



16^e CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives

TEXTE LONG

Mercredi 13 décembre 2006

Institut Pasteur - Centre d'Information Scientifique - 28 rue du Docteur Roux - 75015 Paris

**Organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
avec la participation du collège et des sociétés savantes suivants :**

CMIT (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales)

SFD (Société Française de Dermatologie)

SFM (Société Française de Microbiologie)

SFN (Société Française de Neurologie)

SFR (Société Française de Rhumatologie)

SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne)

Correspondance

Patrick Choutet : choutet@med.univ-tours.fr

et Daniel Christmann : daniel.christmann@chru-strasbourg.fr

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF)

Président : Jean-Paul Stahl

Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble - BP 217, 38043 Grenoble Cedex

Tél : 04 76 76 52 91 - Fax : 04 76 76 55 69

BUREAU DES CONSENSUS ET DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

Christian Chidiac (coordonnateur), Jean-Pierre Bru, Patrick Choutet,

Jean-Marie Decazes, Luc Dubreuil, Catherine Lepout, Bruno Lina, Christian Perronne,

Denis Pouchain, Béatrice Quinet, Pierre Weinbreck

COMITÉ D'ORGANISATION

Président : Daniel Christmann

Maladies infectieuses et tropicales. Hôpitaux Universitaires - Hôpital Civil

BP 426 - 67091 Strasbourg

Tél : 03 88 11 65 86 - Fax : 03 88 11 64 64 - E-mail : Daniel.Christmann@chru-strasbourg.fr

MEMBRES DU COMITÉ D'ORGANISATION

Olivier Chosidow	Hôpital Tenon, Paris	Dermatologie
Pierre Clavelou	CHU de Clermont-Ferrand	Neurologie
Benoît Jaulhac	Faculté de médecine - Université Pasteur, Strasbourg	Bactériologie
Jean-Louis Kuntz	Hôpital Hautepierre, Strasbourg	Rhumatologie

JURY

Président : Patrick Choutet

Service des maladies infectieuses et médecine interne. CHU Bretonneau

2 bis boulevard Tonnellé - 37044 Tours Cedex

Tél : 02 47 47 37 14 - Fax : 02 47 47 37 31 - E-mail : choutet@med.univ-tours.fr

MEMBRES DU JURY

Philippe Bernard	Hôpital Robert Debré, Reims	Dermatologie
Philippe Couratier	CHU de Limoges	Neurologie
Robin Dhôte	Hôpital Avicenne, Bobigny	Médecine interne
Camille Francès	Hôpital Tenon, Paris	Dermatologie et allergologie
Jacques Jourdan	Groupe Hospitalo-Universitaire Caremeau, Nîmes	Médecine interne
Michel Kopp	Illkirch	Médecine générale
Jacques Malaval	Pleaux	Médecine générale
Béatrice Quinet	Hôpital d'enfants Armand-Trousseau, Paris	Pédiatrie
Jean Sibilis	Hôpital Hautepierre, Strasbourg	Rhumatologie
Christine Tranchant	Hôpitaux Universitaires, Strasbourg	Neurologie
Pierre Zachary	Altkirch	Biologie

EXPERTS

Marc-Victor Assous	Hadassah Medical School, Jérusalem - Israël	Microbiologie
Bahram Bodaghi	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris	Ophthalmologie
Nathalie Boulanger	Faculté de Pharmacie, Illkirch	Pharmacie
Éric Caumes	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris	Maladies infectieuses et tropicales
Daniel Christmann	CHU de Strasbourg - Hôpital Civil	Maladies infectieuses et tropicales
Alain Créange	Hôpital Henri Mondor, Créteil	Neurologie
Sylvie de Martino	Institut de Bactériologie, Strasbourg	Bactériologie
Brigitte Degeilh	Faculté de Médecine, Rennes	Parasitologie et zoologie appliquée
Yves Hansmann	Hôpitaux Universitaires - Hôpital Civil	Maladies infectieuses et tropicales
Dominique Lamaison	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital G. Montpied	Cardiologie
Dan Lipsker	CHU de Strasbourg - Hôpital Civil	Dermatologie
Philippe Moguelet	Hôpital Tenon, Paris	Anatomie pathologie
Thomas Papo	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Médecine interne
Olivier Patey	CHI, Villeneuve-Saint-Georges	Maladies infectieuses et tropicales
Jacques Pourel	Hôpital d'adultes de Brabois, Vandœuvre-les-Nancy	Rhumatologie
Xavier Puéchal	Centre Hospitalier Le Mans	Rhumatologie

EXPERTS BIBLIOGRAPHIQUES

Édouard Begon	CH René Dubos - Hôpital de Pontoise, Cergy-Pontoise	Dermatologie
Frédéric Blanc	Hôpital Civil, Strasbourg	Neurologie
Thierry Boyé	Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, Metz Armées	Dermatologie
Nathalie Guy	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital G. Montpied	Neurologie
Martin Martinot	Hôpital Pasteur, Colmar	Médecine interne
Mahsa Mohseni Zadeh	Hôpital Civil, Strasbourg	Maladies infectieuses et tropicales
Véronique Rémy	Hôpital Civil, Strasbourg	Maladies infectieuses et tropicales

L'organisation de cette conférence est rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires suivants que la SPILF tient à remercier : Abbott, Bayer Pharma, Bristol Myers-Squibb, Chiron France, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, sanofi aventis, sanofi pasteur MSD, Wyeth Pharmaceuticals France.

SECRETARIAT

VIVACTIS PLUS • 17 rue Jean Daudin • 75015 Paris
Tél : 01 43 37 68 00 • Fax : 01 43 37 65 03 • contact@vivactisplus.com

Introduction

La borréliose de Lyme est une zoonose transmise par la piqûre d'une tique du genre *Ixodes* due à une bactérie du genre *Borrelia*.

Infection émergente en France, elle fait partie, pour l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), des zoonoses non alimentaires prioritaires, notamment du fait - de sa fréquence (5 000 à 10 000 personnes sont infectées chaque année en France : incidence estimée du fait de l'absence de système national de notification [1]), - de son risque potentiel de séquelles handicapantes, - d'un traitement précoce efficace, permettant d'éviter la survenue de formes évoluées ou de complications, - et des possibilités de prévention.

Très médiatisée (plus de 9 millions de références sur le moteur de recherche Internet Google le 13 décembre 2006), elle expose les professionnels de santé et le grand public à des conduites irrationnelles : symptomatologies rapportées à tort à une borréliose évolutive, difficultés d'indications et d'interprétation des sérologies, répétition de traitements inefficaces et inutiles.

Une conférence de consensus sur les démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives de la borréliose de Lyme s'imposait donc pour définir les particularités françaises de cette borréliose de diagnostic parfois difficile et de traitements peu ou insuffisamment évalués.

Le terme de borréliose de Lyme a été choisi pour la distinguer de la maladie de Lyme aux Etats-Unis qui est transmise par les tiques *Ixodes scapularis* et *I. pacificus* et due uniquement à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* [2]. En France, la borréliose de Lyme est transmise par *Ixodes ricinus* et due à plusieurs espèces du genre *Borrelia*, essentiellement *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi ss.* Ces particularités peuvent rendre compte de l'expression clinique différente avec notamment une fréquence plus importante des formes neurologiques.

Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments comprenant le risque d'exposition (notion de piqûre de tique, taux d'infestation des tiques dans la région, saison), la symptomatologie clinique et la biologie. S'agissant d'une maladie systémique, la démarche diagnostique clinique doit être méthodique, exhaustive, à la recherche de toutes les atteintes objectives possibles rapportées dans la borréliose

de Lyme. Ce diagnostic peut être difficile et nécessite alors une confrontation clinique multidisciplinaire avec le microbiologiste.

La prévention repose sur l'information et l'éducation des professionnels de santé, des sujets exposés et du grand public : réduire le risque de piqûres de tique, surveiller cliniquement après une exposition.

Plusieurs classifications ont été proposées pour rendre compte des manifestations cliniques et de l'évolution de cette infection [2,3]. Pour tenir compte de la physiopathologie, nous avons retenu une classification en trois stades :

- stade primaire (*early localised Lyme borreliosis*) : infection focale, cutanée avec un stade primo-secondaire de diffusion systémique de la *Borrelia* ;
- stade secondaire (*early disseminated Lyme borreliosis*) : infection tissulaire focalisée (unique ou multiple) ;
- stade tertiaire (*late Lyme borreliosis*) : manifestation(s) focalisée(s) (rôles de la bactérie et de phénomènes inflammatoires et/ou dysimmunitaires).

Si les recommandations du jury de la conférence de consensus sont rédigées pour l'ensemble du territoire français métropolitain et tiennent compte du caractère hétérogène du risque selon les régions, de la mobilité géographique de la population, elles doivent être toujours adaptées aux situations particulières selon l'importance locale de l'endémie.

D'autres agents infectieux bactériens, parasitaires, viraux, peuvent être transmis à la suite d'une piqûre de tique mais ne seront pas discutés dans ce document [2,4].

Références bibliographiques

1. BEH 27-28 (4 juillet 2006). Les zoonoses en France. pp 196-209
2. Wormser GP, Dattwyler RJ, Dennis DT, 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;43:1089-1134.
3. EUCALB. www.oeghmp.at/eucalb/
4. Doudier D, Parola P. Les complications des piqûres de tiques. Lettre de l'Infectiologue 2006;21:162-72.

Épidémiologie – Généralités

La borréliose de Lyme (BL) est la plus fréquente des maladies transmises (zoonoses) par des vecteurs dans l'hémisphère Nord.

L'agent pathogène du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb sl*) est transmis par une tique «dure» appartenant au complexe *Ixodes ricinus* dont il existe différentes espèces en fonction de zones géographiques.

Pour être infecté, l'homme, qui est un hôte accidentel, doit être en contact avec la tique. Le risque de transmission de *Bb sl* de la tique à l'homme dépend de l'abondance et du taux d'infestation des tiques, de l'activité saisonnière de la tique, du temps de contact avec la tique et probablement de facteurs propres à l'individu.

I. L'épidémiologie de la borréliose de Lyme

Aux USA, une surveillance épidémiologique depuis 1982 estime l'incidence annuelle en 2002 à 8,2/100 000 habitants avec des variations géographiques allant de 0 à plus de 100 cas/100 000 habitants. L'incidence semble croissante depuis 10 ans mais probablement en raison d'une plus grande sensibilisation du public et des professionnels de santé [1]. En Europe, les études sont essentiellement séro-épidémiologiques. Il existe d'importantes variations géographiques avec globalement un gradient Est-Ouest : la plus forte incidence est observée en Europe centrale avec une estimation de plus de 100 cas/100 000 habitants/an en Autriche et en Slovénie [2]. En France, une première étude épidémiologique prospective a été menée en 1999-2000 en collaboration avec 875 médecins généralistes. L'incidence de la BL, définie par les critères de l'EUCALB (European Union Concerted Active On Risk Assessment in Lyme Borreliosis), a été estimée en moyenne à 9,4 cas/100 000 habitants avec d'importantes variations géographiques, les incidences étant plus élevées en Alsace et dans le Limousin [3]. Une étude épidémiologique clinique et sérologique a été menée plus récemment en Alsace, confirmant la forte incidence de la BL estimée à 180 cas/100 000 habitants [4].

II. Le vecteur : les tiques du genre *Ixodes* (Photo et Figure 1)

La tique est *Ixodes ricinus* en Europe alors que les vecteurs sont *Ixodes scapularis* (côte Est des USA), *I. pacificus* (côte Ouest des USA) et *persulcatus* en Europe de l'Est et en Asie. Ces tiques fréquentent les zones humides, surtout les forêts de feuillus. Le cycle de ce vecteur comporte 3 stades : larve, nymphe et adulte. Le passage d'un stade à l'autre nécessite chaque fois un repas sanguin sur un animal potentiellement infecté qui sert de réservoir à *Bb s/l*. Ainsi, en France, les réservoirs sont surtout de petits rongeurs pour les larves et les nymphes, et de plus gros mammifères (cervidés) pour les tiques adultes. Les oiseaux peuvent aussi servir de réservoir et ont la capacité de transporter les tiques sur de grandes distances.

L'homme est un hôte accidentel, qui peut-être infecté par l'un des trois stades de la tique mais le plus souvent c'est une nymphe qui est en cause en raison de sa densité dans les zones d'endémie (jusqu'à 500 nymphes/100 m²). La tique «repère» sa cible, parfois l'homme, en la guettant, postée sur des herbes hautes. Elle est sensible aux mouvements de l'air, aux variations de température induites par les mammifères et à des stimuli comme le CO₂.

Le taux d'infestation des tiques par *Bb* dépend des zones géographiques avec en moyenne 18,6 % des adultes et 10,1 % des nymphes infectées [5]. Des études françaises ont montré des taux d'infestation allant de 5 % à plus de 20 % en Alsace. Ces taux peuvent varier dans une même région d'une vallée à l'autre et peuvent aussi se modifier dans le temps [6].

Ces tiques, qui vivent en moyenne 3 ans, existent dans toute la France métropolitaine à l'exception des zones littorales méditerranéennes et des zones en altitude, au-dessus de 1 500 mètres. Elles ont une activité saisonnière maximale au printemps et au début de l'automne, mais cette activité peut être unimodale dans l'Ouest de la France.

