuhn M, Bransfield R. Divergent opinions of proper Lyme disease diagnosis and implications for children co-morbid with autism spectrum disorder. Medical Hypotheses 2014;83(3):321-5.

299. Kuchynka P, Palecek T, Havranek S, Vitkova I, Nemecek E, Trckova R*, et al.* Recent-onset dilated cardiomyopathy associated with Borrelia burgdorferi infection. Herz 2015;40(6):892-7.

300. Peltomaa M, Pyykko I, Seppala I, Viljanen M. Lyme borreliosis--an unusual cause of vertigo. Auris Nasus Larynx 1998;25(3):233-42.

301. Forrester JD, Kugeler KJ, Perea AE, Pastula DM, Mead PS. No Geographic correlation between lyme disease and death due to 4 neurodegenerative disorders, United States, 2001-2010. Emerg Infect Dis 2015;21(11):2036-9.

302. O'Day DH, Catalano A. A lack of correlation between the incidence of lyme disease and deaths due to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014;42(1):115-8.

303. Ziemer M, Grabner T, Eisendle K, Baltaci M, Zelger B. Granuloma annulare--a manifestation of infection with Borrelia? J Cutan Pathol 2008;35(11):1050-7.

304. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? Am J Clin Pathol 2007;127(2):213-22.

305. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. Arch Dermatol 2008;144(5):591-8.

306. Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kolmel HW, Orfanos CE, Gollnick H. Further evidence for Borrelia burgdorferi infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. J Invest Dermatol 1993;100(5):717-20.

307. Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljic E. Granuloma annulare displaying pseudorosettes in Borelia infection. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2008;17(4):171-6.

308. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J Cutan Pathol 2010;37(5):571-7.

309. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange R*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch Dermatol 1997;133(1):41-4.

310. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular events in lyme neuroborreliosis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24(7):1671-8.

311. Gutacker M, Valsangiacomo C, Balmelli T, Bernasconi MV, Bouras C, Piffaretti JC. Arguments against the involvement of Borrelia burgdorferi sensu lato in Alzheimer's disease. Res Microbiol 1998;149(1):31-7.

312. Fallon BA, Nields JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. J Clin Psychiatry 1993;54(7):263-8.

313. Hofer T, Goldenberger D, Itin PH. Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship? Eur J Dermatol 2003;13(4):399-401.

314. Bauer J, Leitz G, Palmedo G, Hugel H. Anetoderma: another facet of Lyme disease? J Am Acad Dermatol 2003;48(5 Suppl):S86-8.

315. Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. Arch Intern Med 2011;171(1):18-22.

316. Verberkt RM, Janssen M, Wesseling J. A boy with a tight skin: Borrelia-associated early-onset morphea. Clin Experiment Rheumatol 2014;32(1):121-2.

317. Tas B, Caglar A, Ozdemir B. Treatment with doxycycline of generalized annular elastolytic giant cell granuloma associated with Borrelia burgdorferi infection. West Indian Med J 2015;64(4):447-51.

318. Hidri N, Barraud O, de Martino S, Garnier F, Paraf F, Martin C*, et al.* Lyme endocarditis. Clin Microbiol Infect 2012;18(12):E531-2.

319. Bertholon P, Cazorla C, Carricajo A, Oletski A, Laurent B. Bilateral sensorineural hearing loss and cerebellar ataxia in the case of late stage Lyme disease. Braz J Otorhinolaryngol 2012;78(6):124.

320. van den Bergen HA, Smith JP, van der Zwan A. Lyme-psychose. Ned Tijdschr Geneeskd 1993;137(41):2098-100.

321. Roelcke U, Barnett W, Wilder-Smith E, Sigmund D, Hacke W. Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report. J Neurol 1992;239(3):129-31.

322. Garakani A, Mitton AG. New-onset panic, depression with suicidal thoughts, and somatic symptoms in a patient with a history of lyme disease. Case Rep Psychiatry 2015;2015:457947.

323. Aboul-Enein F, Kristoferitsch W. Normal pressure hydrocephalus or neuroborreliosis? Wien Med Wochenschr 2009;159(1-2):58-61.

324. Danek A, Uttner I, Yoursry T, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis disguised as normal pressure hydrocephalus. Neurology 1996;46(6):1743-5.

325. Kan L, Sood SK, Maytal J. Pseudotumor cerebri in Lyme disease: a case report and literature review. Pediatr Neurol 1998;18(5):439-41.

326. Planche P, Botbol M. Maladie de Lyme, syndrôme autistique et traitement antibiotique : une réflexion à partir d'un cas. Ann Medico-Psychol 2013;171(10):711-5.

327. Burakgazi AZ. Lyme disease - induced polyradiculopathy mimicking amyotrophic lateral sclerosis. Int J Neurosci 2014;124(11):859-62.

328. Meer-Scherrer L, Chang Loa C, Adelson ME, Mordechai E, Lobrinus JA, Fallon BA*, et al.* Lyme disease associated with Alzheimer's disease. Curr Microbiol 2006;52(4):330-2.

329. Kim MH, Kim WC, Park DS. Neurogenic bladder in lyme disease. Int Neurourol J 2012;16(4):201-4.

330. Cimmino MA, Azzolini A, Tobia F, Pesce CM. Spirochetes in the spleen of a patient with chronic Lyme disease. Am J Clin Pathol 1989;91(1):95-7.

331. Leverkus M, Finner AM, Pokrywka A, Franke I, Gollnick H. Metastatic squamous cell carcinoma of the ankle in long-standing untreated acrodermatitis chronica atrophicans. Dermatology 2008;217(3):215-8.

332. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. N Engl J Med 1994;330(4):229-34.

333. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, Coburn J, Aversa JM, Steere AC. Lack of Borrelia burgdorferi DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1999;42(12):2705-9.

334. Smith BG, Cruz AI, Jr., Milewski MD, Shapiro ED. Lyme disease and the orthopaedic implications of lyme arthritis. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(2):91-100.

335. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA*, et al.* Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science 1998;281(5377):703-6.

336. Katchar K, Drouin EE, Steere AC. Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis. Arthritis Res Ther 2013;15(6):R183.

337. Groh BP, Ahn NJ. Lyme arthritis outcomes in children: A single center cohort study. Pediatric Rheumatology 2012;10.

338. Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. Clin Lab Med 2015;35(4):779-95.

339. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. Handb Clin Neurol 2013;115:559-75.

340. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N*, et al.* Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. Brain Behav Immun 2010;24(6):1018-24.

341. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. Neurobiol Dis 2010;37(3):534-41.

342. Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS*, et al.* Inflammation in the pathogenesis of lyme neuroborreliosis. Am J Pathol 2015;185(5):1344-60.

343. Ramesh G, Borda JT, Gill A, Ribka EP, Morici LA, Mottram P*, et al.* Possible role of glial cells in the onset and progression of Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation 2009;6:23.

