



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

Adopté par le Collège le 13 février 2025

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	Actualisation complète de la recommandation de bonne pratique publiée en 2018
Cibles concernées	<p>Populations concernées</p> <p>Cette recommandation vise les patients atteints ou suspects d'être atteints de la borréliose de Lyme ou d'une autre maladie vectorielle à tiques.</p> <p>Professionnels concernés</p> <p>Cette recommandation de bonne pratique est destinée aux professionnels suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">— l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de patients atteints ou suspects d'être atteints de la borréliose de Lyme ou d'une autre maladie vectorielle à tiques. Il s'agit principalement des médecins généralistes, des infectiologues, des pédiatres, des neurologues, des dermatologues, des rhumatologues, des cardiologues, des internistes, des ophtalmologistes, des psychologues, des psychiatres, des pédiatres, des microbiologistes, des immunologistes et des personnels infirmiers impliqués dans la prise en charge de ces personnes, mais aussi les professionnels de santé travaillant dans les CR-MVT et CC-MVT ;— les usagers du système de santé ;— les pouvoirs publics : ministère de la Santé, ARS...
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Aude Gautier et Estelle Lavie, cheffes de projet, service des bonnes pratiques de la HAS (cheffe de service : Dr Morgane Le Bail) Secrétariat : Jessica Layouni
Recherche documentaire	Mireille Cecchin, documentaliste ; Maud Lefèvre, assistante documentaliste (cheffe de service : Frédérique Pagès)
Auteurs	Dr Pauline Arias, infectiologue, chargée de projet, Villeneuve-Saint-Georges Dr Kevin Bouiller, infectiologue, chargé de projet, Besançon Dr Steve Ngujala, médecin de santé publique, chargé de projet, Melun
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Adoption	Version du 13 février 2025
Actualisation	
Autres formats	Texte des recommandations et fiches pratiques de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2025 – ISBN : 978-2-11-172712-0

Sommaire

Introduction	9
1. Épidémiologie et prévention	13
1.1. Épidémiologie des tiques	13
1.1.1. Répartition géographique des tiques	13
1.1.2. Répartition géographique des tiques <i>Ixodes</i>	14
1.1.3. Micro-organismes transmis par les tiques à l'Homme	21
1.2. Épidémiologie de la BL	24
1.2.1. Conditions de transmission de la BL	24
1.2.2. Répartition géographique de la BL	24
1.3. Prévention primaire : éviter les piqûres de tique	29
1.3.1. Protection mécanique	29
1.3.2. Protection chimique	30
1.3.3. La vaccination	33
1.3.4. Information et communication auprès du grand public	34
1.4. Prévention secondaire	34
1.4.1. Une inspection méticuleuse après une exposition à risque aux piqûres de tique	34
1.4.2. L'extraction de la tique	34
1.4.3. Les autotests de la maladie de Lyme vendus en pharmacie	36
1.4.4. Conduite à tenir après une piqûre de tique	40
2. Manifestations cliniques	49
2.1. Atteintes cutanées	49
2.1.1. EM unique ou multiple	49
2.1.2. Lymphocytome borrélien	55
2.1.3. Acrodermatite chronique atrophiante	59
2.2. Atteintes neurologiques	61
2.2.1. Formes fréquentes de neuroborréliose	62
2.2.2. Autres atteintes neurologiques plus rares	64
2.2.3. Évolution	65
2.3. Atteintes rhumatologiques	72
2.3.1. Atteinte articulaire	72
2.3.2. Atteintes articulaires atypiques	73
2.4. Atteintes cardiaques	74
2.5. Atteintes ophtalmologiques	77
2.6. Troubles psychiatriques présents lors du diagnostic de BL	78
2.7. Terrains particuliers	81

2.7.1. BL chez la femme enceinte	81
2.7.2. Immunodépression	83
3. Stratégies diagnostiques	97
3.1. Sérologie	97
3.2. Synthèse intrathécale	100
3.3. PCR <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	106
3.4. Culture et histologie	107
3.5. Autres tests biologiques	107
3.5.1. La chimiokine 13 à motif C-X-C (CXCL13)	107
3.5.2. Autres tests diagnostiques de la BL	109
3.6. Imagerie	115
4. Traitement de la borréliose de Lyme	128
4.1. Recommandations générales relatives à l'antibiothérapie	128
4.2. Initiation de l'antibiothérapie pour le traitement d'une borréliose de Lyme	130
4.3. Traitements selon les formes cliniques	133
4.3.1. Les formes cutanées	133
4.3.2. Neuroborréliose	159
4.3.3. Atteinte articulaire	173
4.3.4. Atteinte ophtalmologique	186
4.3.5. Atteinte cardiaque	187
4.4. Effets secondaires des traitements et complications des traitements de la borréliose de Lyme	191
5. Syndrome post-borréliose de Lyme traitée	195
5.1. Introduction sur les syndromes fonctionnels post-infectieux	196
5.1.1. De l'infection au syndrome post-infectieux	196
5.1.2. Syndromes post-infectieux et séquelles : deux entités distinctes	197
5.1.3. Syndromes post-infectieux et pathologies secondaires : deux entités à évoquer	198
5.1.4. Syndromes post-infectieux et diagnostics différentiels : des entités multiples, complexes et bien distinctes	198
5.1.5. Syndrome post-infectieux : une pathogenèse complexe devant bénéficier d'une approche médicale et biopsychosociale	199
5.2. Syndrome post-borréliose de Lyme traitée (PTLDS)	201
5.2.1. Définition : synthèse des recommandations européennes et américaines récemment actualisées et proposition du groupe de travail de la HAS	201
5.2.2. Prévalence et déterminants associés	205
5.2.3. Évaluation diagnostique clinique et paraclinique	206
5.2.4. Prise en charge et suivi	210
5.3. Propositions de recommandations concernant la prise en charge du PTLDS	212
5.4. Hypothèses physiopathologiques et pistes de recherche	215

5.4.1.	Hypothèses physiopathologiques	215
5.4.2.	Caractéristiques des symptômes du PTLDS, prévalence et facteurs déterminants	226
5.5.	Prise en charge thérapeutique des symptômes post-traitement de la borréliose de Lyme	231
5.5.1.	Indication de l'antibiothérapie	231
5.5.2.	Autres traitements médicamenteux non anti-infectieux	238
5.5.3.	Traitements et prises en charge non médicamenteuses	239
5.5.4.	Parcours de soins coordonnés des patients : rôle des médecins traitants, des CC MVT et des CR MVT	241
5.6.	Conclusion	246
5.6.1.	Proposition d'axes de recherche	246
5.6.2.	Synthèse	247
6.	Autres maladies vectorielles à tiques (MVT)	255
6.1.	Les rickettsioses	255
6.1.1.	Agents étiologiques et vecteurs	255
6.1.2.	Épidémiologie	255
6.1.3.	Manifestations cliniques	257
6.1.4.	Stratégie diagnostique	259
6.1.5.	Stratégie thérapeutique	259
6.2.	La tularémie	261
6.2.1.	Agents étiologiques et vecteurs	261
6.2.2.	Épidémiologie	262
6.2.3.	Manifestations cliniques	264
6.2.4.	Stratégie diagnostique	266
6.2.5.	Stratégie thérapeutique	266
6.2.6.	Prévention	267
6.3.	L'encéphalite à tiques	269
6.3.1.	Agents étiologiques et vecteurs	269
6.3.2.	Épidémiologie	271
6.3.3.	Manifestations cliniques	273
6.3.4.	Stratégie diagnostique	273
6.3.5.	Stratégie thérapeutique	274
6.3.6.	Prévention	275
6.3.7.	Conclusion	276
6.4.	Les fièvres récurrentes à tiques	277
6.4.1.	Agents étiologiques et vecteurs	277
6.4.2.	Épidémiologie	278
6.4.3.	Manifestations cliniques	278
6.4.4.	Stratégie diagnostique	279
6.4.5.	Stratégie thérapeutique	279

6.4.6. Prévention	280
6.4.7. Conclusion	280
6.5. L'anaplasmose granulocytaire humaine	283
6.5.1. Agents étiologiques et vecteurs	283
6.5.2. Épidémiologie	283
6.5.3. Manifestations cliniques	284
6.5.4. Stratégie diagnostique	284
6.5.5. Stratégie thérapeutique	285
6.6. La babésiose	286
6.6.1. Agents étiologiques et vecteurs	286
6.6.2. Épidémiologie	286
6.6.3. Manifestations cliniques	286
6.6.4. Stratégie diagnostique	287
6.6.5. Stratégie thérapeutique	288
6.7. <i>Neoehrlichia mikurensis</i>	289
6.7.1. Agents étiologiques et vecteurs	290
6.7.2. Épidémiologie	290
6.7.3. Manifestations cliniques	291
6.7.4. Stratégie diagnostique	291
6.7.5. Stratégie thérapeutique	291
6.8. La FHCC (la fièvre hémorragique de Crimée-Congo)	292
6.8.1. Agents étiologiques et vecteurs	292
6.8.2. Épidémiologie	292
6.8.3. Manifestations cliniques	294
6.8.4. Stratégie diagnostique	295
6.8.5. Stratégie thérapeutique	295
6.8.6. Prévention	297
6.9. Les co-infections : un ou plusieurs micro-organismes responsables de MVT	299
Table des annexes	303
Table des tableaux	304
Méthode de travail	328
Recherche documentaire	332
Références bibliographiques	350
Participants	379

Introduction

Contexte d'élaboration de la recommandation

À la demande de la direction générale de la Santé, la Haute Autorité de santé (HAS) a élaboré, avec plusieurs sociétés savantes et associations de patients, une première version de la recommandation de bonne pratique « Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques » en 2018.

À la suite de la publication du guide du parcours de soins pour les patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme en 2022¹, l'actualisation complète de cette recommandation de bonne pratique est réalisée grâce à l'implication des professionnels de santé proposés par les sociétés savantes et les conseils nationaux professionnels concernés et avec la contribution active des usagers du système de santé proposés par plusieurs associations de patients². La présence des usagers du système de santé au sein du groupe de travail et du groupe de lecture a permis de prendre en compte les différents courants d'opinion, leurs attentes, leurs expériences et leurs valeurs dans le cadre de ce travail.

La borréliose de Lyme est due à une infection par *Borrelia burgdorferi sensu lato*, bactérie transmise à l'être humain lors d'une piqûre de tique appartenant au genre *Ixodes*. Le risque de transmission à l'Homme d'un pathogène responsable d'une maladie à l'occasion d'une piqûre de tique est faible (1 à 4 %) et dépend du temps d'attachement de la tique à la peau, de facteurs propres à la tique et de facteurs propres à l'individu. La borréliose de Lyme est la maladie vectorielle transmise par les tiques la plus fréquente de l'hémisphère Nord. *Borrelia burgdorferi sensu lato* est le pathogène le plus fréquemment transmis dans l'hémisphère Nord.

Les autres maladies transmissibles par des tiques ou maladies vectorielles à tiques (MVT) en France sont : les rickettsioses, la tularémie, l'encéphalite à tiques, les fièvres récurrentes à tiques, l'anaplas-mose granulocytaire humaine, la babésiose, la néoehrlichiose à *Neoehrlichia mikurensis* et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Les co-infections (expression clinique concomitante de plusieurs infections transmises par les tiques), bien qu'exceptionnelles, peuvent également survenir.

Objectifs et limites de la recommandation

Cette actualisation de recommandation de bonne pratique, en complément du guide du parcours de soins publié en 2022 sur cette même thématique¹, a pour objectif principal d'harmoniser les pratiques cliniques et d'aider les praticiens dans leurs démarches diagnostique et thérapeutique et ainsi d'éviter de laisser un patient présentant une borréliose de Lyme ou une suspicion de borréliose de Lyme, voire d'une autre maladie vectorielle à tiques, en errance médicale en France.

Cette actualisation de recommandation de bonne pratique a pour but de faire le point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant :

- l'épidémiologie et la prévention (cf. chapitre 1) ;

¹ Guide du parcours de soins de patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme. HAS ; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3323862/fr/guide-du-parcours-de-soins-de-patients-presentant-une-suspicion-de-borreliose-de-lyme

² Des usagers du système de santé proposés par la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT), France Lyme, Le Relais de Lyme et Lympact ont participé aux réunions du groupe de travail.

- les manifestations cliniques (cf. chapitre 2) ;
- les stratégies diagnostiques (cf. chapitre 3) ;
- le traitement de la borréliose de Lyme (cf. chapitre 4) ;
- le syndrome post-borréliose de Lyme traitée (cf. chapitre 5) ;
- les autres maladies vectorielles à tiques (cf. chapitre 6).

Plus concrètement, cette actualisation de recommandation de bonne pratique permet notamment :

- d'effectuer la mise à jour des données épidémiologiques et des messages clés de prévention (cf. chapitre 1) ;
- de réaliser un tableau synthétique des différentes manifestations cliniques avec des exemples de photos à l'appui dans le cas d'atteintes cutanées (cf. chapitre 2) ;
- d'élaborer un algorithme d'aide au diagnostic à partir du trépied diagnostique de la borréliose de Lyme disséminée chez un patient n'ayant jamais reçu d'antibiothérapie anti-*Borrelia*, replaçant ainsi la clinique au centre du diagnostic en l'articulant avec la chronologie d'exposition aux tiques et de synthèse des anticorps dans le sang (cf. chapitre 3) ;
- de construire un algorithme de la prescription d'une antibiothérapie pour la borréliose de Lyme prouvée, et dans les cas complexes où les trois critères diagnostiques de borréliose de Lyme ne sont pas vérifiés (un critère manquant), d'envisager une antibiothérapie d'épreuve (cf. chapitre 4) ;
- d'encadrer la prescription d'une seconde ligne d'antibiothérapie, possiblement indiquée lors de situations complexes et rares de neuroborréliose et arthrite récurrente de Lyme, au sein de la cohorte nationale des CR MVT (cf. chapitre 4) ;
- de préciser le syndrome post-borréliose de Lyme traitée, ou PTLDS (*Post-Treatment Lyme Disease Syndrome*), avec une introduction générale sur les syndromes post-infectieux (cf. chapitre 5) ;
- de synthétiser les principales caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des autres maladies vectorielles à tiques dans des tableaux distincts (cf. chapitre 6).