La transmission à l'homme de *Bb s/l* se fait lors de la piqûre avec un passage des bactéries de l'intestin de la tique vers sa glande salivaire pendant le repas sanguin. Cette transmission par la salive des tiques dépend du taux d'infestation par *Bb s/l* et du temps de contact. Le risque existe dès la première heure, puis il est proportionnel au temps de contact, maximal entre la 48^e et la 72^e heure. Le risque de transmission en zone d'endémie varie de 1 à 4 % en Europe et aux USA.



Photo : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve)
Collection Philippe Parola

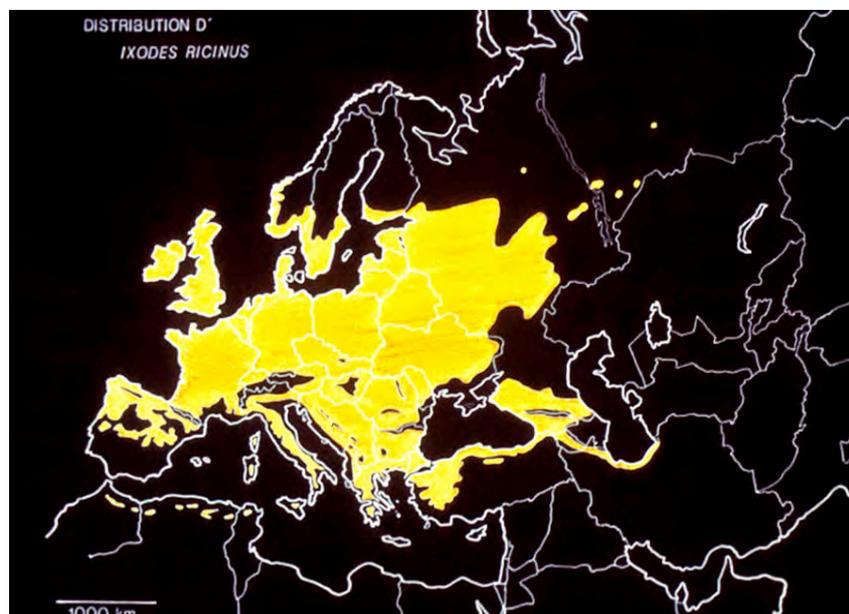


Figure 1 : Distribution géographique d'*Ixodes ricinus*,
tique vecteur de la borréliose de Lyme en Europe

III. L'agent pathogène : *Borrelia burgdorferi* (Fig. 2)

Borrelia burgdorferi sensu lato appartient à l'ordre des Spirochetales et au genre *Borrelia*. Le genre *Borrelia* regroupe une vingtaine d'espèces pathogènes pour l'animal et/ou l'homme transmises par des vecteurs hématophages (tiques). Les contaminations par d'autres vecteurs (araignées, insectes) sont anecdotiques et difficiles à prouver. Le complexe *Bb sensu lato* comprend 12 espèces dont 6 sont considérées comme pathogènes pour l'homme : *Bb sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*.

En Amérique du Nord, la seule espèce pathogène est *Bb sensu stricto* transmis par *Ixodes scapularis* (syn : *dammini*) et *I. pacificus*.

En Europe, les 3 espèces pathogènes sont *B. garinii*, *B. afzelii*, et *Bb sensu stricto* qui est de moins en moins fréquente en allant de l'Ouest vers l'Est. Le rôle pathogène des 3 autres espèces (*B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*) est moins bien identifié mais ces 3 espèces ont été isolées à partir d'échantillons humains. Ces différentes espèces sont essentiellement transmises par *Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatis* en Europe de l'Est.

D'autres espèces non pathogènes ont été décrites au Japon (*B. japonica*, *B. janukii*, *B. turdae*), en Chine (*B. sinica*) ou aux USA (*B. andersonii*).

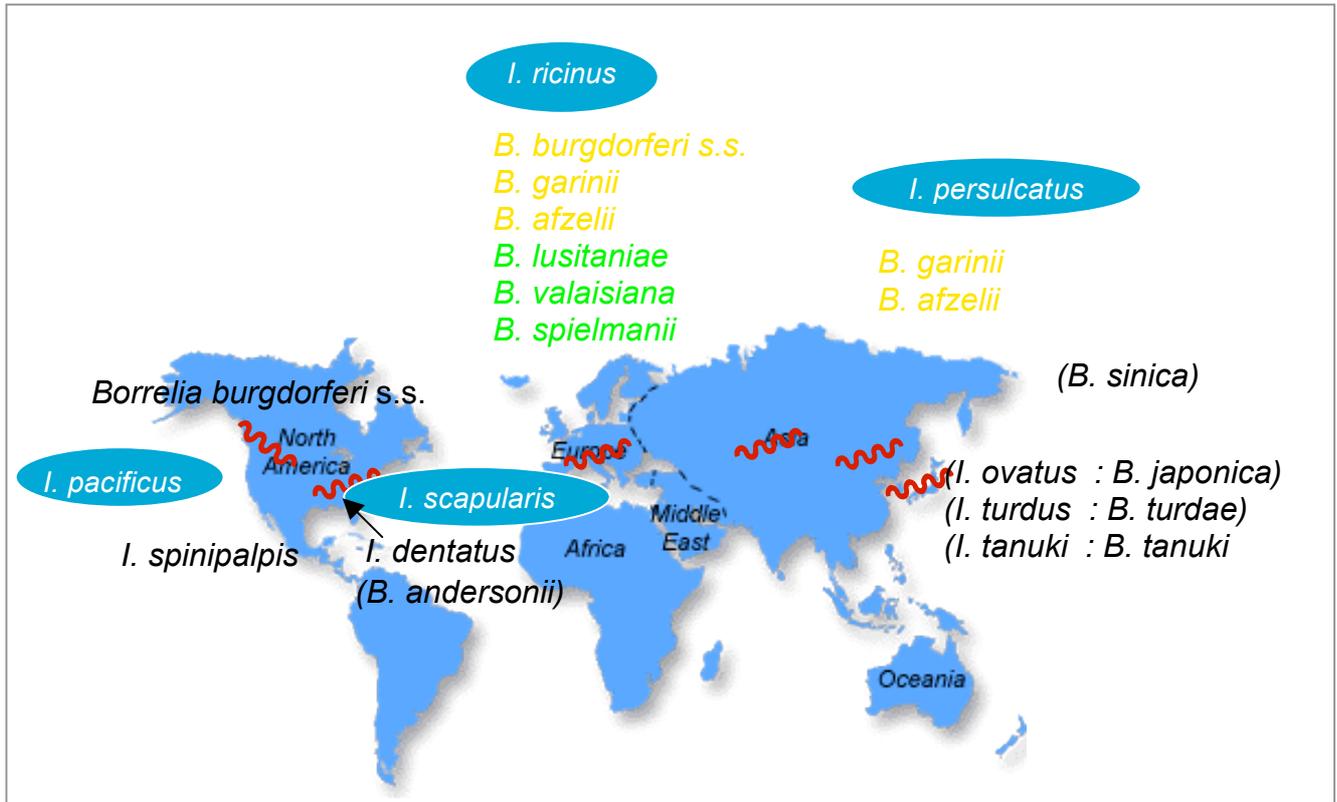


Figure 2 : Répartition des différentes espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans le monde

Références bibliographiques

1. Centers for Diseases Control and Prevention; Lyme Disease; <http://www.cdc.gov/>
2. World health organisation. The vector borne human infections of Europe-their distribution and burden on public health. 2004. http://www.euro.who.int/malaria/publications/20020611_4
3. Letrilliat L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect.* 2005;133:935-42.
4. BEH 27-28 (4 juillet 2006). Les zoonoses en France. pp 202-3.
5. Rauter C, Hartung T. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:7203-16.
6. Gilot B, Doche B, Degeilh B, Guiguen C, Pichot J. Bases acarologiques pour l'étude épidémiologique de la borréliose de Lyme : les populations d'*Ixodes ricinus* Linné, 1758 du sud-ouest français. *Acarologia.* 1995;36:117-32.

Question 1

Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme ?

Le diagnostic de borréliose de Lyme est évoqué sur la notion d'une exposition possible aux piqûres de tiques dans une région infestée associée à des manifestations cliniques. Ces dernières varient en fonction de l'histoire naturelle de la maladie. Elles ont une valeur diagnostique très diverse.

I. Manifestations caractéristiques

1. Phase primaire

L'érythème migrant (EM) est la manifestation la plus fréquente (40 à 77 %) et la plus évocatrice [1,2]. Il apparaît dans un délai variant de quelques jours à plusieurs semaines (moyenne : 7-14 jours ; extrêmes 1-180 jours) au site de la piqûre de tique. Un délai inférieur à 24 heures est en faveur d'une réaction non spécifique à la piqûre, généralement plus précoce. La topographie de la lésion varie en fonction du site de la piqûre : membres et zones de striction des vêtements chez l'adulte, oreilles, visage et cou chez l'enfant. L'aspect clinique initial est une macule érythémateuse à croissance annulaire et centrifuge. Cette croissance périphérique de quelques mm par jour est caractéristique en Europe. Après plusieurs jours, voire semaines d'évolution, elle réalise une plaque ovale de grande taille (> 5 cm) dont le centre a tendance à s'éclaircir avec une bordure plus foncée, parfois infiltrée. Spontanément, la lésion s'étale progressivement sur plusieurs semaines pouvant atteindre plus de 30 cm de diamètre puis disparaît en quelques mois avec une pigmentation résiduelle inconstante.

En fait, de nombreuses variantes cliniques sont observées en fonction de la configuration de la lésion (triangulaire dans les plis, linéaire sur le cuir chevelu ou un membre...), du caractère homogène ou non homogène (anneaux, cocarde...), du centre (invisible, bleu, induré, vésiculeux, bulleux, ulcéré, nécrotique...), de la taille

(éléments restant de petite taille), de l'aspect parfois finement squameux ou purpurique et du nombre de lésions.

Les formes multiples sont rares en Europe (3 à 4 % des cas) [2,3]. Elles traduisent une dissémination hématogène de l'infection (phase primo-secondaire).

Les lésions cutanées secondaires apparaissent en général à distance de la lésion initiale, de plus petite taille, annulaires avec une extension centrifuge moins nette. D'autres manifestations telles que des arthromyalgies fugaces et migratrices ou des céphalées ont la même signification de dissémination hématogène. Elles sont à différencier des manifestations articulaires et neurologiques de la phase secondaire. Des arthralgies seraient présentes dans 11 à 13 % des cas et des myalgies dans 9 à 12 % [1,4].

2. Phase secondaire

Elle n'apparaît qu'en l'absence de traitement antibiotique de la phase primaire ou lorsque celle-ci est passée inaperçue.

Différentes manifestations cliniques peuvent la révéler. Les formes neurologiques et rhumatologiques sont les plus fréquentes, les atteintes dermatologiques, cardiaques ou ophtalmologiques plus rares. La présence de l'une de ces manifestations implique la recherche systématique et exhaustive des symptômes et signes cliniques pouvant correspondre aux autres localisations.

La notion d'un antécédent de piqûre de tique ou d'érythème migrant, importante pour le diagnostic, est rarement retrouvée à l'interrogatoire.

2.1 Manifestations neurologiques (neuroborrélioses précoces)

En Europe, elles sont rapportées chez environ 15 % des patients atteints de borréliose de Lyme [2].

Les méningoradiculites représentent 67 à 85 % des neuroborrélioses en Europe [5,6]. Elles apparaissent entre 5 jours et 3 mois après la piqûre. Elles se manifestent par des douleurs de topographie radiculaire, sévères, volontiers résistantes aux antalgiques. La douleur survient dans la majorité des cas dans le territoire correspondant au dermatome piqué, mais peut survenir à distance. La présence d'un déficit sensitif ou moteur ou d'une abolition des reflexes ostéotendineux dans le

territoire douloureux est inconstante. Il existe une méningite qui doit être objectivée par l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) montrant une réaction cellulaire le plus souvent lymphocytaire, accompagnée d'une hyperprotéinorachie modérée sans hypoglycorachie. Cette méningite est rarement clinique : des céphalées et une fébricule sont signalées dans moins d'un quart des cas [6,7,8].

Les localisations crâniennes de la méningoradiculite sont fréquentes (50% des cas selon Oschmann [5]). Une paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale est l'atteinte crânienne la plus fréquente (90 % des atteintes des nerfs crâniens dans une série danoise portant sur 187 patients [6]). De plus, chez l'enfant, la neuroborréliose serait la cause d'au moins 50 % des paralysies faciales [9]. Mais une paralysie oculomotrice à l'origine d'une diplopie, une névrite optique rétrobulbaire, une surdité brusque ou un syndrome vestibulaire, voire une atteinte du nerf trijumeau doivent faire évoquer cette étiologie, notamment en zone d'endémie. Seule la mise en évidence d'une réaction méningée lymphocytaire confirme la méningoradiculite. Cependant, devant une paralysie faciale périphérique unilatérale isolée, *chez l'enfant ou chez l'adulte*, la présence d'une sérologie sanguine positive peut être considérée comme un argument suffisant au diagnostic et à la mise en route du traitement (accord professionnel). *Bien qu'exceptionnelles, des atteintes radiculaires isolées ou une atteinte d'un nerf crânien, sans réaction lymphocytaire associée à l'étude du LCR, ont été décrites [10].*

Une méningite isolée est plus rare (4 à 5 % des neuroborrélioses), se manifestant par des céphalées persistantes, mais peu sévères, et s'accompagnant rarement d'une fébricule [5,6].