344. Rey V, Du Pasquier R, Muehl A, Peter O, Michel P. Attaques cerebrovasculaires ischemiques multiples dues a une meningovasculite a Borrelia garini. Rev Neurol (Paris) 2010;166(11):931-4.

345. Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis 2008;26(5):455-61.

346. Habek M, Mubrin Z, Brinar VV. Avellis syndrome due to borreliosis. Eur J Neurol 2007;14(1):112-4.

347. Back T, Grunig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D*, et al.* Neuroborreliosis-associated cerebral

vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. J Neurol 2013;260(6):1569-75.

348. Scheid R, Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis? Eur J Neurol 2003;10(1):99-101.

349. Seijo Martinez M, Grandes Ibanez J, Sanchez Herrero J, Garcia-Monco JC. Spontaneous brain hemorrhage associated with Lyme neuroborreliosis. Neurologia 2001;16(1):43-5.

350. Ramgopal S, Obeid R, Zuccoli G, Cleves-Bayon C, Nowalk A. Lyme disease-related intracranial hypertension in children: clinical and imaging findings. Journal of neurology 2016;263(3):500-7.

351. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34(6):421-5.

352. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED, Dattwyler RJ, Auwaerter PG. A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2017;87(2):163-7.

353. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. Neurology 1998;51(5):1489-91.

354. Vrethem M, Hellblom L, Widlund M, Ahl M, Danielsson O, Ernerudh J*, et al.* Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis -- a questionnaire follow-up study. Acta Neurol Scand 2002;106(4):205-8.

355. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T*, et al.* Course and outcome of early european lyme neuroborreliosis (Bannwarth syndrome): Clinical and laboratory findings. Clin Infect Dis 2016;63(3):346-53.

356. Schmidt H, Djukic M, Jung K, Holzgraefe M, Dechent P, von Steinbuchel N*, et al.* Neurocognitive functions and brain atrophy after proven neuroborreliosis: a case-control study. BMC Neurol 2015;15:139.

357. Gustaw K, Beltowska K, Studzinska MM. Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis. Ann Agric Environ Med 2001;8(1):91-4.

358. Eikeland R, Ljøstad U, Mygland A, Herlofson K, Løhaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. European journal of neurology 2012;19(3):480-7.

359. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. Acta Neurol Scand 2013;127(3):154-60.

360. Zotter S, Koch J, Schlachter K, Katzensteiner S, Dorninger L, Brunner J*, et al.* Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis. Neuropediatrics 2013;44(6):346-53.

361. Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. Pediatrics 2003;112(2):e93-7.

362. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. Psychiatr Clin North Am 1998;21(3):693-703, viii.

363. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Gara M, Escobar JI*, et al.* Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease. Arthritis Rheum 2008;59(12):1742-9.

364. Hassett AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". Am J Med 2009;122(9):843-50.

365. Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of Lyme disease course. Arthritis Care Res 1998;11(5):419-26.

366. Moscatello AL, Worden DL, Nadelman RB, Wormser G, Lucente F. Otolaryngologic aspects of Lyme disease. Laryngoscope 1991;101(6 Pt 1):592-5.

367. Lesser TH, Dort JC, Simmen DP. Ear, nose and throat manifestations of Lyme disease. J Laryngol Otol 1990;104(4):301-4.

368. Bagger-Sjoback D, Remahl S, Ericsson M. Long-term outcome of facial palsy in neuroborreliosis. Otol Neurotol 2005;26(4):790-5.

369. Bakker R, Aarts MCJ, van der Heijden GJMG, Rovers MM. No evidence for the diagnostic value of Borrelia serology in patients with sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146(4):539-43.

370. Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, Stanta G. Mycosis fungoides: is it a Borrelia burgdorferi-associated disease? Br J Cancer 2006;94(6):879-83.

371. Bonin S, Tothova SM, Barbazza R, Brunetti D, Stanta G, Trevisan G. Evidence of multiple infectious agents in mycosis fungoides lesions. Exp Mol Pathol 2010;89(1):46-50.

372. Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, Pasini E, Govi S, Facchetti F*, et al.* Prevalence of Borrelia burgdorferi infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. Oncologist 2011;16(11):1582-8.

373. Mirvish JJ, Pomerantz RG, Falo LD, Jr., Geskin LJ. Role of infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma: facts and controversies. Clin Dermatol 2013;31(4):423-31.

374. Hajek T, Paskova B, Janovska D, Bahbouh R, Hajek P, Libiger J*, et al.* Higher prevalence of antibodies to Borrelia burgdorferi in psychiatric patients

than in healthy subjects. Am J Psychiatry 2002;159(2):297-301.

375. Koola MM, Sullivan KM, Earl AK, Feldman SM, Richardson C, Vyas GR, *et al.* Undiagnosed Lyme disease in adults with schizophrenia. Schizophr Res 2015;168(1-2):579-80.

376. Earl AK, Sullivan KM, Warfel D, Feldman SM, Richardson CM, Vyas G, *et al.* Lyme disease and schizophrenia: Case studies from an adjunctive minocycline study. Schizophrenia Bulletin 2013;39:S62-S3.

377. Nadelman RB, Herman E, Wormser GP. Screening for Lyme disease in hospitalized psychiatric patients: prospective serosurvey in an endemic area. Mt Sinai J Med 1997;64(6):409-12.

378. Ciută C, Nechifor V, Tomac I, Miron A, Novac B, Novac C. Lyme disease--unusual medical encounter for an urologist. Revista medico-chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi 2012;116(4):1101-5.

379. Finch JJ, Wald J, Ferenczi K, Khalid S, Murphy M. Disseminated Lyme disease presenting with nonsexual acute genital ulcers. JAMA dermatology 2014;150(11):1202-4.

380. Alam MZ, Alam Q, Kamal MA, Jiman-Fatani AA, Azhar EI, Khan MA, *et al.* Infectious agents and neurodegenerative diseases: Exploring the links. Curr Top Med Chem 2017.

381. Bransfield RC. The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. Open Neurol J 2012;6:88-93.

382. Krut JJ, Zetterberg H, Blennow K, Cinque P, Hagberg L, Price RW, *et al.* Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. J Neurol 2013;260(2):620-6.

383. Melia MT, Lantos PM, Auwaerter PG. Lyme disease: authentic imitator or wishful imitation? JAMA neurology 2014;71(10):1209-10.

384. ALS untangled No. 17: "when ALS is lyme". Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2012;13(5):487-91.

385. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: is there a controversy? Semin Neurol 2011;31(3):317-24.

386. Brinar VV, Habek M. Rare infections mimicking MS. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(7):625-8.

387. Thomas K, Schultheiss T, Ziemssen T. Neuroborreliosis during natalizumab treatment in multiple sclerosis. Neurology 2013;81(11):1012-4.