Des incertitudes et des désaccords sur les mécanismes physiopathologiques du PTLDS demeurent, notamment sur la persistance ou non de la bactérie à ce stade. Cette actualisation, fruit d'une co-construction, d'un effort de clarification, de synthèse entre des approches différentes dans la compréhension de cette pathologie, ne saurait lever toutes les incertitudes scientifiques. À ce jour, la littérature scientifique n'apporte pas d'éléments de preuve robustes pour répondre à toutes les questions sur la compréhension physiopathologique des syndromes post-infectieux (dont le PTLDS). De multiples hypothèses, non exclusives entre elles, sont à l'étude, notamment : une dérégulation immunitaire conduisant à une inflammation chronique et/ou à l'apparition d'auto-anticorps, la persistance du pathogène ou de fragments antigéniques, l'altération du microbiote bactérien, viral et fongique, des mécanismes de sensibilisation neurologique et/ou psychologique.

Par ailleurs, concernant la prise en charge psychologique des patients atteints de PTLDS, les thérapies cognitivo-comportementales n'ont pas été recommandées, un consensus à l'unanimité du groupe de travail n'ayant pas été atteint.

Ainsi, pour améliorer la compréhension physiopathologique, le diagnostic et la prise en charge des patients présentant un PTLDS, des investigations en recherche clinique sont essentielles et le groupe de travail souligne la nécessité de poursuivre la mise en œuvre d'essais cliniques de haut niveau de preuve en proposant différents axes de recherche :

- déterminer la fréquence, l'intensité, les facteurs de risque et l'évolution des symptômes fonctionnels à la suite d'une borréliose de Lyme traitée ;
- identifier un ensemble de paramètres (clinique, biologique et par imagerie) qui pourront aider au diagnostic et au sous-typage éventuel des PTLDS ;
- évaluer l'utilisation des anti-infectieux (molécules, posologie, durée...) et des autres traitements dans le cadre d'essais cliniques thérapeutiques ;
- consolider les connaissances relatives aux diagnostics différentiels chez les patients présentant une suspicion de PTLDS ;
- développer une démarche de recherche pluridisciplinaire et translationnelle pour comprendre le PTLDS dans sa globalité. Les dimensions immunologique, génétique, neurologique, endocrine, métabolique, microbiologique, psychologique et sociologique seront incluses parmi les champs de la recherche (sans exclure les autres champs possibles).

Pour l'élaboration de ces études cliniques, la collaboration des centres de référence et de compétence des maladies vectorielles liées aux tiques (CR MVT et CC MVT), du centre national de référence des *Borrelia*, des professionnels de santé, des chercheurs et des patients est fondamentale. En effet, le réseau des CR MVT a permis l'harmonisation des prises en charge médicales diagnostiques et thérapeutiques sur le territoire national et l'accès à des soins de qualité pour les patients. La prise en charge coordonnée proposée permet de faire entrer le patient dans un parcours de soins pluridisciplinaire selon ses besoins afin de limiter l'errance diagnostique et le recours à des modalités thérapeutiques non recommandées pouvant conduire à des effets indésirables sévères. Cette collaboration permet également de constituer des cohortes de patients indispensables à la réalisation de ces études pour progresser sur la physiopathologie et les modalités thérapeutiques, notamment dans le cadre du PTLDS.

La HAS rappelle que l'élaboration de recommandations sur les mécanismes physiopathologiques d'une pathologie et la coordination/réalisation de ces essais cliniques sont hors du champ de ses missions, telles que définies par l'article L. 161-37 du Code de la sécurité sociale.

Populations concernées

Cette recommandation vise les patients atteints ou suspects d'être atteints de la borréliose de Lyme ou d'une autre maladie vectorielle à tiques.

Professionnels concernés

Cette recommandation de bonne pratique est destinée aux professionnels suivants :

- l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de patients atteints ou suspects d'être atteints de la borréliose de Lyme ou d'une autre maladie vectorielle à tiques. Il s'agit principalement des médecins généralistes, des infectio-

logues, des pédiatres, des neurologues, des dermatologues, des rhumatologues, des cardiologues, des internistes, des ophtalmologistes, des psychologues, des psychiatres, des microbiologistes, des immunologistes et des personnels infirmiers impliqués dans la prise en charge de ces personnes, mais aussi les professionnels de santé travaillant dans les CR MVT et CC MVT ;

- les usagers du système de santé ;
- les pouvoirs publics : ministère de la Santé, ARS...

Toutes les recommandations mentionnées dans ce document ont été validées par l'ensemble des membres du groupe de travail.

1. Épidémiologie et prévention

La borréliose de Lyme (BL) est la plus fréquente des maladies vectorielles transmises par des tiques dans l'hémisphère Nord. En Europe, la BL est due à des bactéries du groupe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb* sl) qui sont transmises par une tique « dure » appartenant au genre *Ixodes*.

Pour être infecté, l'Homme, qui est un hôte accidentel, doit être piqué par une tique du genre *Ixodes* infestée par *Bb* sl. Le risque de transmission 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 d'attachement à la peau de la tique et probablement de facteurs propres à l'individu.

Il existe d'autres maladies vectorielles transmises par les tiques *Ixodes*, mais aussi transmises par d'autres genres de tiques (*Dermacentor*, *Hyalomma*, etc.).

1.1. Épidémiologie des tiques

1.1.1. Répartition géographique des tiques

Les principales tiques d'intérêt en France sont du genre *Ixodes*, *Dermacentor* et *Rhipicephalus*. En Europe du Sud, *Hyalomma* et *Haemaphysalis* sont aussi présentes (cf. figure 1).

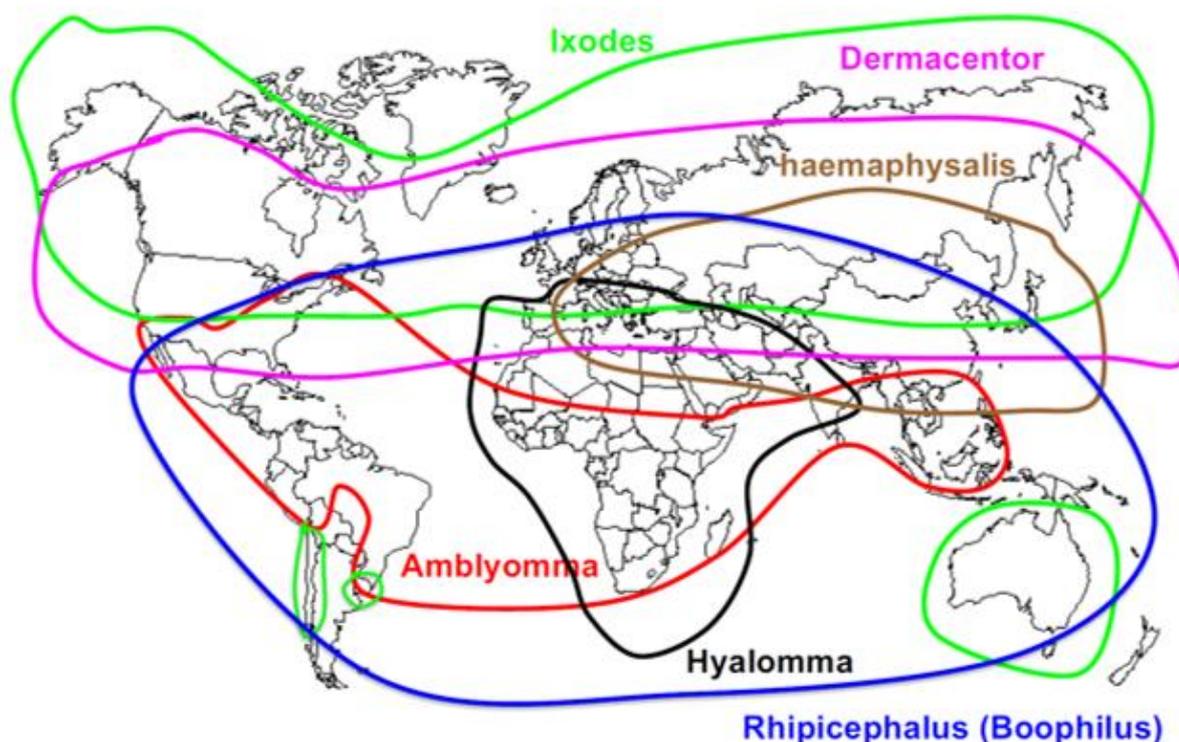


Figure 1. Dominance géographique mondiale des principaux genres de tiques dures d'importance médicale et vétérinaire (1)

Source : Bonnet S, Institut national de la recherche agronomique. Mise en place d'une méthode alternative au modèle animal pour l'infection et le gorgement des tiques par l'utilisation d'un système de gorgement sur membrane. Paris: INRA; 2015. https://www.fondation-droit-animal.org/documents/PrixKastker2015_Bonnet_Presentation.pdf

1.1.2. Répartition géographique des tiques *Ixodes*

Les tiques du genre *Ixodes* (qui font partie des « tiques dures ») sont le principal vecteur des maladies vectorielles en Europe.

La tique *Ixodes ricinus* (IR) est la plus fréquente en Europe alors qu'*Ixodes scapularis* est plus fréquente sur la côte Est des États-Unis, *I. pacificus* sur la côte Ouest des États-Unis et *I. persulcatus* en Europe de l'Est et Asie. Ces tiques fréquentent les zones humides, surtout les forêts de feuillus.

Les tiques *Ixodes ricinus* existent dans toute la France métropolitaine (cf. figure 1). Elles ont une activité saisonnière maximale du printemps à la fin de l'automne, avec des cas de piqûre rapportés en hiver en raison de températures douces. La présence de tiques est aussi décrite au-dessus de 1 500 mètres d'altitude, surtout dans les endroits avec de nombreux fruits à coque ou des baies (consommées par les petits rongeurs qui constituent leur principal réservoir), mais avec une abondance et un taux d'infestation moindre (cf. paragraphe suivant) (2, 3).

Rappel sur le cycle de la tique *Ixodes ricinus*

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

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



Photo des trois stades de la tique *Ixodes ricinus*

De gauche à droite : adulte, nymphe et larve

Tailles moyennes aux différents stades :

Larve : 1 mm

Nymphe : 1,5 mm

Adulte : 3 mm



Photo d'une nymphe gorgée (à gauche) et d'une non gorgée (à droite)

Tailles moyennes aux différents stades :

3 mm (nymphe non gorgée) jusqu'à 1 cm (nymphe gorgée)

Ces photos sont la propriété du CNR *Borreli*®

1.1.2.1. Études analysées depuis la dernière recommandation de 2018 sur la répartition géographique des tiques *Ixodes* et leur densité

Dans une étude réalisée dans le Jura suisse, une collecte de tiques dans trois sites avec des altitudes différentes (700 m, 900 m et 1 100 m) a été analysée sur 15 ans. Les facteurs environnementaux : la température, l'humidité, la saturation de l'air, et le nombre de fruits à coque présent sur les arbres (glands) étaient récoltés chaque année. 39 255 *I. ricinus* ont été collectées (31 067 nymphes et 8 188 adultes). Le taux moyen de tiques nymphes par 100 m² variait en fonction des trois sites : basse altitude : 59,0 [IC 95 % : 46,4-75,0], moyenne altitude : 48,7 [IC 95 % : 38,3-62,0] et haute altitude : 31,6 [IC 95 % : 24,9-40,2]. Les facteurs environnementaux les plus liés à l'incidence des tiques étaient principalement le nombre de fruits à coque présent chaque année, le taux d'humidité, l'année de collecte et la saturation en oxygène de l'air. La température avait un rôle moins important.

Cette étude confirme le rôle modéré de la température dans la variation d'incidence des tiques. Le rôle le plus important reste la présence de fruits à coque. Ceci est probablement expliqué par la présence plus importante d'animaux sauvages se nourrissant de fruits à coque et pouvant être piqués par les tiques, constituant ainsi un réservoir important (4).

Dans une étude néerlandaise sur 10 ans dans 11 endroits différents des Pays-Bas, ont été évalués les effets des facteurs climatiques et de l'habitat sur la variation temporelle et spatiale de l'activité des tiques *Ixodes ricinus*. Des différences marquées dans le nombre total de tiques ont été trouvées entre les sites et les années. Aucun effet des facteurs climatiques sur le nombre total de tiques par an n'a été observé, mais la température a un effet important sur le début de l'activité des tiques. Il a également été noté une association positive entre [1] l'épaisseur de la couche d'humus et les densités des trois stases de tiques, [2] l'abondance de mousse et de mûres et les densités de larves, et [3] l'abondance de myrtilles et les densités de larves et de nymphes. Les variables climatiques ne sont pas directement associées à la densité des tiques aux Pays-Bas, mais les températures hivernales et printanières influencent le début de l'activité des tiques. Des habitats avec des types de végétation similaires peuvent avoir des densités de tiques différentes, ce qui indique que la végétation et surtout la faune sont susceptibles de contribuer considérablement à la variation de la densité de tiques (5).