Les **myélites aiguës**, rapportées dans moins de 5 % des neuroborrélioses [5,6], se manifestent par une paraparésie, des troubles sensitifs le plus souvent proprioceptifs ou des troubles urinaires. Un tableau d'**encéphalite** est à ce stade plus rare, mais peut se révéler par des céphalées, des troubles confusionnels ou cognitifs, voire des signes neurologiques focaux ou des crises épileptiques. La présence à l'IRM d'hypersignaux médullaires ou de la substance blanche cérébrale en séquences T2 est inconstante, mais il existe le plus souvent une méningite biologique associée.

Quel que soit le tableau neurologique, à la phase secondaire, la recherche d'une méningite lymphocytaire associée est un élément essentiel du diagnostic.

2.2 Manifestations rhumatologiques

«L'arthrite de Lyme» est la forme majeure des manifestations articulaires de la borréliose de Lyme [11]. Elle est moins fréquente en Europe qu'aux États-Unis, où la survenue d'arthrites s'observe dans plus de la moitié des cas non traités, de deux semaines à deux ans après le début de l'infection [12]. Dans une série prospective alsacienne portant sur 132 cas de borrélioses de Lyme, les arthrites étaient présentes dans 14 % des cas [1,13].

L'arthrite est habituellement isolée, sans autre manifestation en rapport avec l'infection borrelienne. Il s'agit habituellement d'une monarthrite d'apparition brusque, évoluant par poussées brèves, de quelques jours à quelques semaines, entrecoupées de rémissions parfois incomplètes. Les grosses articulations sont principalement touchées : genoux, épaules, chevilles, coudes, avec une atteinte prépondérante du genou [14,15], souvent marquée par un épanchement important mais peu douloureux. Il peut s'agir d'une oligoarthrite habituellement asymétrique, plutôt des membres inférieurs, avec atteinte parfois migratrice, touchant presque toujours le genou.

2.3 Manifestations dermatologiques

Le lymphocytome borrelieen (anciennement lymphocytome cutané bénin) est une manifestation rare (0,32 à 2,8 %) mais caractéristique de la phase secondaire de borréliose [1,2,16]. Il apparaît en moyenne 1 à 2 mois après la piqûre de tique (extrêmes : 2 jours à 6 mois) [17]. Il est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (7 % *versus* 2 % [2]) avec une topographie préférentielle en fonction de l'âge : lobule de l'oreille chez l'enfant et aréole mammaire chez l'adulte. Tronc, visage, hélix et scrotum sont également des sites fréquemment atteints. La localisation est souvent proche de l'érythème migrant [17]. Il s'agit d'une plaque infiltrée ou d'un nodule indolore de 1 à 5 cm de diamètre, de couleur variable allant du rose-rouge au bleu-brun. Il peut passer inaperçu s'il est strictement localisé sous l'aréole mammaire. Une adénopathie satellite est souvent présente. La confirmation histologique est nécessaire, montrant un infiltrat nodulaire dermique, avec souvent follicules lymphocytaires bien délimités et centres germinatifs [17]. L'infiltrat lymphocytaire est

majoritairement de type B pouvant simuler un lymphome. L'évolution spontanée peut se faire, d'un seul tenant ou par poussées, vers la régression après plusieurs mois ou années.

2.4 Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques sont rares. Lorsqu'elles existent, elles surviennent en général 4 à 8 semaines (21 jours en moyenne) après le début de l'érythème migrant [18,19]. Elles sont rarement symptomatiques (syncopes, malaises, dyspnée d'effort) et se résument le plus souvent à une myocardite *a minima*, entraînant des troubles de conduction, fluctuants et intermittents, habituellement bénins et spontanément régressifs.

Il ne semble pas nécessaire de dépister systématiquement ces troubles en l'absence de signes cliniques d'appel.

2.5 Manifestations ophtalmologiques

Ces manifestations, incomplètement identifiées, sont rapportées dans environ 1 % des formes secondaires.

Toutes les structures oculaires peuvent être touchées. Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques : douleur oculaire, baisse de l'acuité visuelle, photophobie, diplopie, troubles de l'accommodation... L'atteinte peut être uni- ou bilatérale.

Le diagnostic doit être confirmé en milieu spécialisé.

3. Phase tertiaire

3.1 Manifestations neurologiques (neuroborréliose tardive)

Les complications neurologiques de la phase tertiaire représentent moins de 10 % de l'ensemble des neuroborrélioses. Elles se manifestent dans un délai de plus de 6 mois après la piqûre.

Les **encéphalomyélites chroniques** (4 à 6 % des neuroborrélioses européennes [5,6]) réalisent des tableaux cliniques polymorphes et peuvent associer une atteinte médullaire (paraparésie, ataxie proprioceptive, troubles urinaires), des signes

encéphalitiques (déficit pyramidal, syndrome cérébelleux, troubles cognitifs dominés par une atteinte mnésique), voire une atteinte des nerfs crâniens. Les anomalies IRM sont inconstantes et aspécifiques : il s'agit d'hypersignaux T2 médullaires ou de la substance blanche hémisphérique. L'étude du LCR montre dans tous les cas une hyperprotéinorachie souvent élevée (3,5 g/l en moyenne) et une réaction cellulaire lymphocytaire [5].

Des **polyneuropathies sensitives axonales** sont décrites dans 2 % des neuroborrélioses européennes [5,6]. Elles se manifestent par des douleurs ou des dysesthésies à prédominance distale, une diminution de la pallesthésie, une hypoesthésie thermo-algique et une abolition inconstante des réflexes ostéotendineux. La présence d'une méningite lymphocytaire associée est rare [20]. Ces polyneuropathies sont souvent décrites en association avec des manifestations dermatologiques (acrodermatite chronique atrophiante) [21].

3.2 Manifestations dermatologiques

L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) est retrouvée essentiellement en Europe chez l'adulte, dans 0,3 à 5 % des séries [16,22]. Les femmes sont plus souvent atteintes. La survenue chez l'enfant est exceptionnelle. L'acrodermatite débute insidieusement, plusieurs mois ou années après l'infection, par une phase inflammatoire, caractérisée par un érythème bleu violacé, plus ou moins infiltré et œdémateux, prédominant aux extrémités et en regard des surfaces articulaires [23]. Les localisations sont souvent multiples, unilatérales ou asymétriques, touchant les talons, le dos du pied ou de la main, les genoux, les cuisses et les fesses. À cette phase inflammatoire succède l'atrophie cutanée caractéristique et définitive, responsable du nom de cette dermatose. Dans certaines zones, la peau prend un aspect fin et plissé, luisant, en «papier cigarette», laissant voir par transparence le réseau veineux sous-jacent. La coexistence de zones inflammatoires en périphérie et de lésions déjà atrophiques est évocatrice du diagnostic. D'autres lésions cutanées peuvent être associées : hypo- ou hyperpigmentation, lésions finement squameuses, nodules fibrotiques au voisinage des coudes, cordons linéaires scléreux sur les surfaces osseuses des membres, macules anétodermiques... Les lésions peuvent être accompagnées d'un prurit ou de dysesthésies ainsi que d'une adénopathie

homolatérale. Le diagnostic est étayé par les résultats histologiques d'une biopsie, faite de préférence sur une zone inflammatoire, montrant l'association d'un infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire et périannexiel, continu ou discontinu, riche en plasmocytes, et d'une hyperplasie vasculaire [24]. Une bande fibreuse est souvent notée entre l'épiderme et l'infiltrat inflammatoire. Les lymphocytes de l'infiltrat sont majoritairement de type T. À un stade plus évolué, l'épiderme est atrophique, le derme aminci avec un œdème interstitiel et un infiltrat lympho-histiocytaire peu dense, riche en plasmocytes. Le diagnostic est surtout difficile à la phase inflammatoire du fait de la possible ressemblance avec une pathologie vasculaire, essentiellement acrocyanose, insuffisance veineuse ou thrombophlébite. Certains aspects cliniques fibreux ou atrophiques peuvent orienter à tort vers des morpheés ou un lichen scléreux.

3.3 Manifestations rhumatologiques

Elles regroupent les manifestations déjà décrites à la phase secondaire, de survenue tardive, et des formes chroniques correspondant à l'évolution des arthrites non traitées et aux arthrites résistantes à une antibiothérapie adaptée.

Les formes chroniques sont estimées à moins de 10 % des formes articulaires aux États-Unis [12]. Leur incidence en France et en Europe est inconnue, mais semble très faible au regard de la rareté des cas rapportés [25,26].

La survenue de myosites paraît rare. Les cas analysés dans la littérature font valoir les mêmes caractéristiques générales : polymorphisme clinique, atteinte souvent localisée avec association fréquente à d'autres manifestations de la maladie (atteinte neurologique, arthrite, acrodermatite chronique atrophique). Une série de 8 cas, dont 7 d'origine européenne, montrait un patient souffrant de myalgies généralisées, un autre ayant une atrophie musculaire d'une jambe, trois autres patients ayant des douleurs musculaires localisées et enfin, deux cas ayant un œdème d'une cuisse [27].

II. Manifestations possibles

De nombreux tableaux ont été associés dans la littérature à la borréliose de Lyme, mais le caractère ponctuel des observations décrites et/ou l'absence de confirmation biologique, l'amélioration uniquement partielle de la symptomatologie sous traitement, ne permettent pas d'exclure une association fortuite. Néanmoins, en l'absence d'autres étiologies, le diagnostic de borréliose mérite d'être évoqué dans certaines situations cliniques.

1. Manifestations neurologiques et psychiatriques

De rares observations d'atteintes du système nerveux périphérique ou central ont été rapportées : maladies du motoneurone [28,29], polyneuropathies démyélinisantes [30], mononeuropathie multiple [31], accidents vasculaires cérébraux ischémiques [32] ou hémorragiques [33].

Les manifestations psychiatriques sont exceptionnelles mais ont été observées en association avec d'autres signes de la maladie [34]. De même, un lien épidémiologique a été mis en évidence chez les sujets suivis en psychiatrie en zone de forte endémie [35]. Cependant, la détection systématique de la borréliose de Lyme chez les patients présentant des manifestations psychiatriques n'est pas justifiée [36].

2. Manifestations rhumatologiques

De nombreuses manifestations articulaires atypiques ont été rapportées (polyarthrites, enthésopathies axiales et/ou périphériques), mais avec uniquement des données sérologiques pour soutenir le diagnostic.

Les publications ayant retrouvé *Borrelia burgdorferi* ou son ADN dans les articulations ou tendons de patients présentant un tableau articulaire atypique sont rares [37]. Il est donc raisonnable de rediscuter le diagnostic de borréliose de Lyme devant une forme articulaire atypique, surtout résistante au traitement.

Des myalgies chroniques ont également été décrites, associées à la présence d'ADN (PCR) dans le muscle, sans que leur mécanisme ait été clairement précisé [38].

3. Manifestations dermatologiques

La responsabilité des *Borrelia* a été évoquée à l'origine des morphées et des lichens scléreux. En fait, les études séro-épidémiologiques sont contestables ; celles recherchant l'ADN borrélien dans les lésions restent contradictoires avec des résultats dans l'ensemble négatifs en Europe [39]. La ressemblance clinique entre certains aspects cliniques de l'acrodermatite avec des morphées ou un lichen scléreux augmente la confusion.

III. Syndrome post-Lyme

Le syndrome «post-Lyme», appelé par excès «Maladie chronique de Lyme», correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au décours d'une infection à *Bb* documentée sur le plan biologique et correctement traitée. Plusieurs arguments conduisent actuellement à ne pas retenir la responsabilité d'une infection active à *Bb* dans ce syndrome : un examen neurologique normal, l'absence d'anomalies objectives au bilan cognitif et l'absence d'efficacité de la reprise d'un traitement antibiotique.

Références bibliographiques

1. Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, et al. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:225-30.
2. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med. 1995;333:1319-27.
3. Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol. 2002;146:872-6.
4. 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;114:493-7.
5. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Abstract Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol. 1998;245:262-72.
6. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain. 1992;115:399-423.
7. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology. 1985;35:47-53.
8. Hirsch E, Sellal F, Christmann D, et al. Les méningo-radiculites après morsure de tique. Étude de 31 cas. Rev Neurol. (Paris) 1987;143:182-8.
9. Cook SP, Macartney KK, Rose CD, Hunt PG, Eppes SC, Reilly JS. Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. Am J Otolaryngol. 1997;18:320-3.
10. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med. 1983;99:76-82.
11. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. Arthritis Rheum. 1977;20:7-17.
12. Steere AC, Groos D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. Journ Autoimmunity. 2001;16:263-268.
13. Jaulhac B, Sibilia J, Pourel J, Kuntz JL. *Borrelia burgdorferi* in Lyme arthritis and undifferentiated arthritis. Rev Rhum Engl Ed. 1999;66:20S-22S.
14. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern Med. 1987;107(5):725-31.
15. Steere AC. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. Am j Med. 1995;98:44-51.
16. Christova I, Komitova R Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria Wien Klin Wochenschr. 2004;116:42-6.
17. Colli C, Leinweber B, Mülleger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia-burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol. 2004;31:232-40.
18. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M. Lyme carditis : cardiac abnormalities of Lyme disease. N Engl J Med. 1980;93: 8-16.
19. Mc Alister MF, Klementowicz PT, Andrews C. Lyme carditis : an important cause of reversible heart block. Ann Intern Med. 1989;110:339-45.
20. Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. Neurology. 1987;37:1700-6.
21. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. Acta Neurol Scand. 2002;106:253-7.
22. Nygard K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995-2004. Euro Surveill. 2005;10:235-8.
23. Grosshans E. La Maladie de Pick-Herxheimer. Ann Dermatol Venereol. 2002;129:1063-6.
24. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm Venereol. 1998;78:207-13.
25. Limbach FX, Jaulhac B, Puechal X, et al. Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. Ann Rheum Dis. 2001;60:284-286.
26. Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. Joint Bone Spine. 2004;71:39-43.
27. Reimers CD, de Koning J, Neubert U, et al. *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. J Neurol. 1993;240:278-83.