388. Miklossy J, Khalili K, Gern L, Ericson RL, Darekar P, Bolle L, *et al.* Borrelia burgdorferi persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. J Alzheimers Dis 2004;6(6):639-49; discussion 73-81.

389. Mawanda F, Wallace R. Can infections cause Alzheimer's disease? Epidemiol Rev 2013;35:161-80.

390. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, Miller L, Forro L, Martins R, *et al.* Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by Borrelia spirochetes. Neurobiol Aging 2006;27(2):228-36.

391. Miklossy J. Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease -- role of Spirochetes. J Alzheimers Dis 2008;13(4):381-91.

392. MacDonald AB. Plaques of Alzheimer's disease originate from cysts of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease spirochete. Med Hypotheses 2006;67(3):592-600.

393. MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. Rheum Dis Clin North Am 1989;15(4):657-77.

394. Silver RM, Yang L, Daynes RA, Branch DW, Salafia CM, Weis JJ. Fetal outcome in murine Lyme disease. Infect Immun 1995;63(1):66-72.

395. Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV. Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 2007;62(1):41-50.

396. Stricker RB, Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: challenging the tickborne disease paradigm. Expert Rev Anti Infect Ther 2015;13(11):1303-6.

397. de Pont CD, Lowe SH, Goossens VJ. Successful treatment of neuroborreliosis in an HIV patient with simultaneous Borrelia, HIV-1 and Epstein-Barr virus genomes in liquor. AIDS 2013;27(7):1196-7.

398. van Burgel ND, Oosterloo M, Kroon FP, van Dam AP. Severe course of Lyme neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient; case report and review of the literature. BMC Neurol 2010;10:117.

399. Jaulhac B. Borrelia burgdorferi sensu lato. Dans: Microbiologie Société française de Microbiologie, ed. REMIC Paris: SFM; 2015. p. 465-70.

400. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, *et al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC infectious diseases 2016;16:140.

401. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The accuracy of diagnostic tests for lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of north american research. PloS one 2016;11(12):e0168613.

402. Marques AR. Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. Infectious disease clinics of North America 2015;29(2):295-307.

403. Ruzic-Sabljic E, Cerar T. Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. Expert Rev Mol Diagn 2017;17(1):19-30.

404. Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Lyme disease: Diagnostic issues and controversies. Expert Rev Mol Diagn 2015;15(1):1-4.

405. Aguero-Rosenfeld ME. Lyme disease: laboratory issues. Infect Dis Clin North Am 2008;22(2):301-13, vii.

406. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;49(1):13-21.

407. Johnson BJB, Pilgard MA, Russell TM. Assessment of new culture method for detection of Borrelia species from serum of lyme disease patients. J Clinl Microbiol 2014;52(3):721-4.

408. Assous MV. Méthodes du diagnostic biologique au cours des differentes manifestations de la borreliose de Lyme. Med Mal Infect 2007;37(7-8):487-95.

409. Fallon BA, Pavlicova M, Coffino SW, Brenner C. A comparison of lyme disease serologic test results from 4 laboratories in patients with persistent symptoms after antibiotic treatment. Clin Infect Dis 2014;59(12):1705-10.

410. Tuuminen T, Hedman K, Soderlund-Venermo M, Seppala I. Acute parvovirus B19 infection causes nonspecificity frequently in Borrelia and less often in Salmonella and Campylobacter serology, posing a problem in diagnosis of infectious arthropathy. Clin Vaccine Immunol 2011;18(1):167-72.

411. Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? Eur J Epidemiol 1998;14(2):117-23.

412. Dessau RB, Fryland L, Wilhelmsson P, Ekerfelt C, Nyman D, Forsberg P*, et al.* Study of a cohort of 1,886 persons to determine changes in antibody reactivity to borrelia burgdorferi 3 months after a tick bite. Clin Vacc Immunol 2015;22(7):823-7.

413. Halpern MD, Molins CR, Schriefer M, Jewett MW. Simple objective detection of human lyme disease infection using immuno-PCR and a single recombinant hybrid antigen. Clin Vacc Immunol 2014;21(8):1094-105.

414. Lebech AM. Polymerase chain reaction in diagnosis of Borrelia burgdorferi infections and studies on taxonomic classification. APMIS Suppl 2002;(105):1-40.

415. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL*, et al.* Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1996;39(5):736-45.

416. Sapi E, Pabbati N, Datar A, Davies EM, Rattelle A, Kuo BA. Improved culture conditions for the growth and detection of Borrelia from human serum. Int J Med Sci 2013;10(4):362-76.

417. Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, Robinson WH, Aucott JN. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. PLoS One 2014;9(4):e93243.

418. Uhde M, Ajamian M, Li X, Wormser GP, Marques A, Alaedini A. Expression of c-reactive protein and serum amyloid A in early to late manifestations of lyme disease. Clin Infect Dis 2016;63(11):1399-404.

419. Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1991;115(7):533-9.

420. Krause A, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester GR. T cell proliferation induced by Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. Arthritis Rheum 1991;34(4):393-402.

421. Kruger H, Kohlhepp W, Konig S. Follow-up of antibiotically treated and untreated neuroborreliosis. Acta Neurol Scand 1990;82(1):59-67.

422. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57(1):27-34.

423. Callister SM, Jobe DA, Stuparic-Stancic A, Miyamasu M, Boyle J, Dattwyler RJ*, et al.* Detection of IFN-gamma secretion by T cells collected before and after successful treatment of early Lyme disease. Clin Infect Dis 2016;62(10):1235-41.

424. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett 2001;76(1):43-8.

425. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. Clin Vaccine Immunol 2009;16(8):1249-50.

426. Cheung CSF, Anderson KW, Benitez KYV, Soloski MJ, Aucott JN, Phinney KW*, et al.* Quantification of Borrelia burgdorferi membrane proteins in muman serum: A new concept for detection of bacterial infection. Analytical Chemist 2015;87(22):11383-8.

427. Crowley JT, Drouin EE, Pianta A, Strle K, Wang Q, Costello CE*, et al.* A Highly Expressed Human Protein, Apolipoprotein B-100, Serves as an autoantigen in a subgroup of patients with Lyme disease. J Infect Dis 2015;212(11):1841-50.

428. Bremell D, Mattsson N, Edsbagge M, Blennow K, Andreasson U, Wikkelsö C*, et al.* Cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis and asymptomatic HIV infection. BMC neurology 2013;13:2.

429. Ang CW, Brandenburg AH, van Burgel ND, Bijlmer HA, Herremans T, Stelma F, *et al.* A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of Borrelia antibodies in clinically well-defined patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2015;83(3):222-8.

430. Dickeson DJ, Chen SCA, Sintchenko VG. Concordance of four commercial enzyme immunoassay and three immunoblot formats for the detection of Lyme borreliosis antibodies in human serum: the two-tier approach remains. Pathology 2016;48(3):251-6.

431. Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFNα activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. J Neuroimmunol 2013;255(1-2):85-91.