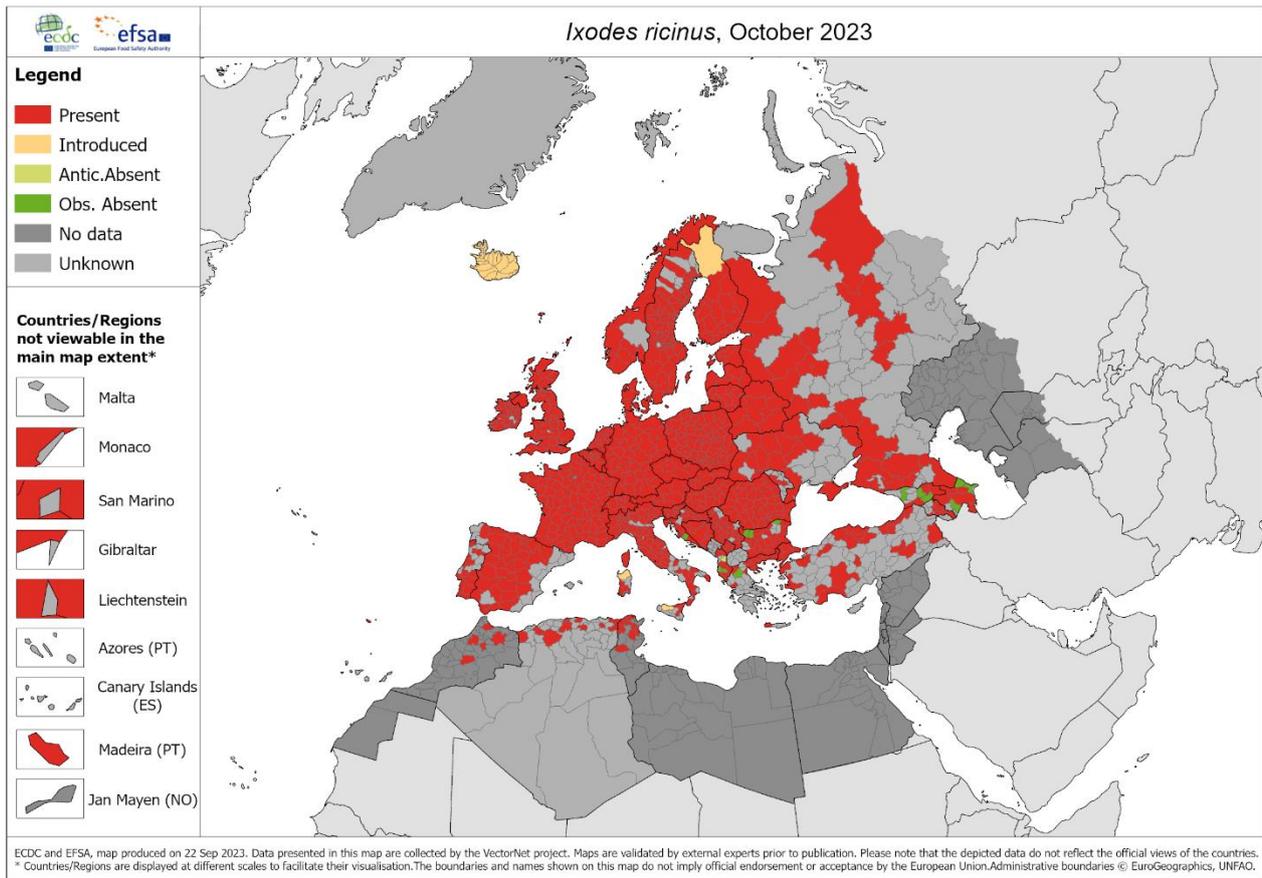


Figure 2. Répartition de la tique *Ixodes ricinus* en Europe. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tick maps. Stockholm: ECDC; 2023. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps> (6)

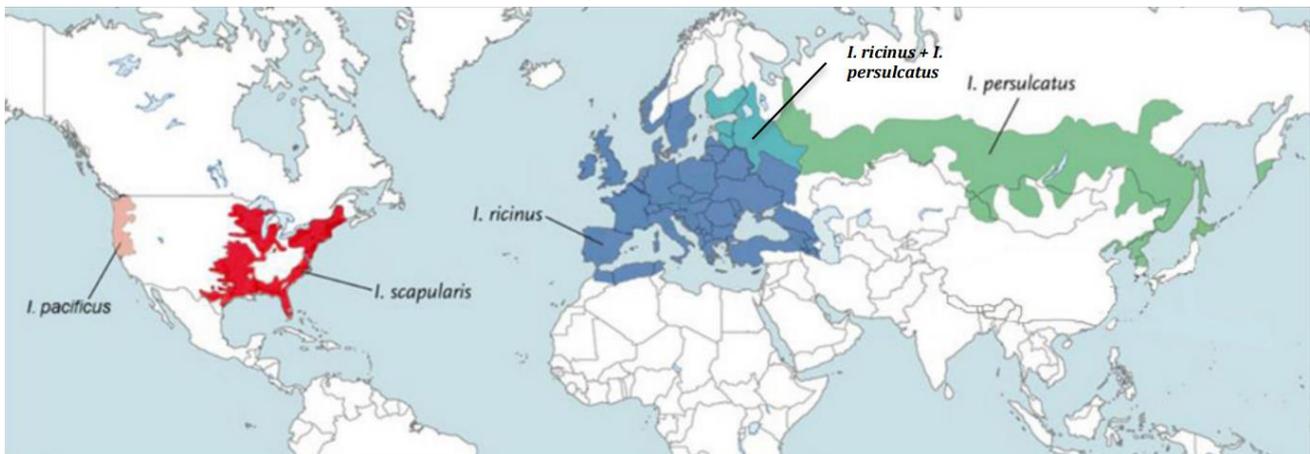


Figure 3. Répartition des espèces d'*Ixodes* dans le monde d'après Diuk-Wasser MA, Vannier E, Krause PJ. Co-infection by ixodes tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences. Figure 1. Geographic Distribution of Ixodes Ticks that Transmit Human Pathogens p.31. Trends Parasitol 2016;32(1):30-42 <https://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2015.09.008> (7)

Répartition géographique des autres tiques

D'autres genres de tiques (*Dermacentor*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis* et *Rhipicephalus*) ont été décrits en Europe et en France, et sont également responsables de transmission d'agents pathogènes à l'Homme :

- *Ixodes ricinus* (figures 2 et 3) est plus souvent retrouvée dans les zones humides et forestières, plus rarement signalée dans la région méditerranéenne (trop sèche) (3) ;
- *Dermacentor* est présente dans toutes les régions françaises (figure 4) ;
- *Rhipicephalus sanguineus* est plus particulièrement la tique du chien. Elle est retrouvée dans les niches ou sur les murs extérieurs des maisons. La plupart des régions de France sont concernées, mais l'activité de piqûre est plus élevée dans le sud de la France ;
- *Hyalomma marginatum* est surtout retrouvée au niveau du pourtour méditerranéen (figure 5).

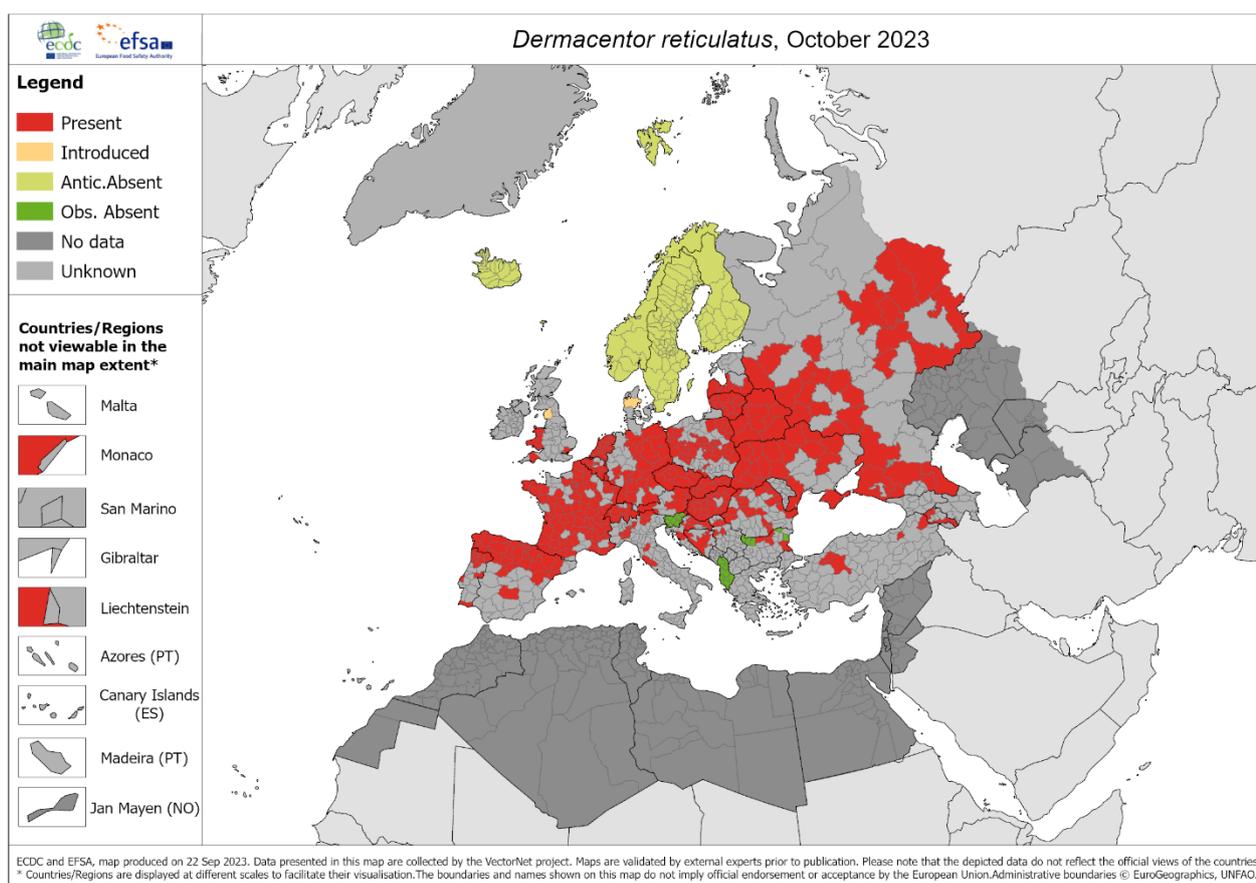


Figure 4. Répartition de la tique *Dermacentor reticulatus* en Europe. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tick maps. Stockholm: ECDC; 2023. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps> (6)

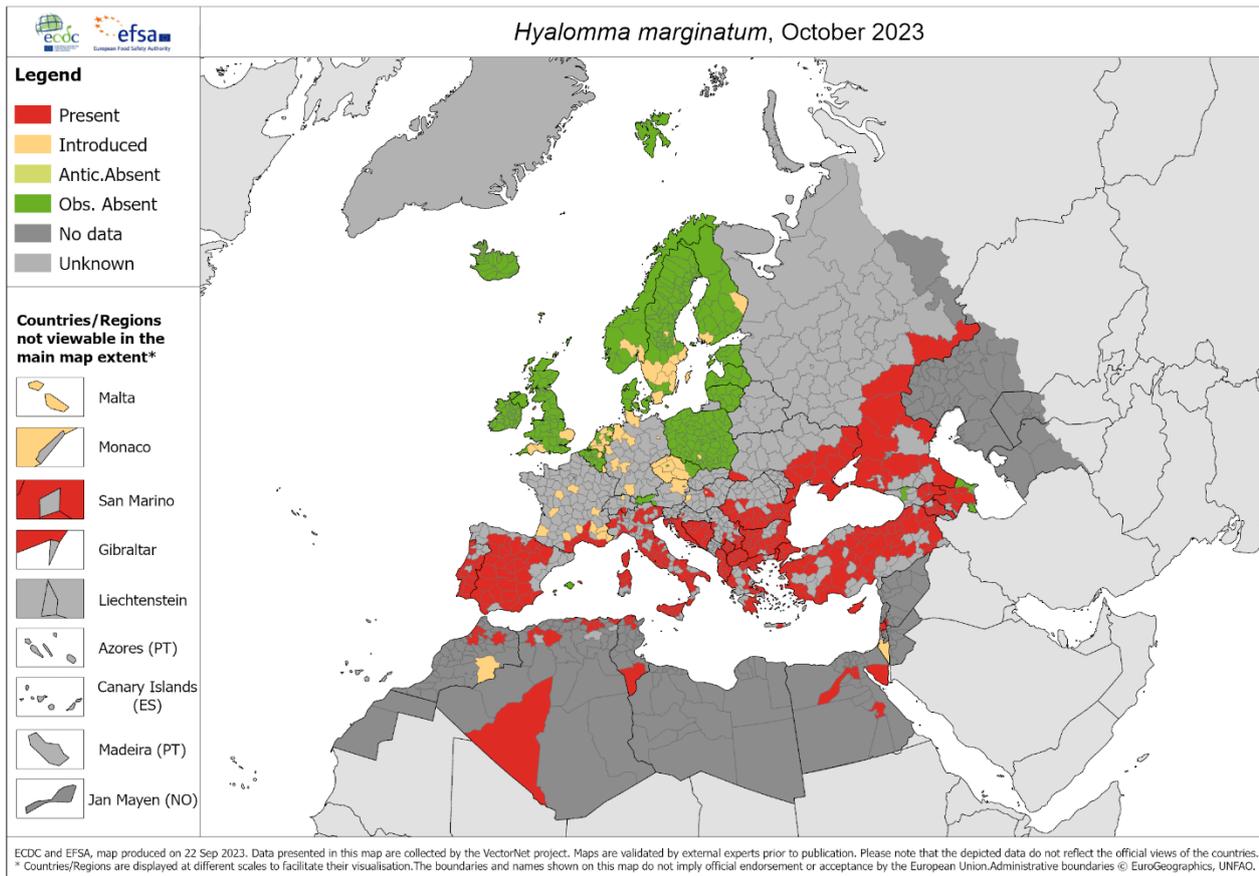


Figure 5. Répartition de la tique *Hyalomma marginatum* en Europe. European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tick maps. Stockholm: ECDC; 2023. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>) (6)

Densité de tiques et taux d'infestation par des micro-organismes

Dans le cadre du premier plan national de lutte contre la borréliose de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques, lancé en 2016, le réseau CiTIQUE, coordonné par l'INRAE, s'est appuyé dès juillet 2017 sur la création de l'application gratuite « Signalement TIQUE » en partenariat avec le ministère des Solidarités et de la Santé. Cette application a été mise à disposition de tous les citoyens en mai 2020 pour faciliter les remontées d'information et personnaliser le suivi des piqûres de tique. Elle a été téléchargée plus de 70 000 fois en moins de quatre ans et près de 2 000 tiques ont pu être analysées. Grâce aux tiques collectées depuis 2017, le programme CiTIQUE a montré que 15 % des tiques ayant piqué les participants étaient porteuses de *Borrelia burgdorferi* sl et 14 % étaient porteuses d'un autre micro-organisme (figure 6). Parmi les autres micro-organismes, en deuxième position ont été trouvés des *Rickettsia* (8,6 %) (principalement *Rickettsia helvetica*, dont la valeur pathogène est discutée), puis *Anaplasma phagocytophilum* (7,1 %), *Neoehrlichia mikurensis* (2,5 %), *Babesia* (1,25 %) (dont *Babesia venatorum* chez 14 tiques et *Babesia divergens* chez 5) et enfin *Borrelia miyamotoi* (1,25 %). Aucune tique n'était porteuse de *Francisella tularensis*. À noter également que 26,8 % des tiques porteuses de *Bb* sl (78 tiques) étaient associées à un autre pathogène, principalement *Anaplasma phagocytophilum* (n = 25) et *Rickettsia helvetica* (n = 22) (8). À noter, les virus n'ont pas été recherchés.