28. Hemmer B, Glocker FX, Kaiser R, Lucking CH, Deuschl G. Generalised motor neuron disease as an unusual manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:257-8.
29. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain*. 1990;113:1207-21.
30. Clavelou P, Vernay D, Cuoq N, et al. Les atteintes démyélinisantes au cours des neuropathies borréliennes. *Rev Neurol. (Paris)* 1993;149:320-5.
31. Tezzon F, Corradini C, Huber R, et al. Vasculitic mononeuritis multiplex in patient with Lyme disease. *Ital J Neurol Sci*. 1991;12:229-32.
32. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*. 1998;245:262-72.
33. Scheid R, Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis? *Eur J Neurol*. 2003;10:99-101.
34. Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1571-83.
35. Hajek T, Paskova B, Janovska D, et al. Higher prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in psychiatric patients than in healthy subjects. *Am J Psychiatry*. 2002;159:297-301.
36. 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;64:409-12.
37. Limbach FX, Jaulhac B, Leclair, P, Kuntz JL, Piemont Y, Sibia J. Lyme arthritis in a cohort of 109 patients with mono or oligoarthritis of the lower limbs arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:S188 (abstr.).
38. Frey M, Jaulhac B, Piemont Y, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in muscle of patients with chronic myalgia related to Lyme disease. *Am J Med*. 1998;104:591-4.
39. Weide B, Schitteck B, Klycz T, et al. Morphea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2000;143:780-5.

Question 2

Quelle est la place des méthodes biologiques dans le diagnostic des différentes manifestations de la borréliose de Lyme ?

Le diagnostic de borréliose de Lyme est fondé avant tout sur l'observation de signes cliniques objectifs (principalement cutanés, neurologiques et articulaires) et sur des éléments d'anamnèse (contact avec le vecteur) associés ou non à des éléments biologiques faisant partie intégrante du diagnostic en fonction de la manifestation.

Le diagnostic biologique repose sur l'utilisation de techniques de recherche directe de la bactérie réservée à des laboratoires spécialisés et de techniques indirectes reposant sur la recherche d'anticorps spécifiques.

Le centre national de référence de la borréliose de Lyme est situé à Paris, Institut Pasteur, avec un centre associé à Strasbourg.

CNR *Borrelia*
Dr Murielle Cornet
Institut Pasteur
Laboratoire des Spirochètes
25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 68 83 37 - Fax : 01 40 61 30 01
Email : mcornet@pasteur.fr

CNR *Borrelia* - Laboratoire associé
Pr Benoît Jaulhac
Institut de bactériologie
3 rue Koeberlé - 67000 Strasbourg
Tél. : 03 90 24 37 90 - Fax : 03 88 25 11 15
www.ulpmed.u.strasbg.fr
Email : benoit.jaulhac@medecine.u-strasbg.fr

I. Descriptions des techniques de recherche de l'infection par *Borrelia burgdorferi*

1. Recherche directe

1.1 La culture

Le principe repose sur la mise en culture d'un liquide biologique (LCR, liquide synovial et plasma) ou d'un prélèvement biopsique (cutané, synovial) dans un milieu liquide spécifique BSK II ou modifié (Barbour-Stoenner-Kelly). Le recueil doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie, et la mise en culture doit être immédiate ce qui nécessite de disposer au moment du prélèvement du milieu de culture. En raison de temps de génération de *Bb sl* (7 à 20 heures), le délai de positivité des cultures à partir des prélèvements humains est long, de l'ordre de 10 à 20 jours. Le prélèvement doit être analysé jusqu'à 8 semaines avant de conclure à la négativité de la culture [1].

En dépit de sa faible valeur prédictive négative, la culture de *Bb sl* est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des formes cutanées de la borréliose de Lyme où sa sensibilité est estimée entre 50 et 80 % dans les biopsies d'EM [2], 60 % dans les ACA [3]. Sur le LCR, la sensibilité est très mauvaise (< 20 %) [4]. Sur les autres prélèvements, les études sont insuffisantes pour donner des fourchettes de sensibilité.

1.2. La recherche génomique

Ces techniques sont toutes basées sur l'amplification génique *in vitro* par PCR. Elles se pratiquent sur les mêmes prélèvements que la culture. Ces techniques moléculaires se sont fortement développées mais, actuellement, leur mise en œuvre pour le diagnostic direct est délicate et demeure l'apanage de laboratoires spécialisés. Aucun coffret commercial n'est disponible et cet acte n'est pas inscrit à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale.

En général, la sensibilité des méthodes de PCR est similaire à celle de la culture pour les biopsies cutanées d'EM [5]. Dans l'ACA, la sensibilité est supérieure à 60 % [6]. Dans l'arthrite de Lyme (AL), la sensibilité, évaluée à environ 60 %, est

nettement supérieure à la culture pour les prélèvements de tissus synoviaux [7]. À l'instar de la culture, elle reste médiocre sur les prélèvements de LCR et de plasma.

Les techniques de PCR quantitatives en temps réel sont de plus en plus utilisées. Elles sont plus rapides que la PCR classique et permettent de déterminer l'espèce infectante sans culture préalable.

Dans la pratique, la réalisation de la culture et de l'analyse génomique est couplée afin d'augmenter la sensibilité de la recherche directe.

1.3. Examen direct

La mise en évidence directe de *Bb sl* à l'état frais ou après fixation et coloration est possible en théorie mais n'est pas réalisable en pratique courante en raison d'une spécificité et d'une sensibilité limitées.

2. Recherche indirecte

Devant la lourdeur de la mise en œuvre des techniques de recherche directe, le diagnostic biologique de borréliose de Lyme repose en pratique sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre *Bb sl*. Historiquement, l'immunofluorescence indirecte (IFI) a été la première utilisée pour le sérodiagnostic mais est actuellement totalement supplantée par les techniques immuno-enzymatiques. Les techniques sérologiques utilisées pour le diagnostic de la borréliose de Lyme se déclinent en deux groupes :

- les techniques de dépistage, telles que les techniques immuno-enzymatiques dont l'ELISA ;
- les techniques de confirmation par immuno-empreinte : Western-blot ou immuno-dot.

2.1 Techniques immuno-enzymatiques de dépistage : EIA

Les techniques immuno-enzymatiques permettent de révéler la présence d'anticorps dans le liquide biologique analysé réagissant avec l'antigène de *Bb s/* (réactif sérologique).

Plusieurs générations de tests ont été commercialisées. Initialement, l'antigène utilisé était un simple lysat bactérien. Par la suite, différentes méthodes de purification ont permis d'augmenter les performances des tests aussi bien en termes de sensibilité que de spécificité. Actuellement, l'utilisation de tests utilisant des antigènes recombinants a pour but d'augmenter la sensibilité, en particulier dans les phases précoces de la maladie. À titre d'exemple, l'utilisation des protéines Osp C et Vlse est proposée pour améliorer la sensibilité des tests en phase précoce ou comme marqueur d'évolutivité. En pratique, les études publiées sont contradictoires et ne permettent pas d'émettre de recommandations concernant leur utilisation [8,9].

Après le contage, on observe habituellement une détection des IgM après 4 à 6 semaines suivie d'une séroconversion IgG, 2 à 3 semaines après [10]. Il existe 2 types de réactifs de dépistage, ceux dosant globalement les anticorps spécifiques de type IgG et IgM (anticorps totaux) et ceux différenciant ces deux isotypes. Cette distinction permet une meilleure interprétation des résultats sérologiques en fonction des formes cliniques et constitue un préalable à la réalisation de la technique de confirmation par immuno-empreinte qui permet la recherche des IgG ou des IgM séparément.

La recherche d'anticorps spécifiques totaux peut être suffisante quand le résultat de dépistage est négatif.

Dans les atteintes neurologiques au cours desquelles une ponction lombaire a été réalisée, il est nécessaire de faire un dosage des anticorps dans le LCR. Les recommandations de l'EUCALB (site Internet EUCALB) insistent sur la valeur diagnostique du calcul de la **synthèse intra-thécale** des anticorps spécifiques. Cet index est calculé à partir du rapport d'IgG spécifiques dans le sérum et dans le LCR rapporté à l'index d'IgG totales et/ou d'albumine (sang et LCR). Cette technique implique la réalisation concomitante des prélèvements sanguins et de LCR.

Il existe de nombreux réactifs de dépistage présents sur le marché français dont les performances sont variables. À titre d'exemple, une étude évaluant 14 coffrets commerciaux de dépistage [11] montrait une variabilité importante. Dans les neuroborrélioses, la sensibilité en IgG variait de 21 à 98 %. La spécificité variait de 69 à 99 % en IgG et de 70 à 100 % en IgM.

Partant de ce constat, il faut exiger des critères de qualité des coffrets de dépistage :

- une spécificité de 90 % est un minimum exigible conformément aux recommandations de l'EUCALB. Cette donnée doit être obtenue en tenant compte le plus possible des données épidémiologiques locales ;
- une sensibilité établie pour chacune des principales formes cliniques des borrélioses de Lyme (érythème migrant, forme neurologique précoce, formes tardives).

Ces données doivent être précisées et accompagner le résultat sérologique, permettant une aide pour l'interprétation des résultats.

2.2 Techniques par immuno-empreinte

L'immuno-empreinte est la technique utilisée pour la confirmation sérologique de la borreliose de Lyme. Le principe de cette technique repose sur la séparation des antigènes de *Bb s/* en fonction de leur poids moléculaire, ce qui permet d'objectiver la spécificité des anticorps développés par les patients.

Les équipes de recherche ainsi que les fabricants de réactifs ont tenté de déterminer des critères de positivité pour leurs tests d'immuno-empreinte [12]. L'interprétation des résultats est fonction de la nature des bandes ou des protéines reconnues, du nombre et de l'intensité des bandes. Elle est liée à la variabilité antigénique fonction de l'espèce et de la souche utilisée. La disparité de ces critères est en partie le reflet du manque de standardisation de ces tests.

Toujours selon les recommandations de l'EUCALB, une spécificité minimale de 95 % devrait être exigée pour une utilisation du réactif sur le marché.

2.3 Détection de l'avidité des anticorps

Ce test repose sur l'augmentation de l'avidité des IgG spécifiques vis-à-vis d'antigènes bactériens au fur et à mesure de l'évolution de l'infection. Une étude préliminaire montrait une discrimination importante selon les formes précoces ou tardives [13]. Aucune publication ultérieure n'a pour l'instant confirmé ces premiers résultats.

2.4 Autres techniques

D'autres techniques peuvent être utilisées pour la recherche d'anticorps spécifiques comme l'agglutination de particules ou l'immuno-chromatographie. Quand elles ont été évaluées, ces techniques se sont révélées moins performantes que les réactifs par ELISA.

Par ailleurs, d'autres techniques, plus complexes à mettre en œuvre, ont été développées comme la détection d'immun-complexes, les tests fonctionnels de détection d'anticorps borrelicides [14], les tests de prolifération ou de transformation lymphocytaire, l'immunophénotypage de certaines populations lymphocytaires comme les lymphocytes CD57+ [15]. Actuellement, toutes ces techniques ne sont pas indiquées dans le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme en raison de l'absence d'études concordantes ayant fait la preuve de leur utilité.

2.5 Démarche du diagnostic sérologique

La démarche comprend en première intention une recherche des anticorps spécifiques par une technique de dépistage (ELISA). En cas de résultat négatif et en accord avec la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, il n'y a pas lieu de le confirmer. Dans la situation où le résultat du test de dépistage est positif ou douteux, il doit toujours faire l'objet d'un test de confirmation par immuno-empreinte [16,17].

II. Place et intérêt des méthodes de diagnostic biologique au cours des différentes manifestations de la borréliose de Lyme (Tableau 1)

1. Phase primaire : érythème migrant

Au cours d'un érythème migrant typique, il n'y a aucune indication à proposer une sérologie. En effet, la sensibilité des tests de dépistage est faible, variant autour de 50 % en fonction des études [18,19].

En cas de doute diagnostique après un avis spécialisé, il peut être utile de réaliser une biopsie cutanée afin de rechercher le germe par culture et/ou PCR.