432. Lotric-Furlan S, Maraspin-Carman V, Cimperman J, Ogrinc K, Stopar T, Strle F. Procalcitonin levels in patients with Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):530-2.

433. Puri BK, Segal DR, Monro JA. Diagnostic use of the lymphocyte transformation test-memory lymphocyte immunostimulation assay in confirming active Lyme borreliosis in clinically and serologically ambiguous cases. Int J Clin Exp Med 2014;7(12):5890-2.

434. Marques A, Telford SR, 3rd, Turk S-P, Chung E, Williams C, Dardick K, *et al.* Xenodiagnosis to detect Borrelia burgdorferi infection: a first-in-human study. Clin Infect Dis 2014;58(7):937-45.

435. Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, *et al.* A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. Neurology 2011;76(12):1051-8.

436. Cerar T, Ogrinc K, Lotric-Furlan S, Kobal J, Levicnik-Stezinar S, Strle F, *et al.* Diagnostic value of cytokines and chemokines in lyme neuroborreliosis. Clin Vaccine Immunol 2013;20(10):1578-84.

437. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for Borrelia burgdorferi in clinical practice. Clin Microbiol Infect 2012;18(12):1236-40.

438. Nadelman RB, Hanincova K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, *et al.* Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. N Engl J Med 2012;367(20):1883-90.

439. Khatchikian CE, Nadelman RB, Nowakowski J, Schwartz I, Wormser GP, Brisson D. Evidence for strain-specific immunity in patients treated for early lyme disease. Infect Immunity 2014;82(4):1408-13.

440. Smit PW, Kurkela S, Kuusi M, Vapalahti O. Evaluation of two commercially available rapid diagnostic tests for Lyme borreliosis. Europ J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(1):109-13.

441. Berger TG, Schoerner C, Schell H, Simon M, Schuler G, Rollinghoff M, *et al.* Two unusual cases of diffuse acrodermatitis chronica atrophicans seronegative for Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22(6):392-5.

442. Holl-Wieden A, Suerbaum S, Girschick HJ. Seronegative Lyme arthritis. Rheumatol Int 2007;27(11):1091-3.

443. Harrer T, Geissdorfer W, Schoerner C, Lang E, Helm G. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. Infection 2007;35(2):110-3.

444. Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, *et al.* Persistence of Borrelia burgdorferi in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. PLoS One 2012;7(1):e29914.

445. Sapi E, Kaur N, Anyanwu S, Luecke DF, Datar A, Patel S, *et al.* Evaluation of *in-vitro* antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi. Infect Drug Resist 2011;4:97-113.

446. Merilainen L, Brander H, Herranen A, Schwarzbach A, Gilbert L. Pleomorphic forms of Borrelia burgdorferi induce distinct immune responses. Microbes Infect 2016;18(7-8):484-95.

447. Cook MJ, Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. Int J Gen Med 2016;9:427-40.

448. Pomelova VG, Korenberg EI, Kuznetsova TI, Bychenkova TA, Bekman NI, Osin NS. C6 Peptide-based multiplex phosphorescence analysis (PHOSPHAN) for serologic confirmation of Lyme Borreliosis. PloS one 2015;10(7):e0130048.

449. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore RD, Philipp MT, Steere AC, *et al.* Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of Borrelia burgdorferi compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Infect Dis 2003;187(8):1187-99.

450. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):601-5.

451. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345(2):85-92.

452. Berende A, Hofstede HJMT, Vos FJ, Van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, *et al.* Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to lyme disease. New Engl J Med 2016;374(13):1209-20.

453. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de

Lyme (hors techniques de biologie moléculaire). Saint-Denis: ANSM; 2016. http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-controle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-controle-du-marche/Reactifs-de-serologie-de-la-borreliose-de-lyme

454. Les hôpitaux universitaires de Strasbourg. Borrelia [En ligne] 2014. http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia

455. Maes L, Carolus T, De Preter V, Ignoul S, Cartuyvels R, Braeken L*, et al.* Technical and clinical validation of three commercial real-time PCR kits for the diagnosis of neuroborreliosis in cerebrospinal fluid on three different real-time PCR platforms. Europ J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36(2):273-9.

456. de Leeuw BHCGM, Maraha B, Hollemans L, Sprong H, Brandenburg AH, Westenend PJ*, et al.* Evaluation of Borrelia real time PCR DNA targeting OspA, FlaB and 5S-23S IGS and Borrelia 16S rRNA RT-qPCR. J Microbiol Methods 2014;107:41-6.

457. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O*, et al.* The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. Clin Microbiol Infect 2014;20(10):O786-7.

458. Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, Skogman BH, Nyberg C, Ernerudh J*, et al.* Can ELISPOT Be Applied to A Clinical Setting as A Diagnostic Utility for Neuroborreliosis? Cells 2012;1(2):153-67.

459. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Kutane lyme borreliose. Leitlinienreport [En ligne] 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-044m_S2k_Kutane_Lyme_Borreliose_2016-05_01.pdf

460. Henningsson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 2016;124(11):985-90.

461. Mohan P. Serial semiquantitative brain SPECT imaging in evaluating treatment response to human embryonic stem cells in chronic Lyme's disease. Eur J Nuc Med Molecul Imag 2014;41:S630.

462. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study. Infection 1990;18(1):16-20.

463. Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. Infection 1996;24(1):85-7.

464. Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayr R, Herzer P, Wilske B*, et al.* Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. Ann N Y Acad Sci 1988;539:324-45.

46. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand 2002;106(5):253-7.

466. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP*, et al.* A critical appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med 2007;357(14):1422-30.

467. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. The Cochrane database of systematic reviews 2016;12(CD006978).

468. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A*, et al.* Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008;7(8):690-5.

469. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994;44(7):1203-7.

470. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989;236(8):464-9.

471. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1991;163(2):311-8.

472. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime *vs* penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol 1989;46(11):1190-4.

473. Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children--a prospective study. Infection 1991;19(4):279-83.

474. Dersch R, Hottenrott T, Schmidt S, Sommer H, Huppertz H-I, Rauer S*, et al.* Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. BMC neurology 2016;16(1):189.

475. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rücker G, Rauer S*, et al.* Efficacy and safety of pharmacological treatments for neuroborreliosis--protocol for a systematic review. Systematic reviews 2014;3:117.

476. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme

neuroborreliosis - a systematic review. Eur J Neurol 2015;22(9):1249-59.

477. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17(10):715-9.

478. Elamin M, Monaghan T, Mulllins G, Ali E, Corbett-Feeney G, O'Connell S*, et al.* The clinical spectrum of Lyme neuroborreliosis. Ir Med J 2010;103(2):46-9.

479. Viader F, Poncelet AM, Chapon F, Thenint JP, Dupuy B, Morin P*, et al.* Les formes neurologiques de la maladie de Lyme: 12 cas. Rev Neurol (Paris) 1989;145(5):362-8.