Alors qu'entre 2017 et 2019, 28 % des personnes avaient déclaré s'être fait piquer dans un jardin privé en France, ce taux s'est élevé à 47 % entre mars et avril 2020 (période de confinement strict en France)

sur l'ensemble du territoire métropolitain (<https://www.citique.fr/>; <https://www.inrae.fr/actualites/cartographier-risque-piqure-tique-france-derniers-resultats-du-programme-citique-nouveau-volet-risque-proximite>). À noter que les résultats de CiTIQUE sont basés sur des données déclaratives et qu'ils ne sont que partiellement disponibles à ce jour et encore non publiés. Concernant le biais déclaratif, il est à noter que les taux de déclaration peuvent varier selon les habitudes des citoyens : un citoyen en milieu citadin ou en zone de faible endémie sera plus incité à déclarer une piqûre de tique qu'un citoyen en zone rurale ou de forte endémie qui ne déclarera pas systématiquement toutes ses piqûres de tique. En effet, le taux de piqûre de tique déclaré sur l'application apparaît quasiment aussi élevé en Midi-Pyrénées, en Bretagne ou en Normandie qu'en Franche-Comté, en Limousin ou en Rhône-Alpes où l'incidence des cas humains est nettement plus élevée.

Ces résultats doivent donc être pris avec précaution avant leur publication complète.

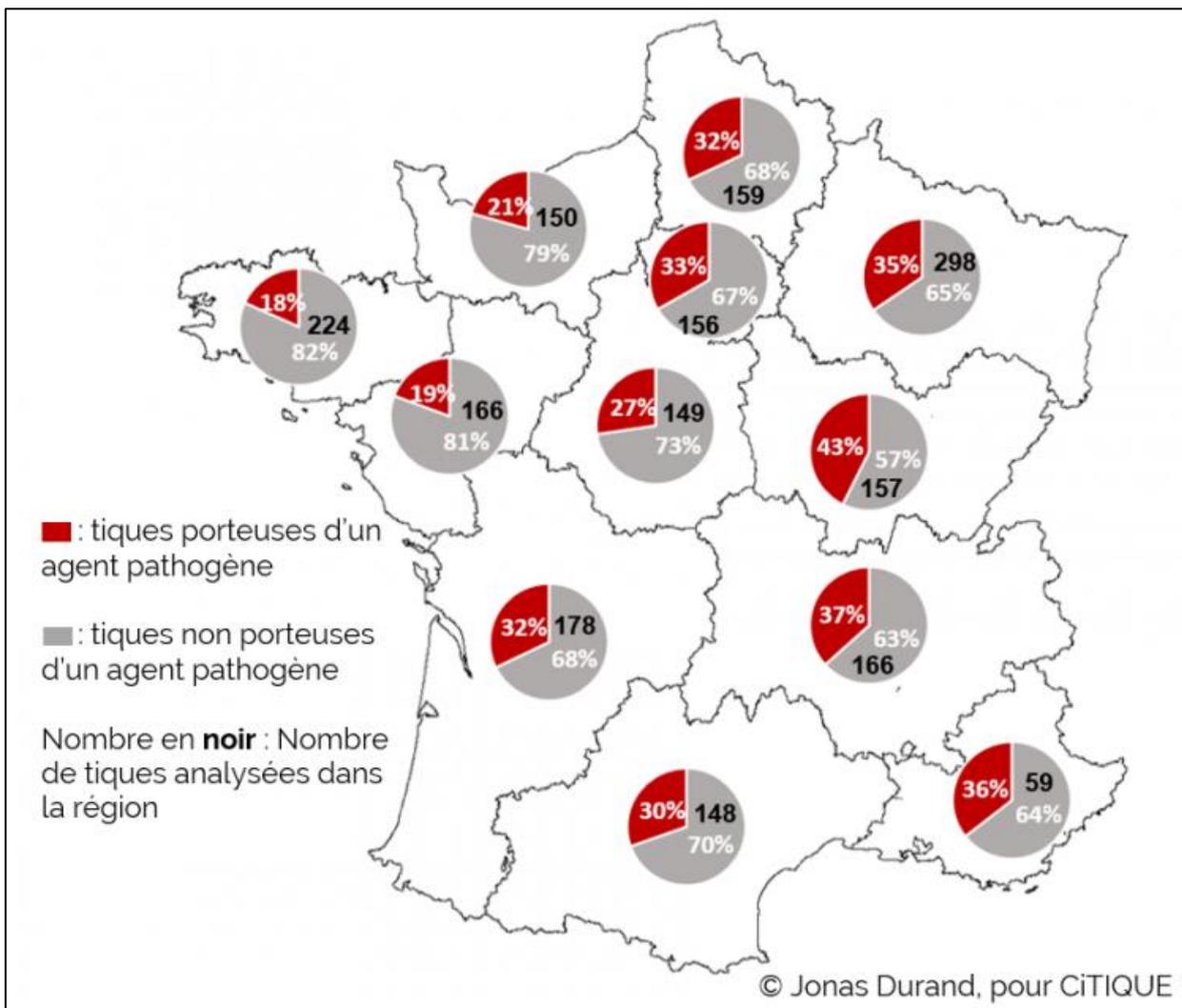


Figure 6. Nombre de tiques et pourcentage de tiques porteuses d'un micro-organisme potentiellement pathogène en France. Résultats CiTIQUE. Institut national de recherche pour l'agriculture l'alimentation et l'environnement. Cartographier le risque de piqûre de tique en France : derniers résultats du programme CiTIQUE et nouveau volet sur le risque de proximité 2021. <https://www.inrae.fr/actualites/cartographier-risque-piqure-tique-france-derniers-resultats-du-programme-citique-nouveau-volet-risque-proximite> (9)

1.1.2.2. Études réalisées en Europe sur le portage de micro-organismes par les tiques et la densité de tiques

Dans une étude belge prospective, tous les citoyens piqués par une tique ont été invités à envoyer la tique responsable à l'Institut de santé belge ainsi qu'à remplir un questionnaire en ligne. Du 01/04/2017 au 31/10/2017, 1 515 tiques (1 225 nymphes, 290 tiques adultes) et 84 larves (regroupées pour l'analyse) ont été analysées. *Ixodes ricinus* représentait 99 % des tiques, *Ixodes hexagonus* 0,7 % et *Dermacentor reticulatus* 0,3 %. Les micro-organismes détectés dans les nymphes et les adultes étaient *B. burgdorferi* sl dans 13,9 % [IC 95 % : 12,2-15,7], dont *B. afzelii* (52,4 %), *B. garinii* (21,1 %), *B. valaisiana* (14,3 %), *B. spielmanii* (6,8 %), *B. burgdorferi* ss (4,8 %) et *B. bavariensis* (0,6 %). Sur les 84 larves analysées, quelques *R. helvetica* et une *B. myiamotoi* ont été trouvées. Néanmoins, aucune *B. burgdorferi* sl n'a été détectée dans cette étude ainsi qu'aucun virus de l'encéphalite à tiques (*Tick-Borne Encephalitis*, TBE). Par ailleurs, *Anaplasma phagocytophilum* représentait 1,8 % [IC 95 % : 1,3-2,7], *Babesia* spp 1,5 % [IC 95 % : 1,0-2,2], *Borrelia miyamotoi* 2,4 % [IC 95 % : 1,7-3,3], *Neoehrlichia mikurensis* 2,8 % [IC 95 % : 2,1-3,8] et *Rickettsia helvetica* 6,8 % [IC 95 % : 5,8-8,3] (10).

Ces résultats sont semblables aux études françaises et confirment l'épidémiologie des micro-organismes présents chez les tiques.

Une méta-analyse sur la distribution et la prévalence de *B. burgdorferi* sl chez les tiques en Europe a été réalisée de 2010 à 2017. Seuls les articles évaluant la prévalence de *B. burgdorferi* sl et *B. miyamotoi* dans les nymphes collectées au sol ont été inclus. Une analyse du type de végétation (selon un index normalisé d'activité de photosynthèse de la végétation) et de la variation de température a également été réalisée. Les objectifs principaux étaient d'évaluer la prévalence des nymphes et les espèces de *Borrelia* en Europe ainsi que la relation entre les niches écologiques (environnement) et la prévalence des tiques. Au total, 195 articles ont été sélectionnés, soit 36 894 tiques étudiées. Finalement, 926 tiques de type nymphe avec les informations géographiques complètes ont été incluses et 878 d'une ancienne méta-analyse réalisée entre 2000 et 2010 avec la même méthodologie ont été ajoutées pour l'analyse. La répartition était la suivante : 558 tiques porteuses de *B. afzelii*, 552 de *B. garinii*, 404 de *B. burgdorferi* ss, 78 de *B. lusitaniae*, 61 de *B. spielmanii*, 373 de *B. valaisiana* et 29 de *B. miyamotoi*. *B. burgdorferi* existe à des taux très variables partout où le vecteur existe, avec une prévalence maximale dans les régions d'Europe centrale. La prévalence des *Borrelia* était plus élevée dans les zones avec une température annuelle moyenne entre 7 et 17 °C et une augmentation modérée printanière de la végétation. Une faible prévalence était détectée dans les sites où l'amplitude annuelle de la température et l'indice de végétation différentiel normalisé étaient faibles (zones plus froides avec des changements annuels brusques de la végétation) (11).

Une autre méta-analyse a évalué la prévalence de *B. burgdorferi* sl chez les nymphes et adultes *I. ricinus* collectées au sol. Au total, 101 articles ont été sélectionnés, soit 115 028 tiques étudiées. La prévalence globale de *B. burgdorferi* sl était de 12,3 % (n = 14 134/115 028). Après sélection de 65 articles ayant étudié nymphes et adultes séparément, la prévalence de *B. burgdorferi* sl chez les adultes était de 14,9 % (n = 3 784/25 377) contre 11,8 % (n = 6 670/56 401) pour les nymphes (p < 0,001). Il existait une corrélation linéaire entre la prévalence de *B. burgdorferi* sl détectée chez les adultes et les nymphes dans chaque étude analysée séparément (R² = 0,30 ; Pearson's r = 0,5518 ; p < 0,001). Dans 37 études évaluant les tiques adultes en séparant mâles/femelles, la prévalence de *B. burgdorferi* sl était de 13,9 % (n = 1 271/9 164) chez les femelles contre 11,1 % (n = 960/8 664) chez les mâles (p < 0,001). Pour les études ayant rapporté la prévalence de *B. burgdorferi* sl dans les larves, elle était de 1,5 % [IC 95 % : 0,4-25,8] (n = 17/1 147) (12).

Cette étude confirme que les tiques adultes de type *I. ricinus* sont porteuses en moyenne de 15 % de *B. burgdorferi* si contre 12 % pour les nymphes et 1,5 % pour les larves en Europe.

Une étude italienne a évalué la présence de tiques dans les Alpes italiennes, en fonction de l'altitude. Une collecte de tiques a été réalisée sur la végétation dans différents sites en fonction de l'altitude et de la végétation. Une collecte de tiques sur les animaux tués par des chasseurs lors de l'examen systématique des carcasses a également été réalisée. L'étude s'est déroulée de 2016 à 2019. Parmi les 6 510 tiques collectées, 6 492 étaient *I. ricinus* (3 940 larves, 2 388 nymphes et 164 adultes) et 18 *D. marginatus*. Le maximum de tiques collecté était en avril et juin : 4,5 nymphes et 0,33 adulte/100 m². Les nymphes étaient les tiques les plus fréquemment collectées. Le taux de nymphes variait selon les sites de collecte avec un maximum pour les sites avec bois humides entre 1 200 et 1 400 m d'altitude (taux d'infestation de 85 % par collecte). Le pourcentage de sites de collecte positifs pour *I. ricinus* variait en fonction de l'altitude : 5,6 % [IC 95 % : 1,8-12,6] au-dessus de 1 800 m, 22,7 % [IC 95 % : 14,8-32,3] entre 1 600 et 1 800 m, 74,6 % [IC 95 % : 66,7-81,6] entre 1 400 et 1 600 m, 84,7 % [IC 95 % : 77,5-90,2] entre 1 200 et 1 400 m, et 61,3 % [IC 95 % : 56,5-66,1] entre 900 et 1 200 m. Les tiques étaient surtout présentes dans les sites de bois de feuillus et conifères par rapport aux sites ouverts avec herbes hautes ($p < 0,01$). L'altitude avait un impact sur la distribution des pathogènes infestant les tiques. La prévalence de *B. burgdorferi* si était significativement plus élevée en dessous de 1 400 m ($p < 0,05$), alors que les *Rickettsia* du groupe de la fièvre boutonneuse étaient plus fréquemment détectées dans les tiques collectées au-dessus de 1 400 m ($p < 0,001$) où leur prévalence était deux fois plus importante. Il est intéressant de noter que *R. helvetica* a été le seul micro-organisme détecté dans la nature au-dessus de 1 800 m (deux nymphes).