2. Phase secondaire

2.1. Lymphocytome borrélien (lymphocytome cutané bénin)

Le diagnostic sérologique est recommandé. La sensibilité de la sérologie est de l'ordre de 70 % [20]. Dans cette forme, le diagnostic nécessite la confrontation des données cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. L'évolution favorable sous antibiothérapie en quelques semaines ajoute un argument supplémentaire sur l'origine infectieuse de cette forme. Cette analyse permet de faire le diagnostic différentiel avec un lymphome cutané.

En parallèle, la biopsie permet la mise en évidence des spirochètes par culture et PCR. Une étude récente montrait une sensibilité de 67 % de la PCR [21].

2.2. Neuroborréliose précoce

La sérologie est recommandée.

Sur le sérum, la sensibilité varie de 49 à 100 % en fonction des études [22]. La sensibilité augmente avec la durée d'évolution de la maladie. Une étude montrait une sensibilité de 21 % dans les formes neurologiques évoluant depuis moins de 3 semaines jusqu'à 90 % après plus de 6 semaines d'évolution des symptômes [23].

La recherche spécifique d'anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR est un argument supplémentaire pour le diagnostic de neuroborréliose. De plus, elle permet le calcul de l'index de synthèse intrathécale des IgG spécifiques. En cas d'index positif, la spécificité de la technique avoisine les 100 %.

Dans les formes très précoces, la sérologie peut être positive dans le LCR alors que la recherche dans le sérum est négative [24,25].

Actuellement, les techniques de recherches directes (culture et PCR) ne sont pas recommandées pour le diagnostic en raison de leur trop faible sensibilité.

2.3. Arthrite de Lyme

La sérologie est recommandée.

Selon les études, la sensibilité des tests ELISA varie entre 60 et 100 % [26,27]. Un résultat négatif doit faire évoquer d'autres diagnostics.

Dans les formes habituelles, il n'y a pas d'indication à effectuer de recherche directe.

Dans les cas particuliers d'arthrite résistante ou récidivante après traitement antibiotique adéquat, ou dans les cas exceptionnels d'arthrite chronique séronégative pour *Bb sl*, la recherche directe sur le liquide articulaire et le tissu synovial, par culture et PCR, peut être utile [28].

2.4. Atteinte myocardique

La sérologie est recommandée.

Dans ce contexte, l'EUCALB propose comme critère diagnostique des titres élevés d'IgG et/ou IgM, ou une augmentation significative du titre des IgG sur deux échantillons à 3-6 semaines d'intervalle.

3. Phase tertiaire

3.1 Acrodermatite chronique atrophiante

La sérologie est indispensable pour poser le diagnostic d'ACA.

On observe habituellement une forte positivité des IgG avec une sensibilité proche de 100 % [3].

L'histologie cutanée n'est pas spécifique mais elle est indispensable pour éliminer un autre diagnostic.

3.2 Neuroborréliose tardive

La sérologie sérique et dans le LCR avec calcul de l'index de la synthèse intrathécale est recommandée.

3.3 Formes oculaires

Aucune donnée disponible ne permet de recommander une attitude consensuelle. Habituellement, la sérologie dans le sang est positive, mais le diagnostic doit être fait au cas par cas par le spécialiste.

Tableau 1 - Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (grade C)		
Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels²
Érythème migrant	AUCUN examen	AUCUN
Neuroborréliose précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Culture et PCR du LCR - Séroconversion ou ascension du titre sérique des IgG
Lymphocytome borrélien	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect histologique du lymphocytome - Sérologie positive (sang) 	Culture et PCR du prélèvement cutané
Atteinte cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive (sang) 	Sur avis spécialisé
Arthrite	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive dans le sang à titre habituellement élevé (IgG) - Liquide articulaire inflammatoire 	Culture et PCR sur liquide et/ou tissu synovial
Neuroborréliose chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques¹ 	Culture et PCR du LCR
Acrodermatite chronique atrophiante	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect histologique évocateur - Sérologie positive à titre élevé (IgG) 	Culture et PCR du prélèvement cutané ³
Formes oculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive - Confirmation par avis spécialisé 	Sur avis spécialisé

¹ La synthèse intrathécale des IgG est déterminée par une analyse concomitante d'un prélèvement sanguin et de LCR.

² Ces examens sont réalisés en deuxième intention dans des situations particulières : contexte épidémioclinique évocateur et examens de première intention négatifs.

³ Dans l'acrodermatite chronique atrophiante, une sérologie positive est nécessaire au diagnostic ; la culture ou la PCR d'un prélèvement cutané ne servent qu'aux études épidémiologiques.

Situations au cours desquelles la sérologie n'a pas d'indication :

- les sujets asymptomatiques ou présentant des signes mineurs ;
- le dépistage systématique des sujets exposés ;
- une piqûre de tique sans manifestation clinique ;
- l'érythème migrant typique ;
- le contrôle sérologique systématique des patients traités.

Références bibliographiques

1. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1997;127:1109-23.
2. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol.* 1992;30:359-61.
3. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:207-13.
4. Jaulhac B, Nicolini P, Piemont Y, Monteil H. Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *N Engl J Med.* 1991;324:1440.
5. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, et al. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin Infect Dis.* 2001;33:2023-7.
6. 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;32:2980-8.
7. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:736-45.
8. Marangoni A, Sambri V, Accardo S, et al. A decrease in the immunoglobulin G antibody response against the VlsE protein of *Borrelia burgdorferi sensu lato* correlates with the resolution of clinical signs in antibiotic-treated patients with early Lyme disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13: 525-9.
9. Peltomaa M, McHugh G, Steere AC. Persistence of the antibody response to the VlsE sixth invariant region (IR6) peptide of *Borrelia burgdorferi* after successful antibiotic treatment of Lyme disease. *J Infect Dis.* 2003;187:1178-86.
10. Assous MV, Postic D, Paul G, Nénot P, Baranton G. Western Blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the *Borrelia* strains used as antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12:261-8.
11. Zachary P. Évaluation de 14 coffrets commerciaux de dépistage de la borréliose de Lyme en France [thèse]. Strasbourg : Université Louis Pasteur ; 2000.
12. Robertson J, Guy E, Andrews N, et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2097-102.
13. Basse Guerineau AL, Dhote R, Christiann F, Rayet P, Assous MV. Differentiation between early and late complicated Lyme borreliosis by specific IgG avidity. *The Lancet.* 1999;354:1096-97.
14. Callister SM, Jobe DA, Schell RF, Pavia CS, Lovrich SD. Sensitivity and specificity of the borreliacidal-antibody test during early Lyme disease: a "gold standard"? *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3:399-402.
15. Stricker RB, Burrascano JJ and Winger AA. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric environ Med.* 2002;9:111-113.
16. Ledue TB, Collins MF, Craig WY. New Laboratory Guidelines for serologic diagnosis of Lyme disease: evaluation of the two test protocole. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2343-50.
17. Wormser GP, Dattwyler RJ, Dennis DT, 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;43:1089-1134.
18. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333:1319-27.
19. Lahdenne P, Panelius J, Saxen H, et al. Improved serodiagnosis of *erythema migrans* using novel recombinant borrelial BBK32 antigens. *J Med Microbiol.* 2003;52: 563-7.
20. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljić E, et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J Invest Dermatol.* 1997;108:92-7.
21. Colli C, Leinweber B, Mülleger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia-burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol.* 2004;31:232-40.
22. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain.* 1992;115:399-423.
23. Zbinden R, Goldenberger D, Lucchini GM, Altwegg M. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol.* 1994;32:1795-8.

24. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, et al. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). J Infect Dis. 1986;153:304-14.
25. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. J Med Microbiol. 2000;49:911-5.
26. Panelius J, Lahdenne P, Heikkila T, Peltomaa M, Oksi J, Seppala I. Recombinant OspC from *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* and *B. garinii* in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. J Med Microbiol. 2002;51:731-9.
27. Heikkila T, Huppertz HI, Seppala I, Sillanpaa H, Saxen H, Lahdenne P. Recombinant or peptide antigens in the serology of Lyme arthritis in children. J Infect Dis. 2003;187:1888-94.
28. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, et al. Direct molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in synovial samples from patients with Lyme arthritis. J Clin Microbiol. 2000;38:1895-1900.

Question 3

Quels traitements peut-on recommander dans la borréliose de Lyme ? Quel est le suivi nécessaire ?

I. Principes du traitement

1. Objectifs

L'objectif du traitement antibiotique d'une borréliose de Lyme est l'éradication complète des *Borrelia* quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire. En son absence, l'évolution peut être marquée, dans un délai variable, par la survenue de phénomènes infectieux plus tardifs, souvent associés à des réactions inflammatoires ou dysimmunitaires. 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.

Le choix du traitement de la borréliose de Lyme repose sur des données microbiologiques et pharmacologiques, confirmées par des essais cliniques.

2. Bases bactériologiques

Le choix d'un meilleur traitement antibiotique tient compte de la connaissance de la sensibilité *in vitro* de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*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) et bactéricides (CMB) varient en fonction des conditions expérimentales utilisées, en termes de durée d'incubation (48 heures à 10 jours), d'inoculum bactérien (10^4 à 10^7 /ml) et de critères de définition d'inhibition de croissance et de bactéricidie. Ces variations peuvent aboutir à de grandes disparités. En outre, les études ne comprennent souvent que peu de souches de *Bb sl* [1]. Les traitements habituels utilisés dans la borréliose de Lyme comportent des β -

lactamines, des cyclines et des macrolides. Les CMI vis-à-vis de *Bb sl*, des céphalosporines de 3^e génération, des macrolides, des aminopénicillines et la pénicilline G et des cyclines sont en effet souvent basses, bien qu'un peu plus élevées pour ces 2 derniers groupes d'antibiotiques [2,3]. Le céfuroxime a des CMI et des CMB supérieures à celles de la ceftriaxone mais des CMB similaires à celles de l'amoxicilline ou de la doxycycline [2,3]. Plusieurs études ont montré qu'il n'existe pas de différence significative de sensibilité des différentes espèces de *Bb sl* vis-à-vis des principaux antibiotiques actifs.

3. Bases pharmacocinétiques

La diffusion tissulaire des β -lactamines, des cyclines et des macrolides est satisfaisante au niveau cutané et articulaire. La diffusion au niveau du système nerveux central (LCR) est bonne pour les céphalosporines de 3^e génération injectables et est supérieure à celle des cyclines alors que celle des macrolides est nulle. Les macrolides et les cyclines ont une excellente diffusion intra-cellulaire.

4. Molécules actives

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

- les β -lactamines : pénicilline G, phénoxyéthylpénicilline, 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. Les principaux avantages et inconvénients des différentes molécules sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Présentation des différents antibiotiques

Antibiotiques	Forme	Avantages	Inconvénients	AMM
β-lactamines			Réaction d'Herxheimer	
Péni G Produit de référence historique	IV	Spectre étroit	4 perfusions/j Allergie	Non
Phénoxyéthylpénicilline	PO	Facilité d'emploi Coût faible Forme pédiatrique	Faible biodisponibilité	Non
Amoxicilline	PO IV	Facilité d'emploi Coût faible Forme pédiatrique	Allergie 3 prises/j	Oui
Céfuroxime-axétil	PO IV	Faible coût Forme pédiatrique		Non
Ceftriaxone	IV IM	Bonne diffusion CMI basse 1 injection/j Forme pédiatrique	Douleur IM Coût élevé	Oui
Cyclines			CI : enfant < 8 ans, grossesse, allaitement Photosensibilité Faible diffusion LCR	
Doxycycline	PO	Biodisponibilité		Oui
Minocycline	PO IV	Biodisponibilité	Toxidermie sévère (DRESS) Syndrome vertigineux	Oui
Macrolides			Interactions médicamenteuses Allongement QT	
Érythromycine	PO	Forme pédiatrique	Troubles digestifs Risque de torsade de pointe	Non
Roxythromycine	PO	Forme pédiatrique	Troubles digestifs	Non
Azithromycine	PO	1 prise /j Forme pédiatrique Durée traitement	Coût élevé	Non

PO : *per os* ; IV : intra-veineux ; IM : intra-musculaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché

II. Traitement en fonction de la phase

1. Phase primaire [érythème migrant EM] (Tableau 2)

Seules 16 études ont comparé 2 ou 3 médicaments ou la durée de traitement, mais avec des critères de jugement différents. La doxycycline, l'amoxicilline et le céfuroxime-axétil sont efficaces dans la prise en charge de l'EM. 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. Les échecs cliniques paraissent exceptionnels en France (accord professionnel).

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 4 g/jour pendant 15 à 21 jours. Compte tenu de ces disparités et des risques de complications tardives, censées être insuffisamment prévenues par une dose insuffisante, une dose adaptée en fonction du poids de 50 mg/kg/j en trois prises orales est recommandée, sans dépasser 4 g par jour (accord professionnel). Parmi les céphalosporines de 3^e génération, seule la ceftriaxone a été évaluée dans une étude non comparative de 40 patients en phase primaire mais n'est pas recommandée à ce stade (accord professionnel).