480. Bateman DE, Lawton NF, White JE, Greenwood RJ, Wright DJ. The neurological complications of Borrelia burgdorferi in the New Forest area of Hampshire. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51(5):699-703.

481. Pfister HW, Einheaupl KM, Franz P, Garner C. Corti-costeroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann N Y Acad Sci 1988;539:485–7.

482. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J*, et al.* Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2005;37(6-7):449-54.

483. Millner M. Kinderneurologische Manifestationen der Lyme-Borreliose. Wien Med Wochenschr 1995;145(7-8):178-82.

484. Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R, Malmborg P, Eriksson M. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. Pediatr Infect Dis J 2002;21(12):1142-5.

485. Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. Pediatrics 1995;96(6):1053-6.

486. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999;180(2):377-83.

487. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme Disease. Med Sci Monit 2003;9(11):PI136-42.

488. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997;25 Suppl 1:S52-6.

489. Brorson O, Brorson SH. An *in vitro* study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to hydroxychloroquine. Int Microbiol 2002;5(1):25-31.

490. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S*, et al.* Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. J Neurol 2015;262(11):2572-7.

491. Jorbeck HJ, Gustafsson PM, Lind HC, Stiernstedt GT. Tick-borne Borrelia-meningitis in children. An outbreak in the Kalmar area during the summer of 1984. Acta Paediatr Scand 1987;76(2):228-33.

492. Skogman BH, Glimåker K, Nordwall M, Vrethem M, Ödkvist L, Forsberg P. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. Pediatrics 2012;130(2):262-9.

493. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 1990;323(21):1438-44.

494. Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D*, et al.* Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. Med Mal Infect 2016;46(7):343-5.

495. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D*, et al.* Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. Am J Med 2003;115(2):91-6.

496. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment. Acta Neurol Scand 2011;124(5):349-54.

497. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Farber S*, et al.* Long-term assessment of fibromyalgia in patients with culture-confirmed Lyme disease. Arthritis Rheumatol 2014.

498. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Molla I*, et al.* Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. Clin Infect Dis 2015;61(2):244-7.

499. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed Lyme disease. Am J Med 2015;128(2):181-4.

500. Weitzner E, Visintainer P, Wormser GP. Comparison of males versus females with culture-confirmed early Lyme disease at presentation and at 11–20 years after diagnosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;85(4):493-5.

501. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk S-P, Williams C*, et al.* Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures. Clin Infect Dis 2016;62(12):1546-51.

502. Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. Clin Infect Dis 2014;58(3):372-80.

503. Aucott JN. Posttreatment Lyme disease syndrome. Infect Dis Clin North Am 2015;29(2):309-23.

504. Tang KS, Klempner MS, Wormser GP, Marques AR, Alaedini A. Association of immune response to

endothelial cell growth factor with early disseminated and late manifestations of Lyme disease but not posttreatment Lyme disease syndrome. Clin Infect Dis 2015;61(11):1703-6.

505. Batheja S, Nields JA, Landa A, Fallon BA. Post-treatment lyme syndrome and central sensitization. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013;25(3):176-86.

506. Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB, Tardo AC, Doyle-Meyers LA, Philipp MT*, et al.* Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to Borrelia burgdorferi by tick feeding. PLoS One 2017;12(12):e0189071.

507. Adrion ER, Aucott J, Lemke KW, Weiner JP. Health care costs, utilization and patterns of care following Lyme disease. PloS one 2015;10(2):e0116767.

508. Strle K, Sulka KB, Pianta A, Crowley JT, Arvikar SL, Anselmo A*, et al.* T-Helper 17 cell cytokine responses in Lyme disease correlate with Borrelia burgdorferi antibodies during early infection and with autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. Clin Infect Dis 2017;64:930-8.

509. Tseng Y-J, Cami A, Goldmann DA, DeMaria A, Jr., Mandl KD. Incidence and patterns of extended-course antibiotic therapy in patients evaluated for Lyme disease. Clin Infect Dis 2015;61(10):1536-42.

510. Académie nationale de Médecine. Maladie de Lyme. Prise de position de l'Académie nationale de Médecine. 2016.

511. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S*, et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology 2003;60(12):1923-30.

512. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E*, et al.* A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology 2008;70(13):992-1003.

513. Berende A, ter Hofstede HJM, Donders ART, van Middendorp H, Kessels RPC, Adang EMM*, et al.* Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe (PLEASE)--design of a randomized controlled trial of prolonged antibiotic treatment in patients with persistent symptoms attributed to Lyme borreliosis. BMC infectious diseases 2014;14:543.

514. Sjöwall J, Ledel A, Ernerudh J, Ekerfelt C, Forsberg P. Doxycycline-mediated effects on persistent symptoms and systemic cytokine responses post-neuroborreliosis: a randomized, prospective, cross-over study. BMC infectious diseases 2012;12:186.

515. Delong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. Contemporary Clinical Trials 2012;33(6):1132-42.

516. Fallon BA, Petkova E, Keilp JG, Britton CB. A reappraisal of the U.S. Clinical trials of post-treatment Lyme disease syndrome. Open Neurol J 2012;6(SPEC.ISS.1):79-87.

517. Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. Presse Med 2015;44(7-8):828-31.

518. Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F*, et al.* Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS). Med Mal Infect 2009;39(2):108-15.

519. Horowitz RI, Freeman P. The use of Dapsone as a novel "Persister" drug in the treatment of chronic lyme disease / post treatment lyme disease syndrome. J Clin Exp Dermatol Res 2016;7(3).

520. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. JAMA 1993;269(14):1812-6.

521. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 2006;118(21-22):696-701.

522. Aucott JN, Seifter A, Rebman AW. Probable late lyme disease: a variant manifestation of untreated Borrelia burgdorferi infection. BMC Infect Dis 2012;12:173.

523. Weissenbacher S, Ring J, Hofmann H. Gabapentin for the symptomatic treatment of chronic neuropathic pain in patients with late-stage lyme borreliosis: a pilot study. Dermatology 2005;211(2):123-7.

524. D'Adamo CR, McMillin CR, Chen KW, Lucas EK, Berman BM. Supervised resistance exercise for patients with persistent symptoms of Lyme disease. Med Sci Sports Exerc 2015;47(11):2291-8.

525. Huang CY, Chen YW, Kao TH, Kao HK, Lee YC, Cheng JC*, et al.* Hyperbaric oxygen therapy as an effective adjunctive treatment for chronic Lyme disease. J Chin Med Assoc 2014;77(5):269-71.

526. Celik T, Celik U, Komur M, Tolunay O, Donmezer C, Yildizdas D. Treatment of Lyme neuroborreliosis with plasmapheresis. J Clin Apher 2016;31(5):476-8.

527. Lantos PM, Branda JA, Boggan JC, Chudgar SM, Wilson EA, Ruffin F*, et al.* Poor positive predictive value of Lyme disease serologic testing in an area of low disease incidence. Clin Infect Dis 2015;61(9):1374-80.