Par ailleurs, 293 tiques ont été collectées sur les carcasses d'animaux étudiées (207 cerfs, 23 chevreuils et 143 chamois). Les cerfs et les chevreuils étaient plus infestés que les chamois (27 % vs 13 %, $p < 0,05$). La période où l'infestation était la plus élevée était octobre (37,8 % des animaux), suivie par novembre (29,2 %) et décembre (23,1 %). Les animaux tués en dessous de 1 400 m étaient plus souvent infestés que ceux au-dessus de 1 400 m (47,5 % vs 20 %, $p < 0,001$). Néanmoins, 52 tiques adultes infestées ont été retrouvées sur 11 cervidés entre 1 800 et 2 000 m d'altitude (2).

Cette étude montre la présence de tiques infestées par des micro-organismes au-dessus de 1 500 m surtout dans des zones boisées et même en période hivernale. Cependant, le nombre de tiques et son taux d'infestation diminuent avec l'altitude.

1.1.3. Micro-organismes transmis par les tiques à l'Homme

1.1.3.1. Rappel sur les notions de compétence vectorielle et de capacité vectorielle des tiques

La compétence vectorielle est l'aptitude intrinsèque du vecteur à :

- s'infecter sur un hôte vertébré ;
- assurer le développement d'un micro-organisme ;
- transmettre ce micro-organisme à un autre hôte.

La compétence vectorielle dépend d'un déterminisme génétique du vecteur (co-évolution vecteur-micro-organisme, passage des barrières, interactions, etc.).

La capacité vectorielle, c'est la compétence vectorielle adaptée aux conditions spécifiques du milieu (abondance et dispersion du vecteur dans le milieu, préférences écologiques, préférences trophiques, âge physiologique, etc.).

Donc un vecteur peut être compétent mais incapable de transmettre le pathogène selon les conditions du milieu dans lequel il évolue. Ceci est fondamental pour comprendre la transmission des maladies par le vecteur « tique ».

À noter que les tiques sont porteuses de ces micro-organismes mais ne sont pas malades de cette situation, il est même probable que ce portage soit au moins dans certains cas (symbionts) favorable au cycle de vie de la tique. Elles ne sont donc pas à proprement parler « infectées ».

Les tiques peuvent être porteuses de plusieurs micro-organismes en même temps, pouvant aller jusqu'à 45 % des tiques en fonction des techniques microbiologiques utilisées et des tiques collectées. Cependant, ce portage ne présage pas de la transmission de ces micro-organismes à l'Homme lors d'une piqûre (cf. chapitre co-infection) (13). Par ailleurs, parmi les nombreux micro-organismes qui peuvent être détectés dans *Ixodes*, le rôle pathogène pour l'Homme de certains d'entre eux est très discuté (ex. : *Rickettsia helvetica*, *Borrelia valaisiana*), voire absent (*Rickettsia peacockii*, *Acinetobacter*, *Wolbachia*, *Midichloria*). Enfin, la mise en évidence de ces micro-organismes étant effectuée par PCR, leur viabilité et donc leur transmissibilité sont difficiles à établir. Il est donc plus adapté de parler de concept de micro-organismes portés par les tiques plutôt que de pathogènes portés par les tiques et donc de limiter la notion de pathogènes portés par les tiques aux micro-organismes dont la valeur pathogène pour l'Homme est établie ou probable.

1.1.3.2. Principaux agents pathogènes transmissibles par les tiques à l'Homme en Europe

En Europe, les principaux agents pathogènes établis transmissibles à l'Homme par les tiques sont :

- les bactéries : *Borrelia burgdorferi* s.l., *Borrelia myamotoi* (patients immunodéprimés), certaines espèces de *Rickettsia*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Francisella tularensis*, *Neoehrlichia mikurensis* ;
- les virus de l'encéphalite à tiques, de la fièvre hémorragique Crimée-Congo, de la fièvre hémorragique d'Omsk (à noter : de la fièvre Powassan non présente en Europe) ;
- et les parasites du genre *Babesia*.

En Amérique, les principaux agents pathogènes sont :

- les bactéries : *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. mayonii*, *B. miyamotoi* (patients immunodéprimés), *F. tularensis*, certaines espèces de *Rickettsia*, *Anaplasma phagocytophilum* ;
- les virus : virus Powassan, Heartland virus, le virus de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses ;
- les parasites : *Babesia microti*.

Le tableau en annexe 1 présente les différents pathogènes en fonction des espèces de tiques.

Espèces de *Bb* s.l transmises à l'Homme par les tiques *Ixodes*

Les *Borrelia* du complexe *Bb* s.l (agents de la BL) sont considérées comme les principaux pathogènes transmis par la tique en Europe (14).

Les espèces de *Bb* s.l sont génétiquement distinctes des autres espèces du genre *Borrelia*, c'est-à-dire celles responsables de fièvre récurrente à tique. Récemment, il a été suggéré de diviser le genre *Borrelia* en deux : le nouveau nom de genre pour les bactéries responsables de la BL étant *Borrelliella* et le terme *Borrelia* restant utilisé pour dénommer les agents de fièvre récurrente. Cependant, ce changement très débattu ne semble pas retenu actuellement, raison pour laquelle nous continuerons dans

ce document à utiliser le terme *Borrelia* pour l'ensemble des bactéries de cette famille (15). Cinq espèces principales ont été à ce jour décrites en Europe comme responsables de cas de borréliose de Lyme : *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis* et *B. spielmanii* (16).

L'épidémiologie de la BL sera traitée au chapitre suivant.

Aux États-Unis, *B. mayonii*, appartenant au complexe *Bb* sl, est également reconnue comme agent responsable d'un tableau cutané et articulaire fébrile (17). Cette espèce n'a jamais été rapportée dans les tiques à ce jour en Europe, et aucun cas humain n'a été identifié en Europe.

Focus sur *Borrelia miyamotoi* et sa transmission à l'Homme par *Ixodes*

B. miyamotoi, agent responsable de fièvre récurrente, a été détecté chez des patients aux États-Unis, au Japon, en Russie, en Autriche et aux Pays-Bas (18-22).

En France, aucun cas humain d'infection aiguë par *B. miyamotoi* n'a été décrit à ce jour chez des sujets immuno-compétents, mais cet agent a été détecté à plusieurs reprises chez des tiques et la présence des anticorps sériques a été également mise en évidence chez certains patients, prouvant une transmission possible de cette bactérie (23). Une communication présentée au congrès européen de l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* en avril 2023³ a rapporté la description d'un cas de méningoradiculite aiguë à *Borrelia miyamotoi* chez un patient adulte atteint d'une sclérose en plaques sous traitement immunosuppresseur de type anti-CD20. Le diagnostic a pu être confirmé par une technique de séquençage métatranscriptomique sur le LCR du patient. L'évolution du patient a été favorable sous traitement par ceftriaxone associée à de la doxycycline.

Dans une étude française rétrospective évaluant en parallèle la prévalence de *B. miyamotoi* dans les tiques et dans des prélèvements sanguins de patients ayant des symptômes post-exposition de tiques, 4 354 nymphes et 575 prélèvements sanguins ont été analysés. Les tiques ont été collectées dans 4 sites différents en Alsace de 2013 à 2016. Les prélèvements sanguins provenaient de patients alsaciens pour lesquels une PCR *Anaplasma* avait été demandée entre 2010 et 2016 pour des symptômes aigus post-exposition à des tiques. Parmi ces 575 patients, des données cliniques étaient disponibles pour 155 patients : 89 se rappelaient s'être fait piquer par une tique, 131 avaient de la fièvre et 24 avaient d'autres signes (arthralgie, syndrome méningé, céphalées). Les analyses réalisées comportaient une PCR multiplex « fièvre récurrente », confirmée par une PCR spécifique ainsi qu'une sérologie GIpQ IgG et IgM.

Les tiques étaient toutes du genre *I. ricinus* et 2,18 % [IC 95 % : 1,77-2,67] étaient positives en PCR multiplex. Il n'y avait pas de différence en fonction des années, mais une différence en fonction des sites géographiques prélevés (site B, OR 2,718 [IC 95 % : 1,218-6,069]). À noter, les coordonnées GPS du site B sont 7°12'37.6"E. Parmi les prélèvements sanguins réalisés chez l'Homme, aucun n'était positif en PCR multiplex, mais 14/138 (10,1 %) avaient des IgG ou IgM anti-GIpQ (23).

Dans une autre étude rétrospective multicentrique américaine réalisée de 2013 à 2017, les données biologiques de 8 575 patients ont été reprises afin d'évaluer le taux de positivité de la PCR multiplex incluant *B. miyamotoi* déjà validée dans d'autres études, ainsi que de la sérologie *B. miyamotoi* (sérologie rGIpQ) dans une région de forte incidence de MVT.

Les taux de PCR positives déterminés dans le sang étaient de 0,19 % pour *B. miyamotoi*, 0,2 % pour *B. burgdorferi sensu stricto*, 1,5 % pour *Babesia*, 0,4 % pour *A. phagocytophilum* et 1 % pour *Ehrlichia*

³ Diagnosis of meningoradiculitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised adult by metatranscriptomics. Nicolas P, Simon B, Destras G, Bal A, Bouchiat C, Doléans A, Roure-Sobas C, Jaulhac B, Marignier, Vukusic, Jarraud S, Josset L.ECCMID 2023.

chaffeensis. La sérologie spécifique *B. miyamotoi* était positive en IgG EIA pour 19/98 (19,4 %) des patients (24).

Message clé : *B. miyamotoi* est présente dans les *Ixodes*, mais elle n'est retrouvée que rarement chez les patients exposés aux piqûres de tique.

1.2. Épidémiologie de la BL

1.2.1. Conditions de transmission de la BL

La probabilité de transmission d'un micro-organisme à l'Homme dépend de l'espèce de tique, de la diversité des micro-organismes contenus dans la tique, du pouvoir pathogène de ces micro-organismes, du taux d'infestation de la tique, de la zone géographique et de l'activité saisonnière de la tique, du temps d'attachement de la tique à la peau, et probablement de facteurs propres à l'individu (variabilité interindividuelle des défenses immunitaires naturelles).

Pour résumer, les conditions pour transmettre la BL à l'Homme sont :

- une piqûre de tique *Ixodes* ;
- la présence de *Bb* sl dans la tique *Ixodes* ;
- l'échec du système immunitaire pour contrôler l'infection.

1.2.2. Répartition géographique de la BL

1.2.2.1. En France

L'épidémiologie des maladies transmises par les tiques est fortement liée à l'écologie et la distribution géographique des tiques.

En France, la surveillance repose sur (25) :

- le réseau Sentinelles (Inserm/Sorbonne université, Santé publique France (26)), également impliqué dans la surveillance d'autres maladies et basé sur le volontariat de médecins généralistes. Pour cette surveillance, un cas de borréliose de Lyme est défini par la présence d'un érythème migrant (diagnostic clinique) ou une manifestation neurologique, articulaire, cutanée évocatrice d'une borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive ;
- l'analyse des données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) permet une surveillance des formes disséminées de BL, par le décompte des cas hospitalisés. Un algorithme prenant en compte la diversité des manifestations cliniques de la maladie est utilisé pour calculer le nombre de personnes hospitalisées pour une borréliose de Lyme.

L'association de ces deux systèmes de surveillance avec une modalité de suivi et de recueil des données stable dans le temps permet de produire des données de surveillance épidémiologique fiables.

Entre 2009 et 2020, l'estimation du nombre de cas de BL diagnostiqués en médecine générale par le réseau Sentinelles a varié entre 25 000 et 68 530 cas par an. Le taux d'incidence annuel de la BL estimé à partir de ces données fluctue entre un minimum de 41/10 000 en 2011 et un maximum de 104/10 000 en 2018 (figure 7) et était estimé à 71 cas pour 100 000 habitants (47 000 cas estimés) en 2021 (données Santé publique France publiées en mai 2023 (27)).

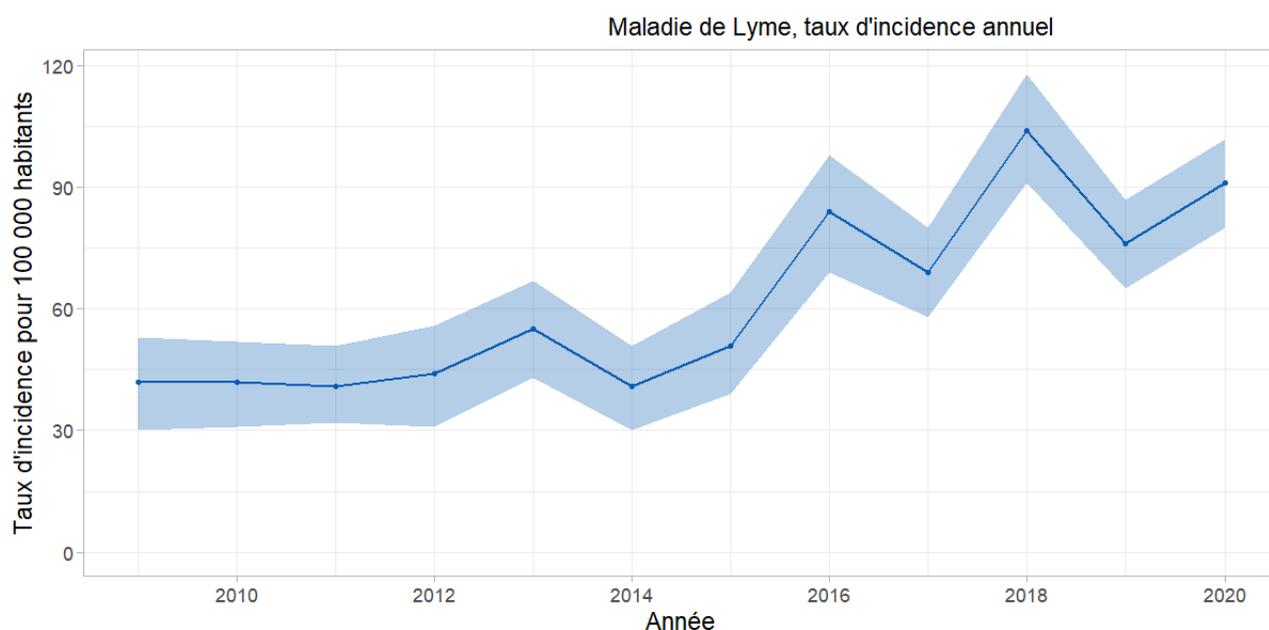


Figure 7. Taux d'incidence annuel de la maladie de Lyme en France entre 2009 et 2020 (26)

L'analyse du PMSI montre une incidence variant de 1,1 à 1,5/100 000 habitants depuis 2005, avec une tendance statistiquement significative à la hausse au cours de la période 2005-2019. En 2020, il était de 1,1 pour 100 000 habitants. Cette diminution de l'incidence en 2020 est à interpréter avec précaution du fait de l'impact possible de la [pandémie de Covid-19](#) sur le recours à l'hôpital.