Parmi les cyclines, seule la doxycycline a été suffisamment étudiée *versus* β -lactamines et macrolides avec en général une efficacité similaire à celle de l'amoxicilline. Les posologies évaluées varient selon les études entre 200 et 300 mg/j (2 à 3 prises). En théorie, une prise unique de 200 mg devrait être possible compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule. La tétracycline n'est plus commercialisée en France. La minocycline n'a fait l'objet que d'une seule étude contrôlée ; ses effets indésirables potentiellement graves (toxidermies sévères) plus fréquents que ceux de la doxycycline doivent exclure son utilisation dans cette indication, compte tenu de son mauvais rapport bénéfice/risque.

Malgré une excellente activité *in vitro* sur *Bb sl*, l'efficacité clinique des macrolides reste controversée. Deux études européennes semblaient montrer un avantage de

l'azithromycine sur la doxycycline, l'une par une résolution plus rapide de l'EM [4], l'autre par une résolution plus rapide des symptômes associés à l'EM [5]. Deux autres études européennes [6,7] montraient une efficacité comparable de l'azithromycine et de la doxycycline. À l'inverse, les macrolides (l'érythromycine et l'azithromycine aux États-Unis et la roxithromycine en Europe [8]) se sont par trois fois montrés moins efficaces que les autres antibiotiques. Dans l'étude pivot de Steere [9], la faible dose d'érythromycine administrée (1 g/jour) pourrait expliquer en partie sa moindre efficacité comparée aux deux autres molécules. En l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas licite de prescrire en première intention les macrolides à cette phase mais l'azithromycine (500 mg par jour pendant 10 jours) reste une possibilité en cas de contre-indication à la doxycycline et aux β -lactamines.

Les études comparant l'efficacité des traitements d'une durée de 10 jours, 2 semaines et 3 semaines ne montrent pas de différence significative entre les groupes. Aucune étude clinique contrôlée ne permet d'affirmer, à l'heure actuelle, qu'il existe un bénéfice à allonger la durée de l'antibiothérapie au-delà de 21 jours dans un EM unique sans signes extra-cutanés [9-12]. Ces disparités reflètent l'absence de données scientifiques suffisantes sur la durée optimale de traitement.

Les recommandations sont les suivantes (niveau B et accord professionnel) :

- le traitement doit être administré le plus précocement possible dès la constatation des signes cliniques (EM). Il est administré par voie orale ;
- dans un EM isolé, la durée de traitement est de 14 jours pour l'amoxicilline et la doxycycline ;
- dans un EM à lésions multiples ou accompagné de signes extra-cutanés et/ou généraux (phase primo-secondaire), la durée de traitement pour l'amoxicilline ou la doxycycline est allongée à 21 jours car le risque de développer des complications tardives après un traitement d'une durée inférieure à 2 semaines est multiplié par deux [9] (accord professionnel) ;
- en cas d'allergie ou de contre-indication aux β -lactamines et aux cyclines, l'azithromycine peut être proposée à la posologie de 500 mg par jour en une prise orale pour une durée de 10 jours (hors AMM).

La fréquence de la réaction de Jarisch Herxheimer, avec aggravation transitoire des symptômes, peut être estimée à environ 15 % dans les études. Elle varie de 12 à 18 % dans les études nord-américaines [9,13,14] et de 1 à 21 % dans les études européennes [11,15,16]. C'est une réaction bénigne, ne justifiant pas l'arrêt de l'antibiothérapie et dont le traitement est symptomatique.

Chez l'enfant, les études cliniques contrôlées sont peu nombreuses et leurs effectifs sont faibles. L'antibiothérapie est identique à celle de l'adulte, sauf pour les cyclines qui sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans [16-18]. Le pronostic est excellent si l'antibiothérapie est débutée précocement [19].

Chez la femme enceinte ou allaitante, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée. La transmission materno-fœtale de *Bb s/* semble être relativement rare [20]. Rien ne suggère qu'il faille traiter différemment les femmes enceintes, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées.

Le suivi après traitement sera uniquement clinique. Les signes cutanés peuvent cependant mettre plusieurs semaines à disparaître après la fin du traitement sans que cela soit synonyme d'échec thérapeutique. Cela ne nécessite ni la prolongation du traitement ni la prescription d'un nouvel antibiotique.

Tableau 2 : Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phase primaire de la borreliose de Lyme : traitement par voie orale			
	ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	DURÉE
ADULTE			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline ou doxycycline ¹	1 g x 3/j 100 mg x 2/j	14-21 jours 14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine ²	500 mg x 1/j	10 jours
ENFANTS			
1 ^{re} ligne < 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en trois prises	14-21 jours
> 8 ans	Amoxicilline ou doxycycline ¹	50 mg/kg/j en trois prises 4 mg/kg/j en deux prises, maximum 100 mg/prise	14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en deux prises, maximum 500 mg/prise	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine ²	20 mg/kg/j en une prise, maximum 500 mg/prise	10 jours
FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline	1 g x 3/j	14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie À partir du 2 ^e trimestre de grossesse	Azithromycine ²	500 mg x 1/j	10 jours

¹ Possibilité d'une prise unique de 200 mg/j (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis - EUALB) sans validation par étude clinique

² Pas de justification d'une dose de charge (1 g) à J1 (EUALB) dans les études cliniques

CI : contre-indication

2. Phases secondaire et tertiaire (Tableau 3)

Peu d'essais thérapeutiques apportent des niveaux de preuve élevés concernant les phases secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme en raison de leur manque de puissance, de défauts de randomisation, de biais d'analyse et de la difficulté du diagnostic de certitude. En outre, certaines de ces études incluent indistinctement les différentes formes cliniques des phases secondaire et tertiaire, rendant difficile l'analyse des résultats. Au cours de la phase secondaire, les manifestations sont directement en rapport avec la présence de *Borrelia*. En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers une phase tertiaire.

Les premières études, sur un nombre limité de cas, étaient descriptives mais ont permis de confirmer l'intérêt des antibiotiques, sans pouvoir valider un schéma thérapeutique précis. Steere a montré, dans une étude en ouvert, l'efficacité de la pénicilline G par voie parentérale à forte dose dans la neuroborréliose [9]. Ces données ont été confirmées par une étude randomisée en double aveugle contre placebo où les patients atteints d'arthrite étaient traités par 2,4 millions d'unité de pénicilline G par semaine par voie intramusculaire pendant trois semaines, permettant d'établir ce traitement comme référence. Dans un deuxième temps, au cours d'une étude descriptive, la pénicilline par voie intraveineuse à forte dose (20 millions d'unités par jour pendant 10 jours) a montré une activité satisfaisante sur les arthrites [21]. En 1986, Eichenfield, dans une étude non randomisée, traite avec succès par pénicilline ou par céphalosporines, suivies de pénicilline *per os* ou de cyclines durant 4 semaines, des enfants ayant un tableau d'arthrite avec une sérologie positive pour la maladie de Lyme [22]. En 1987, Dattwyler teste pour la première fois la ceftriaxone chez 7 patients ayant une forme secondaire neurologique et/ou articulaire de maladie de Lyme et n'ayant pas répondu à la pénicilline G en IV, avec une amélioration significative des symptômes chez tous les patients [23]. En 1988, aux USA, une première étude randomisée ouverte compare la pénicilline (24 millions d'UI/j pendant 10 jours) à la ceftriaxone (4 g/j pendant 14 jours) dans les formes tardives de maladie de Lyme, articulaires ou neurologiques. On constate plus de succès dans le groupe traité par ceftriaxone. Une deuxième étude a montré des résultats équivalents avec des doses quotidiennes de 2 g de ceftriaxone, avec une meilleure tolérance [24]. Par la suite, des études ont démontré l'intérêt d'une

antibiothérapie orale de plus longue durée dans l'arthrite de Lyme : doxycycline (200 mg par jour en 2 prises durant 30 jours) ou amoxicilline et probénécide (500 mg de chaque, 4 fois par jour durant 30 jours) avec résolution complète entre 1 et 3 mois [25]. Dans les neuroborrélioses confirmées par une sérologie positive dans le sérum ou le LCR ou une culture positive dans le LCR, il n'y a pas de différence entre la pénicilline G (12 MUI /j en IV) et la doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours [26]. Dans les paralysies faciales avec méningite, la doxycycline (200 à 400 mg/j pendant 9 à 17 jours) permet une amélioration sans séquelle à 6 mois dans 90 % des cas [27].

Il n'y a pas d'essai thérapeutique randomisé portant spécifiquement sur les atteintes cardiaques, oculaires ou cutanées de la phase secondaire.

Le traitement du lymphocytome borrélien est identique à celui de l'érythème migrant isolé avec une recommandation de traiter pendant 21 jours en cas de lésion cutanée de grande taille (accord professionnel). La régression de la lésion cutanée sous antibiothérapie permet de conforter le diagnostic.

Le traitement 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 14 à 28 jours. L'hospitalisation et la surveillance cardiaque sont recommandées chez les patients symptomatiques (syncopes, dyspnée, douleurs thoraciques).

Il n'y a pas de protocole consensuel disponible pour le traitement des différents types d'atteintes ophtalmologiques. Le traitement repose sur l'antibiothérapie et un anti-inflammatoire. La ceftriaxone est utilisée par voie parentérale, pendant au moins 3 semaines.

La phase tertiaire est probablement sous la dépendance de mécanismes physiopathologiques particuliers où le rôle de *Borrelia* s'exerce de façon indirecte, en impliquant des réactions immunologiques qui ne sont pas encore bien connues. Elle comporte des neuroborrélioses tardives, des arthrites chroniques dont le traitement est identique à celui de la phase secondaire et l'acrodermatite chronique atrophique (ACA).

Par analogie avec les autres manifestations tardives de la borréliose de Lyme, le traitement des ACA a reposé, dans les années 1980, sur l'utilisation d'antibiotiques parentéraux tels que la pénicilline G puis la ceftriaxone. Lorsque la doxycycline a prouvé son efficacité dans les arthrites et les neuroborrélioses, cet antibiotique a été privilégié dans le traitement des ACA. Plusieurs essais non randomisés, de faible puissance, ont suggéré une équivalence entre les traitements parentéraux et la doxycycline orale pour des durées de 10 à 28 jours, permettant 100 % de guérison lors du suivi à long terme [28,29]. Une étude rapporte des échecs corrélés à des durées de traitement inférieures à 30 jours, aussi bien sous ceftriaxone que pénicilline orale ou doxycycline [30]. Ces échecs n'étaient en revanche pas liés à la voie d'administration ou la molécule utilisée. En pratique, on peut proposer un traitement de première intention par doxycycline 200 mg par jour durant 28 jours avec comme alternative un traitement parentéral de 14 jours par ceftriaxone 2 g/j.

Les études cliniques ne permettent pas de retenir un schéma thérapeutique univoque, que ce soit pour le choix de la molécule ou la durée du traitement. Les recommandations pour les formes neurologiques et articulaires des phases secondaire et tertiaire sont présentées dans le tableau 3 (accord professionnel). Pour les formes neurologiques, le traitement par voie orale n'est recommandé que dans les formes avec atteinte d'un nerf crânien isolé sans mise en évidence d'une pléiocytose méningée. Dans les autres cas, la voie parentérale sera privilégiée.

**Tableau 3 : Recommandations thérapeutiques
pour la prise en charge des phases secondaire et tertiaire**

Situations cliniques	Options thérapeutiques	
	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne
Paralysie faciale (PF) isolée	Doxycycline PO ² 200 mg/j 14 à 21 jours Ou amoxicilline PO 1 g x 3/j 14 à 21 jours Ou ceftriaxone IV ¹ 2 g/j 14 à 21 jours	
Autres formes de neuroborréliose dont PF avec méningite	Ceftriaxone IV ¹ 2 g/j 21 à 28 jours	Pénicilline G IV 18-24 MUI/j 21 à 28 jours Ou doxycycline PO 200 mg/j 21 à 28 jours
Arthrites aiguës	Doxycycline PO 200 mg/j 21 à 28 jours	Amoxicilline PO 1 g x 3/j 21 à 28 jours
Arthrites récidivantes ou chroniques	Doxycycline PO 200 mg/j 30 à 90 jours Ou ceftriaxone IM/IV 2 g/j 14 à 21 jours	

¹ voie IM également possible

² PO : *per os*

MUI : Million d'Unités Internationales

Le traitement des femmes enceintes est identique, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées.

Le traitement chez l'enfant est identique à celui de l'adulte, en tenant compte des contre-indications liées à l'âge (cyclines contre-indiquées avant 8 ans) et aux ajustements posologiques en fonction du poids et de la localisation de l'infection (ceftriaxone : 75 à 100 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j).

Traitements non antibiotiques

Corticostéroïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Dans le traitement des arthrites aiguës, quelques études américaines ont montré des échecs de l'antibiothérapie lorsqu'elle était précédée de l'administration de corticoïdes intra-articulaires. À l'inverse, dans les arthrites chroniques, l'utilisation de corticoïdes par voie intra-articulaire peut parfois s'avérer utile, après un traitement antibiotique bien conduit, pour diminuer les séquelles articulaires.

Une étude randomisée en double aveugle chez des patients atteints de paralysie faciale a montré que l'adjonction de corticoïdes à l'antibiothérapie par pénicilline G n'apportait pas de bénéfice dans l'évolution clinique [31].