528. Schardt FW. Clinical effects of fluconazole in patients with neuroborreliosis. Eur J Med Res 2004;9(7):334-6.

529. Lyme disease. Recognising and treating erythema migrans. Prescrire International 2015;24(164):247-9.

530. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lalla F. Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(1):208-10.

531. Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. Medical Hypotheses 2015;84(1):78-80.

532. Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R. Death due to community-associated Clostridium difficile in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected lyme disease. Clin Infect Dis 2010;51(3):369-70.

533. Centers for Disease Control and Prevention, Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S*, et al.* Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of patients giiven a diagnosis of chronic Lyme disease - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66(23):607-9.

534. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. Clin Infect Dis 2000;31(4):1107-9.

535. De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, Van Biesen W. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of 'chronic Lyme disease'. Acta Clin Belg 2017;72(2):133-7.

536. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM*, et al.* Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. J Infect Dis 1995;171(2):356-61.

537. Santé publique France, Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, CClin Paris Nord, Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Résultats 2014. Saint-Maurice: SPF; 2014. http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France

538. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. Saint-Denis: ANSM; 2016. http://ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf

539. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques [En ligne] 2018. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/

540. Elkins LE, Pollina DA, Scheffer SR, Krupp LB. Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. Appl Neuropsychol 1999;6(1):19-26.

541. Kaplan RF, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC, Logigian EL, Meadows ME. Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. Appl Neuropsychol 1999;6(1):3-11.

542. Barr WB, Rastogi R, Ravdin L, Hilton E. Relations among indexes of memory disturbance and depression in patients with Lyme borreliosis. Appl Neuropsychol 1999;6(1):12-8.

543. Rebman AW, Crowder LA, Kirkpatrick A, Aucott JN. Characteristics of seroconversion and implications for diagnosis of post-treatment Lyme disease syndrome: acute and convalescent serology among a prospective cohort of early Lyme disease patients. Clinical rheumatology 2015;34(3):585-9.

544. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Kutane Lyme Borreliose. 2016.

545. Cottle LE, Mekonnen E, Beadsworth MBJ, Miller ARO, Beeching NJ. Lyme disease in a British referral clinic. QJM 2012;105(6):537-43.

546. Burdge DR, O'Hanlon DP. Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients. Clin Infect Dis 1993;16(4):558-60.

547. Guellec D, Narbonne V, Cornec D, Marhadour T, Varache S, Dougados M*, et al.* Diagnostic impact of routine Lyme serology in recent-onset arthritis: results from the ESPOIR cohort. RMD open 2016;2(1):e000120.

548. Maire R, Meylan P. Paralysie faciale: mise a jour pour le praticien. Rev Med Suisse 2011;7(311):1901-7.

549. Haute Autorité de Santé. Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598221/prise-en-charge-diagnostique-des-neuropathies-peripheriques-polyneuropathies-et-mononeuropathies-multiples

550. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Nau R, von Steinbuchel N, Eiffert H, Schmidt H. The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis--the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. Eur J Neurol 2011;18(4):547-55.

551. Stahl JP, Mailles A, Vaillant V, Floret D. Les encéphalites infectieuses aiguës : recommandations pour un diagnostic étiologique. Réanimation 2007;16:485-9.

552. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Société française de médecine et de

réanimation, Société nationale française de médecine interne, Société française de Neurologie, Société de réanimation de langue française, Institut de veille sanitaire, *et al.* Prise en charge des encéphalites en France métropolitaine. Une RPC de la Spilf et des ses partenaires [En ligne] 2015. http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-RPC-Encephalite.pdf

553. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. Am J Med 1990;88(6):577-81.

554. Roche Lanquetot MO, Ader F, Durand MC, Carlier R, Defferriere H, Dinh A, *et al.* Enquête étiologique standardisée sur une cohorte de 30 patients atteints de troubles neurologiques et cognitifs chroniques après piqure de tiques Med Mal Infect 2008;38(10):543-8.

555. Zenone T. Demarche diagnostique des fievres recurrentes prolongees chez l'adulte. Rev Med Interne 2015;36(7):457-66.

556. Carmoi T, Grateau G, Billhot M, Dumas G, Biale L, Perrot G, *et al.* Les fièvres prolongées: problématique chez l'adulte jeune. Rev Med Interne 2010;31(12):838-45.

557. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y, Grawey I, Christmann D, Aguillon S, *et al.* Babesiosis in immunocompetent patients, Europe. Emerg Infect Dis 2011;17(1):114-6.

558. Herwaldt BL, Caccio S, Gherlinzoni F, Aspock H, Slemenda SB, Piccaluga P, *et al.* Molecular characterization of a non-Babesia divergens organism causing zoonotic babesiosis in Europe. Emerg Infect Dis 2003;9(8):942-8.

559. Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, Krumbholz A, Sachse S, Lorenzen T, *et al.* First confirmed autochthonous case of human Babesia microti infection in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(8):595-601.

560. Foppa IM, Krause PJ, Spielman A, Goethert H, Gern L, Brand B, *et al.* Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of Babesia microti, eastern Switzerland. Emerg Infect Dis 2002;8(7):722-6.

561. Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H, Albert S, Epe C, Brade V, *et al.* Seroprevalence of Babesia infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. J Clin Microbiol 2002;40(7):2431-6.

562. Rojko T, Duh D, Avšič-Županc T, Strle F, Lotric-Furlan S. Seroprevalence of *Babesia divergens* infection among forestry workers in Slovenia. Int J Med Microbiol 2008;S1:347-50.

563. Lempereur L, Shiels B, Heyman P, Moreau E, Saegerman C, Losson B, *et al.* A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. Clin Microbiol Infect 2015;21(1):96.e1-7.

564. Meliani P, Khatibi S, Randazzo S, Gorenflot A, Marchou B. Babesioses humaines. Med Mal Infect 2006;36(10):499-504.

565. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. Ann Trop Med Parasitol 1998;92(4):489-501.

566. Usmani-Brown S, Halperin JJ, Krause PJ. Neurological manifestations of human babesiosis. Handb Clin Neurol 2013;114:199-203.

567. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, Treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A review. JAMA 2016;315(16):1767-77.

568. Agence régionale de Santé Grand Est, santé Publique France, Raguet S, Couturier E. Etude Alsa (ce) tique. 2014-2015. Surveillance des maladies transmises par les tiques. Bulletin n°2. Principaux résultats descriptifs. Saint-Maurice: Sainté Publique France; 2016. http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Etude-ALSA-CE-TIQUE-2014-2015.-Principaux-resultats-descriptifs

569. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Holmgren D, McKenna D, Schwartz I, Cox ME, *et al.* Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis coinfection: impact of case definition on coinfection rates and illness severity. Clinical Infect Dis 2013;56(1):93-9.

570. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:64-73.

571. Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic Bartonella quintana bacteremia in homeless patients. N Engl J Med 1999;340(3):184-9.

572. Eremeeva ME, Gerns HL, Lydy SL, Goo JS, Ryan ET, Mathew SS, *et al.* Bacteremia, fever, and splenomegaly caused by a newly recognized bartonella species. N Engl J Med 2007;356(23):2381-7.

573. Silaghi C, Pfeffer M, Kiefer D, Kiefer M, Obiegala A. Bartonella, rodents, fleas and ticks: a molecular field study on host-vector-pathogen associations in Saxony, Eastern Germany. Microb Ecol 2016;72(4):965-74.

574. Ereqat S, Nasereddin A, Vayssier-Taussat M, Abdelkader A, Al-Jawabreh A, Zaid T, *et al.* Molecular evidence of Bartonella species in ixodid ticks and domestic animals in Palestine. Front Microbiol 2016;7:1217.

575. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Femenia F, Raymond P, Croce O, La Scola B, *et al.* Identification of novel zoonotic activity of Bartonella spp., France. Emerg Infect Dis 2016;22(3):457-62.

576. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(9):611-7.

577. Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. Ann Intern Med 1998;128(5):354-62.

578. Ljostad U, Mygland A. The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. Eur J Neurol 2012;19(8):1128-35.

579. Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms misdiagnosed as "chronic lyme disease". JAMA Intern Med 2015;175(1):132-3.

580. Koebel C, Kern A, Edouard S, Anh Thu H, Celestin N, Hansmann Y*, et al.* Human granulocytic anaplasmosis in eastern France: clinical presentation and laboratory diagnosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72(3):214-8.

581. Welc-Faleciak R, Sinski E, Kowalec M, Zajkowska J, Pancewicz SA. Asymptomatic "candidatus N=neoehrlichia mikurensis" infections in immunocompetent humans. J Clin Microbiol 2014;52(8):3072-4.

582. Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S*, et al.* From Q fever to coxiella burnetii infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev 2017;30(1):115-90.

583. Velay A, Hansmann Y, Leparc-Goffart I, Martinot M, Sueur C, Wendling MJ*, et al.* Sero-epidemiological survey of tick-borne encephalitis (TBE) infections in France, 2013-2014. J Clin Vir 2015;70:S52.

584. Hansmann Y, Pierre Gut J, Remy V, Martinot M, Allard Witz M, Christmann D. Tick-borne encephalitis in eastern France. Scand J Infect Dis 2006;38(6-7):520-6.

585. Thorin C, Rigaud E, Capek I, Andre-Fontaine G, Oster B, Gastinger G*, et al.* Séroprevalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. Med Mal Infect 2008;38(10):533-42.

586. Zaharia M, Popescu CP, Florescu SA, Ceausu E, Raoult D, Parola P*, et al.* Rickettsia massiliae infection and SENLAT syndrome in Romania. Ticks Tick Borne Dis 2016;7(5):759-62.

587. Parola P, Rovery C, Rolain JM, Brouqui P, Davoust B, Raoult D. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne Rickettsioses. Emerg Infect Dis 2009;15(7):1105-8.

588. Mailles A, Vaillant V. Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.

589. Siret V, Barataud D, Prat M, Vaillant V, Ansart S, Le Coustumier A*, et al.* An outbreak of airborne tularaemia in France, August 2004. Euro Surveill 2006;11(2):58-60.

590. Gehringer H, Schacht E, Maylaender N, Zeman E, Kaysser P, Oehme R*, et al.* Presence of an emerging subclone of Francisella tularensis holarctica in Ixodes ricinus ticks from south-western Germany. Ticks and Tick-borne Diseases 2013;4(1-2):93-100.

591. Grossman ER. Tetracycline and staining of the teeth. JAMA 1986;255(18):2442-3.

592. Forti G, Benincori C. Doxycycline and the teeth. Lancet 1969;1(7598):782.

593. Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT, Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth. Pediatr Infect Dis J 1998;17(5):429-31.

594. Shetty AK. Tetracyclines in pediatrics revisited. Clin Pediatr (Phila) 2002;41(4):203-9.

595. Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. Clin Pediatr (Phila) 2007;46(2):121-6.

596. Gulati RK. Doxycycline in children?--the unanswered question. Pediatr Dermatol 2010;27(4):419.

597. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltran-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C*, et al.* No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. J Pediatr 2015;166(5):1246-51.

598. Long SS. Optimizing antimicrobial therapy in children. J Infect 2016;72 Suppl:S91-7.

599. Poyhonen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lahdesmaki T. Dental staining after doxycycline use in children. J Antimicrob Chemother 2017;72(10):2887-90.

600. Centers for Disease Control and Prevention. Tickborne diseases of the United States. A reference manual. Fort Collins: CDC; 2017. https://www.cdc.gov/lyme/resources/tickbornediseases.pdf

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

- Centre national de référence borrélioses*
- Collège de la médecine générale (CMG) *
- Conseil national professionnel de cardiologie (CNPC)*
- Conseil national professionnel de dermatologie (Conseil de coordination de la dermatologie)*
- Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique (CNPGO)
- Conseil national professionnel de neurologie (Fédération française de neurologie)*
- Conseil national professionnel d'ophtalmologie (Académie française de l'ophtalmologie)*
- Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)*
- Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP) *
- Conseil national professionnel de rhumatologie (Collège français des médecins rhumatologues)*
- Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT)*
- France Lyme*
- Lyme sans frontières*
- Le Relais de Lyme*
- Lympact*
- Société française d'études et de traitement de la douleur (SFETD)*
- Société française de microbiologie (SFM)*
- Société française de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)*
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI)*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

► Groupe de travail

Pr Jérôme Salomon, infectiologue, Garches - président du groupe de travail jusqu'au 8 janvier 2018 (avant la phase de lecture)

Pr Christian Rabaud, infectiologue, Nancy - membre du groupe de travail jusqu'au 8 janvier 2018 puis président du groupe de travail à partir du 8 janvier 2018 (pendant et après la phase de lecture)

Dr Kevin Bouiller, infectiologue, Besançon - chargé de projet

Dr Alice Raffetin, infectiologue, Paris - chargée de projet

Dr Aurélie Saunier, infectiologue, Périgueux - chargée de projet

Mme Estelle Lavie, Saint-Denis - chef de projet HAS

Dr Michel Laurence, Saint-Denis - chef de service HAS

Pr Bahram Bodaghi, ophtalmologiste, Paris

Pr Éric Caumes, infectiologue, Paris

Pr Philippe Chevalier, cardiologue, Lyon

Pr Catherine Chirouze, infectiologue, Besançon

Dr Thomas De Broucker, neurologue, Saint-Denis

Dr Carole Eldin, infectiologue, Marseille

Pr Bruno Fantin, médecin interniste, Clichy

Dr Hugues Gascan, immunologiste, Rennes

Dr Raouf Ghozzi, médecin interniste, Lannemezan

Dr Salime Goulamhoussen, pédiatre, Méru

Pr Yves Hansmann, infectiologue, Strasbourg

M. Pierre Hecker, représentant d'usagers, Saint-Mandé

Dr Véronique Hentgen, pédiatre, Le Chesnay

Pr Benoît Jaulhac, microbiologiste, Strasbourg

Dr Cédric Lenormand, dermatologue, Strasbourg

Dr Thierry Medynski, médecin généraliste, représentant d'usagers (Le Relais de Lyme et Lympact), Bagnères-de-Bigorre