Les hospitalisations pour BL sont plus fréquentes entre juin et octobre. Les groupes d'âge les plus concernés sont les enfants de 5 à 9 ans et les adultes de 70 à 79 ans.

Environ la moitié des cas hospitalisés est associée à la présence de manifestations neurologiques nommées neuroborrélioses de Lyme (NBL).

L'incidence annuelle des hospitalisations pour NBL reste stable depuis 2005 (entre 0,5 et 0,8 pour 100 000 habitants). En 2020, elle était de 0,6 pour 100 000 habitants.

La BL est présente sur l'ensemble du territoire métropolitain, avec des variations d'incidence selon les régions. Les régions de l'Est et du Centre du territoire métropolitain (Alsace, Lorraine, Limousin notamment) sont les plus touchées (taux d'incidence annuels supérieurs à 100 cas pour 100 000 habitants), alors que les régions de l'Ouest et le Sud-Est méditerranéen présentent les incidences les plus basses (inférieures à 50 pour 100 000 habitants) (figure 8). La BL n'a jamais été documentée dans les régions d'outre-mer : les conditions climatiques sont peu propices au vecteur *Ixodes*.

La maladie est plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans, mais les enfants de moins de 15 ans sont plus souvent hospitalisés pour une NBL. Certaines populations sont plus à risque du fait de contacts répétés avec les tiques, notamment les travailleurs forestiers, avec une séroprévalence de 17,5 % dans l'Est de la France, publiée en 2008 (28). La NBL semble exceptionnellement responsable de décès (aucun décès lors de séjour hospitalier pour NBL entre 2005 et 2017 selon le PMSI).

Il n'y a pas de déclaration obligatoire pour la NBL, la seule déclaration obligatoire des maladies vectorielles à tiques (MVT) concerne la TBE.

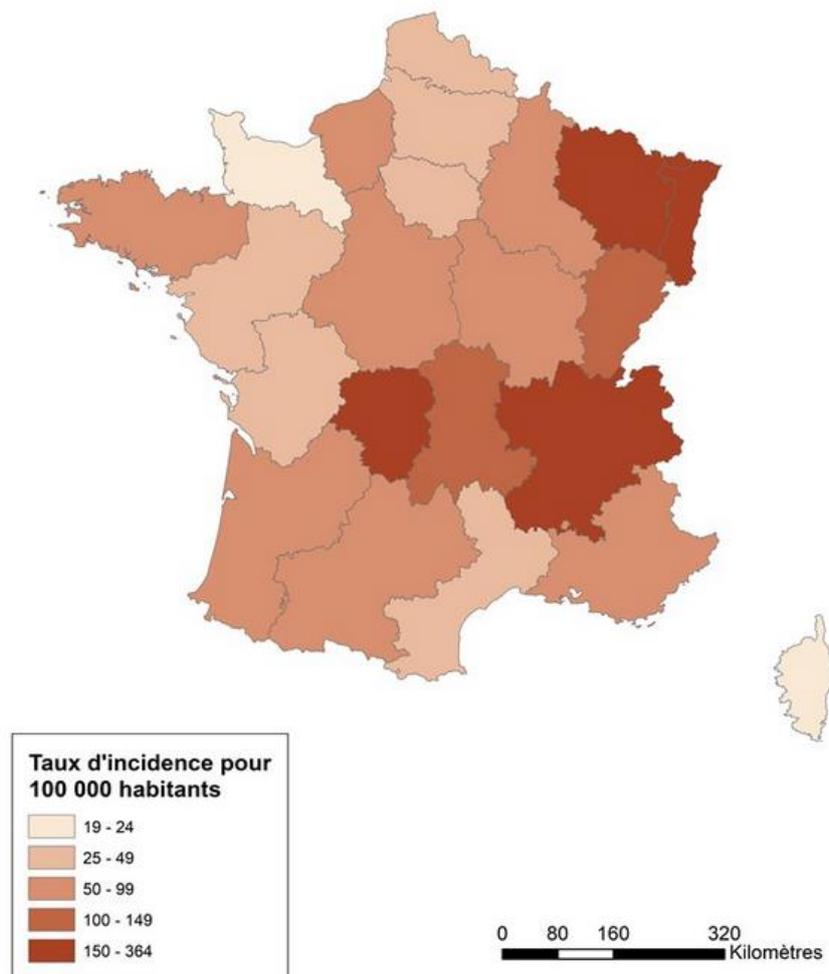


Figure 8. Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la BL par région, France métropolitaine, 2017-2021
 Source : Santé publique France. Borréliose de Lyme : données. Surveillance nationale de la borréliose de Lyme [En ligne] 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borréliose-de-lyme/donnees> (26)

1.2.2.2. En Europe

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

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

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

La surveillance de l'épidémiologie en Europe est donc basée sur des critères non standardisés et des estimations nationales.

Les études épidémiologiques ont montré des incidences variant de moins de 1/100 000 habitants à 350/100 000 habitants en fonction des pays, avec une augmentation au cours des deux dernières décennies. Les facteurs pouvant influencer l'évolution de l'incidence comprennent un meilleur recueil des données, une plus grande abondance d'animaux sauvages sur lesquels les tiques se nourrissent et se reproduisent, ainsi que des changements climatiques, qui entraînent une extension de la latitude, de l'altitude et de la saisonnalité où l'on trouve les tiques (29, 30).

Études analysées depuis la recommandation de 2018

En 2019, une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'évaluer l'émergence de la BL en Europe de l'Ouest. Elle a permis d'identifier 1 514 études dont 18 ont été incluses dans la revue, ainsi que 7 rapports de surveillance rapportant des données de 16 pays d'Europe de l'Ouest. L'incidence de la BL variait de 0,001 (Italie) à 632 (Suède, comté de Blekinge) cas/100 000 habitants/an. La Norvège a rapporté la deuxième plus grande incidence de BL (183 cas/100 000 habitants/an en 2009), suivie par la Suisse, les Pays-Bas et l'Autriche. La plus faible incidence de BL a été rapportée en Italie avec 0,001 cas/100 000 habitants/an en 2005. L'Espagne et le Portugal ont signalé les deuxième et troisième incidences les plus faibles, avec 0,03 et 0,06 cas/100 000 habitants/an, respectivement, en 2010.

La plus forte augmentation annuelle moyenne de l'incidence de la BL entre 1991 et 2016 a été signalée en Islande, avec une augmentation moyenne de 21 % par an pendant 12 ans. La deuxième plus forte augmentation annuelle moyenne a été signalée en Norvège, où les cas d'érythèmes migrants (EM) dans quatre comtés ont augmenté de 17 % par an sur une période de 5 ans. L'Angleterre, la Finlande, la France, les Pays-Bas, le Portugal, l'Espagne et la Suède ont connu une augmentation annuelle moyenne de l'incidence de BL entre 5 et 15 %. La Belgique, le Danemark, l'Écosse, l'Allemagne et la Suisse ont rapporté une augmentation annuelle moyenne allant de 0 à 4 %. La plus forte diminution annuelle moyenne a été observée en Italie, où l'incidence de la BL a diminué de 53 % par an sur une période de 5 ans. Le Luxembourg a rapporté une diminution annuelle moyenne de l'incidence de la BL de 26 % sur une période de 2 ans.

Finalement, très peu de données de haute qualité sont disponibles sur l'incidence de la BL dans les pays du Sud de l'Europe occidentale. Le diagnostic de la BL est en augmentation dans certains pays d'Europe occidentale, principalement dans la partie Nord et centrale. Une meilleure surveillance dans les pays du Sud est nécessaire (31) (niveau de preuve 4).

Une étude néerlandaise rétrospective non incluse dans la revue systématique ci-dessus, car publiée plus récemment, réalisée entre 2009 et 2014 chez 24 médecins généralistes (environ 30 000 patients) a cherché à déterminer l'incidence de la BL dans les environs de Nimègue. Les patients ont été sélectionnés à l'aide du codage ICD-10 puis avec la recherche du diagnostic de BL dans le dossier électronique du patient. L'incidence moyenne de la BL était de 117 (écart-type 24,9)/100 000 habitants/an. L'incidence variait de 74 en 2012 à 145 en 2011 sans variation significative durant la période d'étude ($B = -3,2$, IC 95 % : - 21,1 – 14,7 ; $p = 0,65$) (32). Le taux d'incidence moyen est semblable à ce qui est décrit par Kullberg *et al.* (33), mais l'absence de variation du taux d'incidence sur 5 ans dans cette région montre la difficulté de définir une épidémiologie globale européenne.

Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, en utilisant les données de codage des médecins généralistes grâce au registre du réseau de santé (utilisé par environ 10 % des médecins généralistes), 3 725 patients ont été inclus entre 1998 et 2016. Parmi les 3 725 patients : 2 386 avaient un code BL, 233 suspicions de BL, 992 EM, 50 suspicions d'EM, 30 acrodermatites chroniques atrophiantes (ACA), 21 arthrites, 8 NBL, 5 lymphocytomes. L'incidence a augmenté de 1,77 cas pour 100 000 habitants [IC 95 % : 1,35-2,26] en 1998 à 4,89 cas pour 100 000 habitants [IC 95 % : 4,26-5,59] en 2016. L'augmentation est surtout liée aux codes suspicion de BL et suspicion d'EM. Cependant, le code BL a augmenté de 1998 jusqu'en 2009 puis a diminué.

Cette étude montre une augmentation du nombre de codages liés à la BL en soins primaires au Royaume-Uni, mais pour le plus grand nombre de cas, dans le cadre de suspicion de BL et non de BL prouvée (34) (niveau de preuve 4).

Dans une étude belge, l'incidence de l'EM a été évaluée à l'aide du réseau national de médecins généralistes. Ce réseau est basé sur une déclaration volontaire des médecins généralistes. L'étude a été réalisée sur les données générées entre 2015 et 2017. La population vue par les médecins généralistes du réseau était estimée à 150 000 habitants environ (soit 1,3 % de la population belge). Entre 2015 et 2017, 420 EM ont été rapportés, ce qui correspond à une incidence de 97,6 EM/100 000 habitants (en 2015 : 98, en 2016 : 106,1, en 2017 : 88,5 EM/100 000 habitants). L'incidence variait en fonction des régions avec un maximum de 391/100 000 habitants dans la province de Limbourg au Nord-Est de la Belgique (35) (niveau de preuve 4).

Dans une étude multicentrique danoise rétrospective dans tout le pays, l'incidence de NBL a été déterminée de 1996 à 2015 en reprenant tous les cas de synthèses intrathécales positives réalisées dans les laboratoires de bactériologie du pays. Au total, 2 791 NBL ont été identifiées. L'incidence moyenne était de 2,6/100 000 habitants par an. L'âge médian au diagnostic était de 45,8 ans. L'incidence a augmenté de 1996 à 2007 (2,2 vs 3,3 NBL par 100 000 habitants par an) puis a diminué à 1,8/100 000 habitants par an entre 2012 et 2015. Cette variation d'incidence était similaire dans la plupart des régions, et indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau socio-économique. L'incidence pour 100 000 habitants par an était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (3,0 vs 2,2). Les tranches d'âge avec les incidences les plus élevées étaient 0-15 ans (4,2), 45-60 ans (2,9) et plus de 60 ans (3,3) comparativement aux patients de 15-30 ans (0,8) (36) (niveau de preuve 4).

L'estimation de l'incidence sur des données biologiques du liquide cébrospinal (LCS) sous-estime très probablement la véritable incidence des NBL pour les patients n'ayant pas eu de ponction lombaire. De plus, dans la NBL précoce, il est possible de ne pas avoir de synthèse intrathécale positive avec une véritable NBL. Il est aussi possible d'observer des synthèses intrathécales positives persistantes même après traitement efficace, et sans lien avec une BL active. Cependant, cette étude décrit avec un indicateur précis et stable l'évolution de l'incidence de la NBL au Danemark entre 1996 et 2015, incidence qui tend à diminuer depuis 2007.

Dans une étude danoise rétrospective sur 20 ans, dans la région de Funen, la variation de l'incidence des NBL a été analysée au cours du temps. Le diagnostic de NBL était fait sur la présence de signes cliniques compatibles avec une NBL et la positivité de la synthèse intrathécale. Tous les prélèvements de la région étaient centralisés dans un unique laboratoire, ce qui permet d'avoir une exhaustivité des cas rapportés. Au total, 431 patients ont été inclus. L'incidence de la NBL variait de 2,33 (en 1998) à 7,93 (en 2006)/100 000 habitants, sans variation significative durant les années. Il y avait un effet de la saison au moment du début des symptômes, avec une augmentation des cas à partir de mai et un pic en juillet. Le nombre de cas était de 57 % en juillet/août/septembre contre 6,7 % en janvier/février/mars ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence dans la variation de la saison durant les années (37) (niveau de preuve 4).

1.2.2.3. Autres zones géographiques de BL

Il existe peu de données sur la présence de tiques dans les DOM-TOM.