Une étude de cohorte concernant des cardites de Lyme rapporte un succès de l'aspirine ou des corticoïdes (40 à 60 mg par jour), sans antibiotique associé, chez 20 patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire ou de troubles de la repolarisation en rapport avec une dysfonction ventriculaire [32].

Lors des atteintes oculaires de la borréliose de Lyme, la corticothérapie est utilisée localement en cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite, surtout antérieure. La corticothérapie systémique est proposée dans les formes sévères postérieures et neuro-ophtalmologiques. En revanche, les traitements immunosuppresseurs sont généralement contre-indiqués (accord professionnel).

L'indication d'une synoviorthèse isotopique ou d'une synovectomie chirurgicale repose sur un avis spécialisé rhumatologique et orthopédique. La synovectomie chirurgicale n'est pas recommandée chez l'enfant en raison des risques de séquelles à type de flessum articulaire.

Suivi des phases secondaire et tertiaire

Il consiste à surveiller prioritairement l'efficacité des traitements sur les manifestations cliniques dont la résolution est d'autant plus lente et incomplète que le traitement a été mis en route avec retard. Il est ainsi plus pertinent de proposer cette évaluation clinique suffisamment longtemps après la fin de l'antibiothérapie (au moins 2 mois). En cas de réponse partielle, il conviendra de discuter un traitement

antibiotique complémentaire faisant le cas échéant appel à une autre famille antibiotique que celle du traitement initial. La difficulté d'interprétation d'une nouvelle sérologie limite considérablement l'intérêt d'un contrôle qui, de ce fait, n'est pas recommandé.

Références bibliographiques

1. Hunfeld KP, Kraiczky P, Kekoukh E, Schafer V, Brade V. Standardised *in vitro* susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against well-known and newly developed antimicrobial agents--possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease. *Int J Med Microbiol*. 2002;291 Suppl 33:125-37.
2. Ruzic-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:474-8.
3. 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;41:1791-3.
4. 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;21:83-8.
5. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30:543-50.
6. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection*. 2000;28:153-6.
7. Strle F, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Ružič-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive *erythema migrans*. *Infection*. 1996;24:64-8.
8. Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an *in vitro* and *in vivo* animal susceptibility study and a clinical trial in patients with *erythema migrans*. *Acta Derm Venereol*. 1992;72:297-300.
9. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1983;99:22-6.
10. Wormser GP, Ramanathan R, Nawakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:697-704.
11. Aberer E, Kahofer P, Binder B, Kinaciyan T, Schauerl H, Berghold A. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of *erythema migrans* with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology*. 2006;212:160-7.
12. Nawakowski 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;32:223-7.
13. 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;117:273-80.
14. Luger SW, Papparoni P, Wormser GP, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with *erythema migrans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:661-7.
15. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18:91-6.
16. Arnež M, Radšel-Medvešček A, Pleterski-Rigler D, Ružič-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin for the treatment of children with solitary *erythema migrans*. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111:916-22.
17. Arnež M, Pleterski-Rigler D, Lužnik-Bufon T, Ružič-Sabljić E, Strle F. Solitary *erythema migrans* in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114:498-504.
18. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics*. 2002;109:1173-7.
19. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med*. 1996;335:1270-4.

20. Elliott DJ, Eppes SC, and Klein JD. Teratogen Update: Lyme Disease. *Teratology*. 2001;64:276–281.
21. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Eng J Med*. 1985;312:869-74.
22. Eichenfield AH, Goldsmith DP, Benach JL, et al. Childhood Lyme arthritis: experience in an endemic area. *J Pediatr*. 1986;109:753-8.
23. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis*. 1987;155:1322-5.
24. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis-randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet*. 1988;1:1191-4.
25. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:878-88.
26. 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;44:1203-7.
27. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:569-74.
28. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of *Borrelia* arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis*. 1994;26:339-47.
29. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:253-7.
30. Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection*. 1996;24:85-7.
31. Pfister HW, Einhüpl KM, Franz P, Garner C. Corticosteroids for radicular pain in Bannwarth's syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;539:485-7.
32. 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;93:8-16.

Question 4

Quelles sont les mesures préventives à proposer ?

Dans cette conférence de consensus, nous n'avons abordé que les mesures préventives visant à éviter la transmission de la borréliose de Lyme. En fait, une piqûre de tique expose à la transmission d'autres agents pathogènes, bactériens, viraux ou parasitaires pour lesquels il peut exister des mesures préventives spécifiques. Dans ce contexte, il faut rappeler plus particulièrement l'importance de la vaccination antitétanique qui doit être contrôlée.

I. Prévention primaire

Les stratégies de prévention primaire en zone d'endémie ont pour but d'éviter le contact entre la tique et l'homme, et donc le risque de piqûre.

Cette conférence n'a pas abordé les interventions sur l'environnement, qui ont pour objectif de diminuer la densité du vecteur en créant des conditions défavorables au développement de son cycle (nettoyage des forêts, protection des zones à risque, contrôle des populations d'animaux réservoirs) [1,2].

1. La première stratégie passe par une information du grand public, des sujets exposés et des professionnels de santé (grade C)

1.1. L'information doit porter pour le public et les sujets exposés (professionnels et pratiquants d'activités de loisirs) sur [1] :

- l'existence d'un risque de transmission de la maladie par des tiques dans des zones d'endémie bien précises ;
- la description du vecteur (tique), de ses différentes phases (larve, nymphe et adulte) et de ses modalités de piqûre ;
- les signes révélateurs de la maladie, en particulier l'érythème migrant (EM) et les signes généraux qui justifient une consultation médicale ;

- les mesures préventives individuelles qui peuvent être prises :
 - o les mesures de protection mécanique,
 - o la nécessité de s'auto-examiner minutieusement après une exposition,
 - o les techniques de retrait des tiques.

1.2. L'information doit s'adresser aussi aux professionnels de santé en leur précisant :

- les informations données aux patients ;
- l'identification des signes spécifiques de début de la maladie, en particulier l'EM ;
- les stratégies de prévention primaire et secondaire ;
- les stratégies thérapeutiques.

2. Les mesures de protection mécanique

Les plus simples à mettre en pratique et d'un faible coût, elles doivent être recommandées en premier lieu : le port de vêtements protecteurs (pantalon, chemise à manches longues), l'insertion du bas de pantalon dans les chaussettes ou de la chemise dans des gants pour les travailleurs forestiers, ainsi que le port d'un chapeau si contact de la tête avec la végétation (grade C). L'utilisation de vêtements clairs permet de repérer plus aisément les tiques non encore fixées sur la peau [1,3-6].

L'inspection systématique de la peau et du cuir chevelu après exposition au risque de piqûre est primordiale. La piqûre de tique passe facilement inaperçue en raison de son caractère indolore dû au relargage de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires par les glandes salivaires de la tique. De plus, du fait de leur faible taille (de l'ordre de 1 à 3 mm), les nymphes, qui sont la forme la plus fréquente à se fixer sur l'homme, sont difficiles à repérer.

Le principal obstacle à l'efficacité de ces mesures est l'acceptabilité, comme en témoignent des enquêtes menées aux USA après publication des recommandations par les CDC en 1999 [7,8] et, en France, en 2004 où seulement 27 % de la population alsacienne se protègent lors d'un séjour en forêt et 19 % s'inspectent au retour. L'observance de telles mesures pourrait être améliorée par l'éducation et la répétition de l'information [9,10].

3. Les répulsifs

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les insectes et les arthropodes. Ils étaient considérés comme des cosmétiques mais la législation européenne les définit maintenant comme des biocides, ce qui va justifier de véritables dossiers d'AMM à partir de 2008 [11].

Il existe des répulsifs naturels ou de synthèse qui ont été étudiés pour les moustiques mais leur efficacité pour les tiques est moins bien connue. Dans la prévention des piqûres de tique, ces produits n'ont qu'une efficacité limitée et une toxicité surtout de contact (grades B, C).

- Les répulsifs naturels sont des huiles essentielles dont la principale est la citronnelle. Ils ont une efficacité contre les tiques mais souvent de courte durée. Le plus utilisé est P-menthane-3,8-diol ou Citriondiol mais qui ne peut pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 30 mois ou en cas d'antécédents de convulsions [12].
- Les répulsifs de synthèse à usage cutané [13] :
 - o DEET (ou diethyltoluamide) est le répulsif de référence assurant une protection de 4 à 5 heures. C'est une molécule qui peut être toxique car 30 % de la dose appliquée est absorbée. Elle peut être responsable chez l'enfant de signes cutanés (urticaires, dermites de contact) mais aussi de signes neurologiques (convulsion, ataxie, encéphalopathie). Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois (sauf exception) et en cas d'antécédent de convulsion.

- l'IR 35/35 (ou N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) assure une protection de 4 heures. Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois mais autorisé chez la femme enceinte.
 - le KBR 3023 (ou picaridine) a une efficacité proche du DEET mais en raison d'un profil de tolérance mal connu il n'est pas recommandé par l'AFSSAPS. En revanche, l'OMS l'autorise à partir de l'âge de 12 ans.
 - le DMP (ou diméthylphtalate) et le l'EHD (ou Ethylhexanediol) sont deux molécules moins utilisées et non recommandées par l'AFSSAPS.
- Les répulsifs de synthèse comprennent aussi la perméthrine qui est un insecticide de contact utilisable sur les vêtements. Ce produit utilisé surtout par les militaires a une efficacité de plusieurs semaines. En raison de sa toxicité cutanée et pour l'environnement, son utilisation n'est pas recommandée en pratique quotidienne [14].

En 2006, l'AFSSaPS a proposé des recommandations pour l'utilisation de ces répulsifs pour les moustiques qui peuvent être appliqués aux tiques (Tableau 1). Leur utilisation peut être recommandée en zone d'endémie mais il faut éviter le contact avec les muqueuses et les yeux et ne pas dépasser 3 applications par jour (grade C) [15].

Tableau I : Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'AFSSaPS [15]

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
de 30 mois à 12 ans	Citriodiol ¹	30 à 50 %	<i>Mosiguard (spray)</i>
	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)</i> ³ , <i>Duopic lotion adulte</i> , <i>Mouskito (spray ou roller)</i> , <i>Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i> , <i>Cinq sur cinq Tropic lotion</i> ⁴
	DEET ²	20 à 35 %	<i>Mouskito Tropic</i> ⁵ (spray ou roller), <i>Mouskito Travel</i> ⁶ stick
> 12 ans	Les mêmes substances que pour la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 30 à 50 %	Tous ceux cités plus haut + <i>Insect écran peau adulte (gel ou spray)</i> , <i>King, Mouskito Tropical spray</i> ⁵ , <i>Repel insect adultes</i>
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)</i> , <i>Duopic lotion adulte</i> , <i>Mouskito (spray ou roller)</i> , <i>Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i>

- 1 Sauf si antécédents de convulsions.
- 2 Sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du *diéthyl toluamide (DEET)* avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes, attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).
- 3 Le fabricant le recommande à partir de 4 ans.
- 4 Le fabricant le recommande à partir de 36 mois.
- 5 Le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications / jours. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

Pour les enfants en dessous de 30 mois, en raison de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique et du système enzymatique et/ou de l'absence de données de sécurité chez l'animal juvénile, l'AFSSaPS, par précaution, ne recommande aucun produit.

4. La vaccination

La vaccination était une stratégie de prévention utilisée aux États-Unis dans les années 1990 mais le vaccin Lymerix[®], approuvé par la FDA en 1998 [6,16], controversé dès le début de son utilisation, a été abandonné en 2002 en raison de son coût, de sa faible efficacité et de ses effets indésirables (arthrites) [17,18]. D'autres projets de vaccins sont actuellement à l'étude aux USA [19,20].

II. Les mesures de prévention secondaire

Ces mesures reposent essentiellement sur la recherche et le retrait de la tique dans les plus brefs délais.

1. 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 de 1 à 3 mm. En zone d'endémie, il peut être utile de réexaminer le lendemain car la tique, gorgée de sang, sera mieux visible (grade C).

2. Le retrait de la tique

Ce retrait doit être le plus rapide possible car il existe une relation entre la durée d'attachement et le risque de transmission de *Bb sl* par la tique (grade B). Dans les études américaines le risque infectieux apparaît faible pour des durées d'attachement inférieures à 72 heures. En fait, des données expérimentales et cliniques ont montré en Europe que ce délai est plus court avec un risque documenté dès la 8^e 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 celle de *Bb sensu stricto* (grade B) [21-26].

Globalement, le risque de transmission à l'homme en zone d'endémie est de 1 à 4 %, dépendant du taux d'infestation des tiques par *Bb sl*. Quand l'infestation de la tique est documentée, le risque de transmission peut être de 12 à 32 %, si le temps d'attachement de la tique est au moins de 72 heures (grade B) [27,28].

Il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec une pincette ou, mieux, un outil appelé «tire-tique», bien que peu d'études se soient intéressées à la comparaison des méthodes (grade C) [29]. Ce «tire-tique», commercialisé en pharmacie, existe en «petite taille» pour les nymphes et en «grande taille» pour les adultes. Ce retrait se fait par traction perpendiculairement à la peau, avec une rotation dans le sens anti-horaire, en évitant d'arracher la tête de la tique. Il faut

désinfecter le site de piqûre **après** cette manœuvre et non pas avant car l'antiseptique pourrait induire la régurgitation de la tique (grade C). S'il persiste des débris de la tique dans la peau, il est possible d'essayer de les retirer avec une aiguille, comme une écharde, mais l'intérêt de ce geste n'est pas validé (grade C). Ces manœuvres de retrait nécessitent de se protéger avec une désinfection des doigts mais le port de gants n'est pas obligatoire (grade C).