Dr Christian Michel, médecin généraliste, Strasbourg

Mme Marie-Claude Perrin, représentante d'usagers (Lyme sans frontière), Saint-Nicolas-de-Port

Pr Christian Perronne, infectiologue, Garches

Dr Christine Pommier, psychiatre, Dijon

Dr Philippe Raymond, médecin généraliste, Saint-Péray

Mme Chantal Roure-Sobas, pharmacien biologiste, Lyon

Dr Christelle Sordet, rhumatologue, Strasbourg

Dr Franck Thollot, pédiatre, Essey-lès-Nancy

Dr Julie Toubiana, pédiatre, Paris

Pr Paul Trouillas, neurologue, Lyon

Dr Anne-Priscille Trouvin, rhumatologue, Paris

Dr Francis Vuillemet, neurologue, Colmar

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique. (phrase à supprimer si aucun expert n'est en désaccord)

Réponse des membres du groupe de travail attendue pour le 16 juillet 2018

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home.

► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) *
- Association des pédiatres ambulatoires (Afpa)
- Aviesan
- Caisse centrale de la MSA (CCMSA)
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)
- Collège de la masso-kinésithérapie (CMK)
- Collège de la médecine générale (CMG) *
- Conseil national professionnel de cardiologie (CNPC)
- Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique (CNPGO)
- Conseil national professionnel de médecine du travail (CNPMT)
- Conseil national professionnel de neurologie (Fédération Française de Neurologie) *
- Conseil national professionnel d'ophtalmologie (Académie Française de l'Ophtalmologie)
- Conseil national professionnel d'oto-rhino-laryngologie (CNP ORL)
- Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP) *
- Conseil national professionnel de rhumatologie (Collège Français des Médecins Rhumatologues) *
- Conseil national professionnel de santé publique (CNP-SP)
- Direction de la sécurité sociale (DSS)
- Direction générale de la santé (DGS)
- Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
- Enfance Lyme and Co *
- Établissement français du sang (EFS)
- Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT) *
- Fédération française de neurologie *
- Fédération française de psychiatrie (FFP)
- France Assos Santé
- Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP) *
- Lyme sans frontières *
- Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
- Ordre national des pharmaciens

- Santé publique France *
- Régime social des indépendants (RSI)
- Société française d'études et de traitement de la douleur (SFETD) *
- Société française de dermatologie (SFD)
- Société française d'immunologie (SFI)
- Société française de microbiologie (SFM) *
- Société française de mycologie médicale (SFMM) *
- Société française de Parasitologie
- Société française de pédiatrie (SFP) *
- Société française de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et disciplines associées (SFPEADA)
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI) *

(*) Cet organisme a répondu à la phase de lecture.

► Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Pr Michel Franck, docteur vétérinaire, Grézieu-la-Garenne

Pr Serge Perrot, rhumatologue et médecin de la douleur, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris

Dr. Richard I Horowitz, MD, ancien président élu de l'ILADS. Hyde Park, New York, États-Unis.

Dr Samuel M Shor, MD, président de l'ILADS à la date de l'audition. Reston, Virginie, États-Unis.

Dr Ronald Wilson, MD, président élu de l'ILADEF (*International Lyme and Associated Diseases Educational Foundation*) à la date de l'audition. Denton, Texas, États-Unis.

Remerciements

Dr Carole Eldin, infectiologue, Marseille, pour sa participation à l'analyse critique et la synthèse de la littérature.

Dr Caroline Migault, médecin généraliste et infectiologue, Reims, pour sa participation à l'analyse critique et la synthèse de la littérature.

Fiche descriptive

Titre	Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Cette recommandation de bonne pratique a pour objectif de faire le point sur : • les connaissances scientifiques actuelles concernant la borréliose de Lyme, notamment ses manifestations tardives à la fois objectives et subjectives, et les autres maladies potentiellement transmissibles par piqûres de tiques ; • la stratégie diagnostique à proposer au niveau national ; • les moyens nécessaires pour assurer une prise en charge thérapeutique globale optimale des patients atteints ou suspects d'être atteints d'une maladie vectorielle à tiques, afin de répondre à la souffrance des patients dont certains se sentent victimes de déni ou de rejet, et d'éviter l'errance diagnostique et thérapeutique et ses dérives potentielles.
Patients ou usagers concernés	Personnes ayant une borréliose de Lyme ou une autre maladie vectorielle à tiques ou présentant des signes cliniques évoquant un SPPT.
Professionnel(s) concerné(s)	Médecins généralistes, pédiatres, dermatologues, rhumatologues, neurologues, ophtalmologistes, infectiologues, médecins internistes, psychiatres, biologistes, microbiologistes, immunologistes, services de médecine scolaire, intervenants en centres antidouleur, pharmaciens, travailleurs sociaux, personnel éducatif, etc.
Demandeur	Ministre des Affaires sociales et de la Santé
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Mme Estelle Lavie, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS, Dr Michel Laurence, chef de service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS Secrétariat : Mme Jessica Layouni
Recherche documentaire	De janvier 2012 à avril 2017. Veille jusqu'en février 2018. (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2). Réalisée par Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès).
Auteurs de l'argumentaire scientifique	Dr Kevin Bouiller, infectiologue, Besançon - chargé de projet Dr Caroline Migault, médecin généraliste et infectiologue, Reims - chargée de projet Dr Alice Raffetin, infectiologue, Paris - chargée de projet Dr Aurélie Saunier, infectiologue, Périgeux - chargée de projet Dr Carole Eldin, infectiologue, Marseille, membre du groupe de travail Mme Estelle Lavie, Saint-Denis - chef de projet HAS
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr Jérôme Salomon, infectiologue, Garches, jusqu'au 8 janvier 2018, Pr Christian Rabaud, infectiologue, Nancy, à partir du 8 janvier 2018), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.

Titre	Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en juin 2018
Actualisation	En fonction de l'avancée des recherches scientifiques internationales, le groupe de travail propose une actualisation des recommandations au moins tous les 2 ans, ou lors de l'apparition de données significatives pouvant modifier la prise en charge des patients.
Documents d'accompagnement	Recommandations téléchargeables sur www.has-sante.fr

~

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-santé.fr

© Haute Autorité de santé Avril 2018 – N° ISBN 978-2-11-152336-4