Une étude sur les tiques collectées en Guyane française a été publiée en 2019. Les 3 395 tiques collectées entre 1994 et 2017 (dont 92 % entre 2016 et 2017), dans 17 sites différents avec des niches écologiques très variables et sur des animaux, ont été analysées. Une identification morphologique a été réalisée, puis confirmée par PCR. Parmi les 22 espèces identifiées, 17 appartenaient au genre *Amblyomma*, 2 au genre *Rhipicephalus* et 4 autres aux genres *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* et *Ornithodoros*. Le genre *Ixodes* était représenté par *Ixodes lucilae* et non *Ixodes ricinus* qui n'a pas été à ce jour mis en évidence dans les DOM-TOM. Parmi les 3 395 spécimens de tiques, les espèces les plus abondantes collectées étaient : *A. dissimile* ($n = 735$; 22 %), *A. cajennense* ss ($n = 557$; 16 %) et *D. nitens* ($n = 493$; 15 %) tandis que les espèces les moins abondantes étaient *A. ovale* ($n = 4$; 0,1 %), *A. romitii* ($n = 4$; 0,1 %) et *O. capensis* ss ($n = 11$; 0,3 %) (38) (niveau de preuve 4).

Une revue générale de la littérature sur les MVT en Amérique centrale et dans les Caraïbes a montré qu'aucune BL ni tique *Ixodes* n'avaient été signalées en Guadeloupe ou en Martinique. Seules des rickettsioses ont été signalées en Guadeloupe, et notamment *R. conorii*, responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (39).

Aucune donnée n'a été publiée pour la Réunion, Mayotte et la Nouvelle-Calédonie ni dans les autres DOM-TOM.

1.3. Prévention primaire : éviter les piqûres de tique

Une recommandation de pratique clinique pour la protection personnelle antivectorielle a été rédigée par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, et a reçu le label méthodologique de la Haute Autorité de santé (40, 41). Elle est actualisée tous les ans dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire, publié par le ministère français de la Santé (42).

1.3.1. Protection mécanique

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

Le principal obstacle à l'efficacité de ces mesures de prévention reste probablement l'acceptabilité, comme en témoignent des enquêtes menées aux États-Unis après publication des recommandations par le *Center for Disease Control* (43, 44) où le port de vêtements longs est estimé à 50 % (niveau de preuve 4). En France, en 2004, seulement 27 % de la population alsacienne se protégeait lors d'un

séjour en forêt, 19 % s'inspectait au retour. Aux Pays-Bas, seulement 6 % des personnes interrogées utilisaient des acaricides et 37 % des vêtements longs (45, 46) (niveau de preuve 4).

L'étude du Baromètre de Santé publique a montré en 2019 que 30 % de la population avait déclaré une piqûre de tique au moins une fois dans leur vie, et 6 % au cours de la dernière année. Cela représentait une augmentation par rapport à 2016 de 25 % et 4 % respectivement ($p < 0,001$). En 2019, 25 % de la population déclarait se sentir exposée aux piqûres de tique, comparativement à 23 % en 2016 ($p < 0,001$). La proportion de participants qui avaient entendu parler de la BL et qui se considéraient bien informés avait aussi augmenté, passant respectivement de 66 % et 29 % en 2016 à 79 % et 41 % en 2019 ($p < 0,001$). En 2019 par rapport à 2016, une grande partie de la population française appliquait des mesures de protection contre les piqûres de tique, en particulier le port de vêtements de protection (74 % contre 66 %, $p < 0,001$), une inspection régulière à la recherche de piqûre de tique, leur ablation rapide après (54 % contre 47 %, $p < 0,001$) (niveau de preuve 4).

1.3.2. Protection chimique

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

Un répulsif est une substance naturelle ou de synthèse qui présente une propriété répulsive vis-à-vis des arthropodes hématophages. Repoussant le vecteur potentiel, elle limite le contact homme-vecteur. Vis-à-vis des arthropodes, les substances répulsives peuvent être classées en deux catégories : les extraits de plantes et les produits de synthèse. Mais, alors que l'utilisation de ces substances répulsives est largement répandue pour lutter contre les moustiques, elle est encore peu développée contre les tiques (47). Les connaissances dans ce domaine se réfèrent donc aux nombreuses molécules utilisées contre les moustiques dans la lutte contre le paludisme. Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de différents facteurs, dont l'âge de la personne et les conditions dans lesquelles le produit sera utilisé. Pour tous les répulsifs, il convient d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les lésions cutanées étendues, et de ne pas les utiliser en cas d'antécédents d'allergie cutanée. La fréquence d'application sera fonction de la concentration en principe actif et des conditions d'utilisation (transpiration, bain, chaleur, frottement). Les personnes susceptibles de développer des effets indésirables sont les nourrissons et les jeunes enfants (moins de deux ans), les femmes enceintes et les personnes allergiques à un des composants du produit. Pour être actif, un répulsif cutané doit être appliqué correctement et il doit contenir un pourcentage précis de principe actif (tableau 1).

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

1.3.2.1. Les répulsifs cutanés

Répulsifs de synthèse

Les répulsifs de synthèse sont utilisés depuis de nombreuses années chez l'Homme pour lutter contre les piqûres de moustique. Le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) est le plus largement utilisé depuis 1946 et serait le plus efficace. Cependant, peu de données ont été publiées sur l'efficacité de ce produit sur la capacité d'attachement de la tique. Les études de laboratoire montrent une efficacité de répulsion des tiques de 80 à 100 %, à une concentration de 30 %, mais pour une durée de deux à cinq heures (48-50) (niveau de preuve 4). Il faut également noter qu'il altère certains tissus synthétiques (rayonne, spandex, vinyl, etc.) et matières plastiques (lunettes, bracelet-montre). Les effets indésirables du DEET sont connus, étant donné sa large utilisation contre les moustiques. Bien que rares, les complications sévères sont neurologiques (encéphalopathies, crises comitiales), doses dépendantes et concernent surtout les enfants (51). Les autres effets indésirables sont des irritations cutanées également

dose-dépendantes. Deux molécules plus récentes, l'IR35/35 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) et le KBR 3023 ou picaridine (carboxylate de Sec-butyl 2-2-hydroxyéthyl ou 1-pipéridine carboxylica-cid) pourraient être utilisées comme acaricides et seraient moins toxiques que le DEET. La picaridine est la molécule répulsive la plus utilisée dans les produits répulsifs en Europe. Elle a peu d'odeur, n'est pas grasse et n'abîme pas les plastiques (40, 41).

Une étude (52) réalisée aux États-Unis a comparé l'efficacité répulsive du BioUD® (1-carbon methyl ketone, 2-undecanone) contre le DEET sur 3 espèces de tiques retrouvées aux États-Unis (*A. americanum*, *I. scapularis* et *D. variabilis*). L'étude était réalisée en conditions de laboratoire, sur papier filtre imprégné. Les résultats montraient que BioUD® était plus répulsif que le DEET sur *A. americanum* et *I. scapularis*. Aucune différence n'était observée entre BioUD® et DEET contre *D. variabilis*. Une solution non diluée et à 50 % de BioUD® était plus répulsive que le DEET non dilué contre les trois espèces testées. La concentration de BioUD® requise pour une répulsion équivalente à 98,11 % de DEET était de 39,5 % pour *D. variabilis* et de 29,7 % pour *I. scapularis*. Conclusions : dans cette étude, BioUD® était 2 à 4 fois plus actif comme répulsif que le DEET contre les trois espèces de tiques testées. Cette étude n'apportait pas d'informations utiles pour les recommandations françaises, car ce ne sont pas les mêmes espèces de tiques concernées.

Répusifs naturels

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

Le PMD (P-menthane-3,8-diol), extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*, semble efficace contre les tiques (53). Son efficacité répulsive contre les tiques serait de 100 %, cinq minutes après son application et de 85-91 % après 48 heures (étude *in vivo* sur des oreilles de lapin) (54, 55). Les études, réalisées dans des zones infestées par les tiques, montrent qu'un matériel recouvert d'huile contenant du PMD a une activité répulsive de 74-85 %. Cette protection serait durable plusieurs jours, même si la protection est réduite à 42-45 % après trois à six jours (55, 56). Le PMD est commercialisé en France sans limite d'âge, mais peu d'études ont été faites sur sa toxicité potentielle.

Une étude prospective en *crossover*, ayant testé du Citriodiol (cis-et-trans-p-méthane-3,8-diol) sur des volontaires sains, travaillant dans des zones à risque, a montré un taux d'attachement médian de tiques par personne par semaine de 0,5 pour ceux ayant utilisé le répulsif contre 1,5 pour les contrôles (57).

D'autres produits d'origine naturelle sont à l'étude comme le 2-undecanone, issu de la tomate (52), ou l'acide dodécanoïque, dérivé huileux issu de noix de coco ou de palme (58).

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

Contexte français

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est en charge de l'évaluation des risques pour l'Homme, l'animal et l'environnement, et de l'efficacité des substances actives et produits biocides (59, 60). En Europe, 12 substances actives susceptibles de présenter une efficacité contre les tiques sont approuvées ou en cours d'examen en vue de leur approbation. En raison de la mise en œuvre progressive du règlement biocide, la grande majorité des produits revendiquant une efficacité répulsive contre les tiques ne sont pas encore soumis à autorisation de mise sur le marché (AMM) et, par conséquent, n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation.

À l'heure actuelle, selon leur composition, les produits répulsifs contre les tiques en vente en France n'ont donc pas le même statut :

- certains ont reçu une AMM à l'issue d'une évaluation complète ;
- pour certains, des demandes d'AMM ont été déposées et les évaluations sont en cours ;
- pour d'autres enfin, les substances actives sont encore en cours d'évaluation et les produits ne sont pas encore soumis à AMM. Aucune évaluation n'a donc été menée.

Les produits disposant d'une AMM ont fait l'objet d'une évaluation complète et l'autorisation de mise sur le marché est alors assortie d'instructions d'emploi (doses et durée de protection notamment) garantissant, dans les conditions d'emploi préconisées, une protection efficace contre les tiques et l'absence d'effets nocifs pour la santé humaine et l'environnement. La liste des produits disposant d'une AMM et dont l'efficacité a été vérifiée est appelée à évoluer au fur et à mesure de l'instruction des dossiers et en fonction de l'approbation des substances actives au niveau européen.

À ce jour, seuls les produits contenant exclusivement du DEET comme substance active ont fait l'objet d'une évaluation achevée et l'évaluation de produits à base d'IR3535 est en cours de finalisation. Pour ces produits, les conditions d'emploi garantissant une protection efficace contre les tiques et l'absence de risques inacceptables pour la santé humaine et l'environnement sont précisées dans les autorisations de mise sur le marché et figurent sur l'étiquette, l'emballage et/ou la notice des produits.

Tableau 1. Répulsifs cutanés disponibles pour la protection contre les piqûres de tique. Recommandations des bonnes pratiques sur la protection personnelle antivectorielle – Société de médecine des voyages (SMV) et Société française de parasitologie (SFP) 2010 (40)

Âge	Nombre maximal d'applications par jour	DEET, concentration (%)*	Picaridine (icaridine), concentration (%)*	EBAAP (IR 3535), concentration (%)*	PMDRBO, concentration (%)*
6 mois – âge de la marche	1	-	-	10-20	20
Âge de la marche – 24 mois	2	10	-	10-20	20
24 mois – 12 ans	2	30-50	20-30	35	20-35
> 12 ans	3	30-50	20-30	35	20-35
Femmes enceintes	3	30-50	20-30	35	20-35

* : teneur efficace du produit

Avant l'âge de 6 mois, il n'existe aucun répulsif ayant l'AMM.

1.3.2.2. Les répulsifs vestimentaires

La perméthrine est davantage un insecticide de contact qu'un répulsif et son utilisation n'est plus recommandée aujourd'hui du fait d'une variabilité importante des résultats entre les études, d'une absence d'efficacité franche prouvée aujourd'hui, d'un risque de résistance et de potentiels effets secondaires sur la santé humaine.

En accord avec le Bulletin épidémiologique hebdomadaire de juin 2022 : « L'imprégnation des vêtements par des insecticides jusqu'ici recommandée pour des durées limitées en cas de forte exposition en population générale n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose à un risque de toxicité individuelle et environnementale désormais bien documenté (voir l'expertise collective de l'INSERM « Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données » et les directives de l'OMS contre le paludisme du 13 juillet 2021). Elle n'est plus recommandée sauf dans des groupes de population particuliers (réfugiés, militaires) lorsqu'ils n'ont pas accès aux moustiquaires imprégnées » (61).

Il est possible néanmoins de compléter la prophylaxie par l'application de répulsifs cutanés par pulvérisation sur la face externe des vêtements et les guêtres.

Certains fabricants proposent des vêtements pré-imprégnés avec une durabilité d'imprégnation revendiquée d'au moins un an. Initialement créés aux États-Unis pour l'armée, ils sont également utilisés par les forestiers.

Des études ont démontré que l'efficacité de la perméthrine sur les tissus imprégnés pour tuer les tiques était proche de 100 % pour les espèces de tiques responsables de la plupart des maladies transmises par les tiques aux États-Unis, incluant *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* (62). Toutefois, les études ont également rapporté que la teneur de la perméthrine sur les vêtements imprégnés diminuait avec le lavage (62). Un essai randomisé mené auprès des forestiers dans le Rhode Island et le sud du Massachusetts a démontré une efficacité protectrice de 65 % (IC 95 % : 45-78 %) avec un taux d'incidence de piqûres de 0,13 pour 100 heures de travail à l'extérieur dans le groupe d'intervention contre 0,37 pour 100 heures de travail à l'extérieur dans le groupe contrôle (62). Cette efficacité protectrice baissait avec le temps. Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans le groupe d'intervention (62). La différence de l'efficacité de la perméthrine à travers les différentes études s'explique par les différents types de vêtements utilisés, les différents critères de jugement tels que le nombre de tiques visibles sur la peau et/ou les vêtements, le nombre de tiques ayant piqué, les différentes zones géographiques (naturelles ou expérimentales) (62).

L'utilisation de bracelets répulsifs n'a pas fait l'objet d'étude scientifique de qualité.