Il est déconseillé d'utiliser une méthode de retrait «chimique» (vaseline, essence, éther, alcool...) car ces produits sont susceptibles de provoquer une régurgitation et donc d'augmenter le risque de transmission de *Bb sl*, mais ce risque n'est pas documenté dans la littérature [30] (grade C). L'utilisation d'anesthésiques locaux n'est pas recommandée pour les mêmes raisons.

Après le retrait, il est important de surveiller les jours suivants la zone de piqûre pour rechercher une surinfection locale et surtout l'apparition d'un EM (grade C).

3. L'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée.

En zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination.

3.1. Schématiquement, il y a 2 stratégies d'antibioprophylaxie qui ont été étudiées :

- les antibioprophylaxies de type traitement curatif.

Ces études, menées aux USA, ont utilisé des stratégies différentes mais assez comparables au traitement curatif de l'EM (pénicilline V, amoxicilline, doxycycline pendant 3 à 14 jours) (grade B) [31-37]. Elles n'ont pas montré de bénéfice par rapport à un placebo avec un rapport coût/bénéfice défavorable dans une étude [34].

Cependant, le bénéfice pourrait dépendre du taux d'infestation des tiques, comme le suggère l'étude de 1 200 sujets piqués par une tique qui ont bénéficié d'une analyse bactériologique (en IF). Parmi ces patients, 358 avaient été piqués par une tique infectée à *Bb sl* ; 260 ont été traités préventivement par doxycycline

(200 mg/j pendant 3 à 5 jours) ce qui a permis d'observer que le taux de transmission de *Bb sl* chez ces patients étaient de 0,7 % (comparable aux 0,8 % des patients avec des tiques non infectées), ce qui est significativement différent du taux de transmission de 12,3 % chez les 97 patients piqués par des tiques infectées et non traités [38] (grade B). Néanmoins, cette étude a un certain nombre de faiblesses, notamment elle ne précise pas le temps d'attachement des tiques dans les différents groupes.

- l'antibioprophylaxie «monodose»

Une étude expérimentale chez des souris (C3H/HeJ) mises en contact avec des nymphes infectées à *Bb sl* a permis de comparer la doxycycline *per os* en dose unique à une cycline retard sous-cutanée. Les souris traitées *per os* ont été infectées dans 43 % des cas alors que les souris traitées par voie parentérale n'ont été infectées qu'exceptionnellement [39]. À ce jour, il n'y pas eu d'évaluation de ce type de stratégie chez l'homme.

Chez l'homme, il n'y a qu'une étude randomisée, contrôlée, en zone d'endémie, comparant la doxycycline en dose unique (200 mg) à un placebo, administrée dans les 72 heures qui ont suivi une piqûre par *Ixodes scapularis* aux USA [40] (grade A). Cette étude, qui excluait les enfants âgés de moins de 8 ans et les femmes enceintes, a permis d'étudier en 10 ans près de 500 sujets chez lesquels il a été possible d'étudier la tique cause de la piqûre. L'objectif était d'éviter l'apparition d'un EM (critère d'infectivité) avec un suivi court de 6 semaines. Le taux d'infection a été de 0,4 % dans le groupe doxycycline et de 3,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,04$). Ce suivi de courte durée n'a pas permis de savoir si ce traitement pouvait éviter l'apparition des signes articulaires et neurologiques. L'analyse de la tolérance, qui n'a été faite que sur 309 patients, a montré plus d'effets indésirables (30 %) dans le groupe doxycycline que dans le groupe placebo (11 %).

Au total, la prophylaxie par doxycycline en prise unique (200 mg) ou en traitement court (3 à 5 jours) est efficace pour réduire significativement le risque de transmission de *Bb sl* après piqûre de tique (grade A). Cependant, l'antibioprophylaxie «monodose» ne doit pas être recommandée systématiquement

mais elle peut être discutée, en zone d'endémie, chez des sujets avec un risque élevé de contamination (en particulier les sujets piqués par plusieurs tiques et dont la durée d'attachement est présumée supérieure à 48-72 heures). Cette décision est prise en fonction d'un rapport bénéfice-risque individuel (grade C).

3.2. Les cas particuliers

- Les jeunes enfants avant l'âge de 8 ans pour lesquels la doxycycline est contre-indiquée

Les études randomisées qui ont évalué les antibioprophylaxies de type traitement curatif ont aussi inclus des enfants. Comme pour l'adulte, ces études n'ont pas démontré de bénéfice de ce type de stratégie quand elle est appliquée systématiquement [31,32,36,40] (grades A, B). Cette antibioprophylaxie n'est donc pas recommandée en cas de piqûre isolée, c'est-à-dire sans signe ou symptôme, mais il est recommandé de surveiller attentivement la zone de piqûre pour s'assurer de l'absence d'apparition d'EM (grade B) [41].

En zone d'endémie, le cas particulier de l'enfant avec de multiples piqûres, quand le temps d'attachement des tiques est supérieur à 72 heures peut faire discuter une antibioprophylaxie par amoxicilline (50 mg/kg/j pendant 10 jours), surtout dans les zones où le taux d'infestation des tiques est connu pour être important.

- Les femmes enceintes

Chez les femmes enceintes, une antibioprophylaxie par amoxicilline (750 mg à 3 g/j pendant 10 à 21 jours) est souvent proposée en cas de piqûre de tique en zone d'endémie (grade C). Ces recommandations sont fondées sur un risque théorique lié à la démonstration chez l'animal et l'homme du passage transplacentaire de *Bb sl* (surtout pendant le 1^{er} trimestre). Malgré l'observation de morts «*in utero*» et de manifestations et malformations cutanées, neurologiques et cardiologiques chez des femmes atteintes de borréliose, il n'a pas été possible de démontrer une relation directe et certaine avec l'infection maternelle [42-45]. Cette absence de risque documenté a été argumentée par plusieurs autres études de cohorte [46-48], des études cas-témoins comparant des enfants atteints ou non de cardiopathies congénitales [49] et des études des

patientes enceintes ayant fait une séroconversion ou une borréliose au cours de la grossesse [50] (grade B).

- Dans une synthèse publiée dans une revue américaine, il a été conclu que malgré la réalité du passage transplacentaire de *Bb sl*, il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse et/ou immunitaire du fœtus lors d'une borréliose de Lyme gestationnelle. Le risque fœtal d'une borréliose de Lyme, s'il n'est pas nul, paraît donc extrêmement faible, ce qui a incité l'Infectious Diseases Society of America à ne pas recommander d'antibioprophylaxie en cas de piqûre de tique isolée chez la femme enceinte [51].

Il n'est donc pas recommandé de proposer systématiquement une antibioprophylaxie à une femme enceinte après une piqûre de tique isolée, mais en zone d'endémie, en cas de piqûres multiples, et en cas d'attachement prolongé de la tique (supérieur à 48 heures) un traitement par amoxicilline pendant 10 à 14 jours peut être discuté en raison d'un risque élevé de contamination (grade C).

- Les immunodéprimés

Il n'y a aucune étude qui permette de justifier une antibioprophylaxie systématique chez un immunodéprimé. Cependant, il y a quelques observations de borrélioses de Lyme disséminées chez des patients infectés par le VIH et chez des patients greffés. En conséquence, en zone d'endémie, en fonction d'un rapport bénéfice-risque individuel, il est possible de proposer une antibioprophylaxie (amoxicilline 3 g/j pendant 10 à 21 jours ou doxycycline 200 mg/j en monodose) à des patients atteints d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire, surtout en cas de piqûres multiples (grade C). Le choix d'un traitement monodose ou de type curatif se fera en fonction de la sévérité du déficit immunitaire.

Références bibliographiques

1. Hayes EB, Piesman J. How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med.* 2003; 348: 2424-30.
2. Piesman J. Strategies for reducing the risk of Lyme borreliosis in North America. *Int J Med Microbiol.* 2006;296 Suppl 1:17-22.
3. Wilson ME. Prevention of tick-borne diseases. *Med Clin North Am.* 2002;86 219-38.
4. Wormser GP. Prevention of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117:385-91.
5. Poland GA. Prevention of Lyme disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:713-24.
6. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 Suppl 1:1-14.
7. Herrington JE. Risk perceptions regarding ticks and Lyme disease: a national survey. *Am J Prev Med.* 2004;26:135-40.
8. Phillips CB, Liang MH, Sangha O, et al. Lyme disease and preventive behaviors in residents of Nantucket Island, Massachusetts. *Am J Prev Med.* 2001;20:219-24.
9. Mitschler A, Grange F, Lipsker D, et al. Knowledge and prevention of tick-bite borreliosis: survey of the population in Alsace, an endemic area. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:547-53.
10. Malouin R, Winch P, Leontsini E, Glass G, et al. Longitudinal evaluation of an educational intervention for preventing tick bites in an area with endemic Lyme disease in Baltimore County, Maryland. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1039-51.
11. Dautel H. Test systems for tick repellents. *Int J Med Microbiol.* 2003; 293 Suppl 37:182-188.
12. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med.* 2002;347:13-18.
13. Combemale P. Repellents. *Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion*, 2001.
14. Ho-Pun-Cheung T, Lamarque D, Josse R, et al. Effet protecteur de vêtements imprégnés de perméthrine vis-à-vis de *D. reticulatus* et *D. marginatus* dans un biotope ouvert du centre-ouest de la France. *Bull Soc Pathol Exot.* 1999; 92:337-340.
15. BEH 23-24 (13 juin 2006). Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. pp 153-76.
16. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:209-15.
17. Lathrop SL, Ball R, Haber P, et al. Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998-July 2000. *Vaccine.* 2002;20:1603-8.
18. Hsia EC, Chung JB, Schwartz JS, Albert DA. Cost-effectiveness analysis of the Lyme disease vaccine. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1651-60.
19. Hanson MS, Edelman R. Progress and controversy surrounding vaccines against Lyme disease. *Expert Rev Vaccine.* 2003;2:683-703.
20. Brown EL, Kim JH, Reisenbichler ES, Hook M. Multicomponent Lyme vaccine: three is not a crowd. *Vaccine.* 2005;23:3687-96.
21. Piesman J, Gern L. Lyme borreliosis in Europe and North America. *Parasitology.* 2004;129 Suppl:S191-220.
22. Falco RC, Fish D, Piesman J. Duration of tick bites in a Lyme disease-endemic area. *Am J Epidemiol.* 1996;143:187-92.
23. Schwartz BS, Goldstein MD. Lyme disease in outdoor workers: risk factors, preventive measures, and tick removal methods. *Am J Epidemiol.* 1990;131:877-85.
24. 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;287:41-52.
25. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002; 2:3-9.
26. Peavey CA, Lane RS. Comparison of infectivities of six tick-derived isolates of *Borrelia burgdorferi* for rodents and ticks. *J Clin Microbiol.* 1996;34:71-75.
27. McKiernan FE, Melsi JW. Letter. *N Engl J Med.* 1993;328:137-8.
28. Maiwald M, Oehme R, March O, Petney TN, Kimmig P, Naser K, et al. Transmission risk of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from *Ixodes ricinus* ticks to humans in southwest Germany. *Epidemiol Infect.* 1998;121:103-8.
29. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med.* 1998;9:137-42.

30. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. *Pediatrics*. 1985;75:997-1002.
31. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis*. 1989;159:136-9.
32. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child*. 1993;147: 945-7.
33. Wormser GP. Controversies in the use of antimicrobial for the prevention and treatment of Lyme disease. *Infection*. 1996;24:178-81.
34. Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med*. 1992;327:534-41.
35. Dennis DT, Meltzer MI. Antibiotic prophylaxis after tick bites. *Lancet*. 1997;350:1191-2.
36. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med*. 1992;327:1769-73.
37. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med*. 1996;11:329-33.
38. Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvitina HG, Gorban LY. Prevention of borreliosis in persons bitten infected ticks. *Infection*. 1996;24:187-9.
39. Zeidner NS, Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J. Sustained-release formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2697-99.
40. Nadelman RB, Wormser GP. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease (letter). *N Engl J Med*. 2001;345:1349.
41. Feder HM, Gerber MA, Krause PJ, Ryan R, Shapiro E. Early Lyme disease : a flu-like illness without *Erythema migrans*. *Pediatrics*. 1993;91:456-9.
42. Gardner T. Lyme disease. In : Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders;1995:447-528.
43. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Stade J D, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA*. 1986; 255:3394-96.
44. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med*. 1985;103:67-9.
45. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatr Neurol*. 1994;11:41-3.
46. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome : a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993:367-74.
47. Maraspin V, Cimpeman J, Lotric-Furlan S, Pleteriski-rigler D, Strle F. Treatment of *Erythema migrans* in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1996;22:788-93.
48. Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1995;9:320-30.
49. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease : a case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;711-6.
50. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleteriski-Rigler D, Strle F. *Erythema migrans* in pregnancy. *Wein Klein Wochenschr*. 1999;111:933-40.
51. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen Update: Lyme Disease. *Teratology*. 2001;64:276-81.