1.3.3. La vaccination

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

La vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques est recommandée pour les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie, du printemps à l'automne (61, 63). Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ne recommande pas la vaccination systématique des voyageurs en dehors de ces situations (avis du HCSP du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur dans la prévention de l'encéphalite à tiques (64)). Par ailleurs, le HCSP a estimé, au vu des données présentées par Santé publique France et par le centre national de référence des flavivirus (CNR), qu'il n'y avait pas lieu de recommander cette vaccination pour les personnes résidant en France à ce jour.

1.3.4. Information et communication auprès du grand public

Il existe également des conseils pour l'aménagement des jardins et un éventuel traitement des animaux de compagnie afin de limiter la prolifération des tiques (pour en savoir plus : <https://www.citique.fr/amenager-son-jardin-pour-se-proteger-des-piqures-de-tiques/>).

Afin que ces moyens de prévention soient mis en place, il est nécessaire d'informer la population sur le niveau de risque et les modes de transmission de la BL ainsi que sur l'efficacité des moyens de prévention. Même si peu d'études contrôlées randomisées ont été réalisées, plusieurs études suggèrent l'efficacité des moyens d'information sur la prévention de piqûre de tique, avec une efficacité comparable que cela soit par des jeux vidéo, des brochures (45, 65-68) ou des vidéos (<https://www.sante.fr/video-comment-se-proteger-de-la-maladie-de-lyme>, <https://www.youtube.com/watch?v=LSUyZyF7toM>).

1.4. Prévention secondaire

La prévention secondaire de ces maladies consiste à éviter le développement d'une maladie telle que la BL ou les autres MVT après une piqûre.

1.4.1. Une inspection méticuleuse après une exposition à risque aux piqûres de tique

Il est conseillé d'inspecter systématiquement la peau après exposition au risque de piqûre de tique pour trois raisons :

- le caractère indolore de la piqûre, pouvant donc passer inaperçue, du fait du relargage de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires par les glandes salivaires de la tique (69) ;
- l'existence d'un risque accru de transmission de *B. burgdorferi* en cas d'attachement prolongé de la tique, incitant à la détection la plus précoce possible de la tique (70) (niveau de preuve 2) ;
- l'inspection est une mesure simple et peu coûteuse.

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

1.4.2. L'extraction de la tique

1.4.2.1. Risque d'infection après une piqûre de tique

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

En Europe, les données expérimentales et cliniques ont montré un risque d'infection documenté dès la 8^e heure d'attachement. Ce délai dépend aussi du vecteur et de la bactérie : la transmission de *B. afzelii* est plus rapide que *B. burgdorferi sensu stricto* (71).

Le risque de transmission à l'Homme en zone d'endémie est de 1 à 5 %, dépendant du taux d'infestation des tiques par *Bb* sl (71, 72).

Le tableau 2 résume les principales études sur le taux d'infection après piqûre de tique.

Les principales limites de ces études sont d'une part leur faible effectif et donc leur manque de puissance, et d'autre part leur critère de jugement qui varie entre l'apparition d'un EM ou le taux de séroconversion qui lui n'est pas la preuve du développement de la maladie (nombreux cas de séroconversion asymptomatique ne nécessitant pas de prise en charge).

Cependant, ces études ont des résultats homogènes avec un taux d'infection variant de 1 à 5 % pour l'apparition d'EM, et jusqu'à 9 % si l'on additionne les taux d'EM et de séroconversion.

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

1.4.2.2. Les techniques d'extraction de la tique

Les techniques d'extraction de la tique sont homogènes dans les différentes recommandations (tableau 3).

Techniques mécaniques

En France, il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec un tire-tique de préférence à une pince à épiler. Ce tire-tique, vendu en pharmacie et dans le commerce, existe en trois tailles. **Le retrait à l'aide d'un tire-tique se fait par traction-rotation, en évitant d'arracher les « pièces piqueuses » de la tique. Il faut désinfecter le site de piqûre après cette manœuvre** (et non avant car il existe un risque théorique de régurgitation de la tique) (73).

Il est à noter que le pharmacien est apte à retirer une tique.

En l'absence de tire-tique, la tique peut être retirée avec une pince fine avec le même mouvement de traction-rotation.

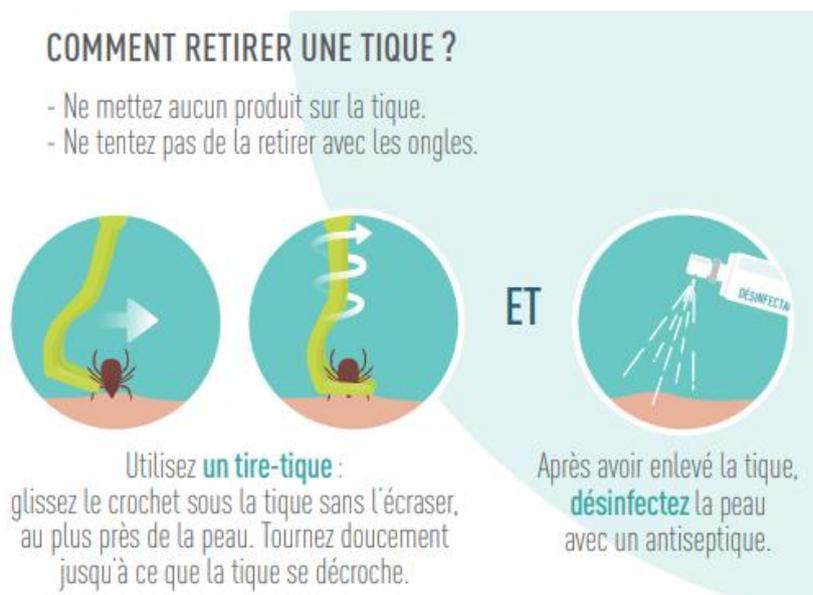


Image de la procédure pour le retrait d'une tique à l'aide d'un tire-tique

Source : Santé publique France. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques. Saint-Maurice : SpF ; 2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/documents/depliant-flyer/maladie-de-lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques>

Les premières études sur ce sujet ont surtout comparé les méthodes mécaniques (tire-tique, pince fine) et les méthodes chimiques conduisant à une supériorité des techniques mécaniques, notamment sur le retrait de la tique entière (74-76).

1.4.3. Les autotests de la maladie de Lyme vendus en pharmacie

L'Académie de pharmacie et la Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires recommandent, dans leurs rapports respectifs parus en 2017, de ne pas utiliser les autotests (recherche d'anticorps anti-*Borrelia*) de la borréliose de Lyme vendus en pharmacie (77, 78).

L'Académie de pharmacie (77) relève dans son rapport « Autotests. TROD. Rôle du pharmacien d'officine » qu'il n'existe pas d'étude de fiabilité de ces tests à ce jour (extraits).

Le « Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique » de la Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires (78) relève que ces tests sont « inutiles, voire dangereux ».

Tableau 2. Principales études sur le taux d'infection après piqûre de tique

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Population	Méthode	Objectif principal et secondaire	Résultats et commentaire
Hofhuis <i>et al.</i> , 2015, Pays-Bas (79) (niveau de preuve 4)	Étude transversale rétrospective	8 850 médecins généralistes	Questionnaire	- Incidence de piqûre de tique en 2009 en consultation de médecine générale - Comparaison de l'incidence en population générale entre 1995/1996 et 2006/2007	Consultation en médecine générale : - Taux de réponse des médecins : 51 % - Incidence de piqûre de tique : 564/100 000 habitants - Incidence de diagnostic d'EM : 134/100 000 habitants Population générale : - Incidence, en 1996, piqûre de tique : 4 099/100 000 habitants - Incidence, en 2006, piqûre de tique : 7 198/100 000 habitants Ratio d'EM par piqûre en population générale : 1 % en 1996 ; 1,8 % en 2007
Hofhuis <i>et al.</i> , 2013, Pays-Bas (80) (niveau de preuve 2)	Étude prospective	- 307 médecins généralistes sur 2 000 éligibles - 644 patients inclus - 327 piqués par une tique et 283 avec un EM	Suivi à 3 mois des patients ayant été piqués par une tique	Facteurs de risque d'apparition d'un EM après piqûre de tique	- Taux d'EM dans les 3 mois : 2,6 % - Taux d'EM ou de séroconversion : 5,1 % - Taux d'EM si tique infectée : 4,4 % - Taux d'EM ou séroconversion si tique infectée : 9 % - Temps d'attachement et engorgement de la tique non significatif pour le risque de développer un EM
Nahimana <i>et al.</i> , 2004, Suisse (81) (niveau de preuve 2)	Étude prospective	1 272 patients consultant pour piqûre de tique ou symptômes de BL Critères d'inclusion : tique présente dans la peau ou piqûre récente (sans précision de délai) 376 patients inclus	Questionnaire au patient et au médecin à M0 et M2 et sérologie à M0 et M2	Facteurs de risque de développer un EM après piqûre	- Taux d'EM dans les 2 mois suivant l'inclusion : 3/376 (0,8 %) - Tiques infectées : 10 % - Séroconversion : 4,5 % - Temps d'attachement (> ou < 24 h) et stade de la tique (nymphe ou adulte) non significatifs pour le risque de séroconversion à 2 mois
Huegli <i>et al.</i> , 2011, Suisse (82) (niveau de preuve 2)	Étude prospective	269 participants : 255 asymptomatiques (178 tiques) et 14 symptomatiques (EM) (8 tiques)	Patients ayant une piqûre de tique + 2 sérologies à 8 semaines d'intervalle + intervalle entre première sérologie et la piqûre de tique max de 9 jours 2 groupes : symptomatiques ou non Questionnaire + analyse de la tique	Risque de développer un EM après piqûre de tique infectée par <i>Borrelia</i>	- Séroconversion : 9/255 (3,5 %) dans le groupe asymptomatique ; 3/14 (21,4 %) dans le groupe symptomatique - Taux d'EM : 5,2 % - Si tique infectée, risque d'EM : 6,6 % - Si tique non infectée, risque d'EM : 3,2 % - Parmi les patients avec EM, la durée d'attachement varie de 0 à > 100 h

Fryland et al., 2011, Suède (83) (niveau de preuve 3)	Étude prospective	397 tiques prélevées sur 394 patients 341 patients ont complété le suivi	Patients ayant été piqués par une tique, et tique analysable Questionnaire + analyse tique + sérologie MO et M3	Risque de développer une BL après piqûre de tique infectée Risque de séroconversion chez les patients asymptomatiques selon infection de la tique	- Seulement un seul EM - Tiques infectées : 19 % - Symptômes aspécifiques (fatigue, myalgie, arthralgie, etc.) : 91/341 - Séroconversion : 4 si tiques infectées : 6,25 % (seulement un patient symptomatique) 77 si tiques non infectées : 2,5 % - Durée d'attachement de la tique < 12 h pour trois quarts des patients
Wilhelmsson et al., Suède, 2016 (84) (niveau de preuve 2)	Étude prospective	1 896 patients	Patients piqués avec tiques récupérées	Risque de développer une BL après piqûre de tique	- Diagnostic clinique de BL (n = 33) : EM (n = 28), NBL (n = 2), lymphocytome (n = 1), symptômes non spécifiques (n = 2) - 17/428 (3,9 %) si piqué par tiques infectées et 16/1 118 (1,4 %) si tiques non infectées - 4/33 infections avec une durée d'attachement de la tique < 24 h

EM = érythème migrant ; NBL = neuroborréliose ; BL = borréliose de Lyme

Tableau 3. Synthèse des recommandations sur les différentes techniques d'extraction des tiques

Recommandation	Prise en charge de la tique sur la peau
Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis 2020 (85)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen minutieux de la peau après exposition aux tiques - Retrait de la tique dès que possible par des moyens mécaniques - Retrait de la tique par des méthodes non mécaniques non recommandé - Amélioration de la formation des médecins sur la maladie - Surveillance clinique des personnes piquées pendant 30 jours
European Study Group for Lyme borreliosis (ESGBOR) 2017 (86)	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait rapide de la tique avec une pince fine ou un tire-tique en maintenant la tique la plus proche de la peau, et en tirant doucement vers le haut, en essayant de ne pas écraser les pièces piqueuses - Risque d'infection non augmenté si une partie de la tique est laissée sous la peau - Désinfection cutanée après retrait de la tique
National Institute for Health and Care Excellence (Nice) Royaume-Uni 2018 (87)	<p>La plupart des tiques ne transmettent pas d'agents infectieux, et les tiques infectées ne transmettent pas de spirochètes durant les premières heures de piqûre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrait rapide et correct de la tique en utilisant une pince fine et en tirant doucement - Contre-indication à l'utilisation de substances chimiques telles qu'alcool, pétrole, huiles volatiles, cigarette allumée (risque de dommage cutané) - Désinfection du site de piqûre pour éviter les infections à pyogènes - Surveillance 4 à 6 semaines après la piqûre de l'apparition d'un EM ou autres symptômes - Information du patient qu'un EM peut apparaître à un autre endroit où la piqûre de tique serait passée inaperçue
Sociétés savantes françaises France 2019 (25) (88)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen méticuleux de la peau après exposition aux tiques ou au retour d'un séjour d'une zone à risque élevé - Retrait de la tique dès que possible par des moyens mécaniques - Désinfection cutanée après le retrait de la tique - Lavage des mains au savon après retrait de la tique - Faire une photo de la tique, noter la date et le site de la piqûre : la photo peut être montrée au médecin ou au pharmacien afin d'identifier la tique - Surveillance du site de la piqûre et des signes cliniques pendant 4 semaines

EM = érythème migrant

1.4.4. Conduite à tenir après une piqûre de tique

Les traitements prophylactiques précoces post-piqûre de tique ne sont pas recommandés aujourd'hui pour trois raisons principales :

- le faible taux d'infection post-piqûre de tique ;
- le surrisque d'effets secondaires liés à l'antibiothérapie ;
- et surtout la possibilité de quand même développer une BL même en ayant reçu une antibiothérapie, avec le risque théorique d'un retard diagnostique du fait d'une prophylaxie faussement rassurante et d'un stade précoce plus difficilement diagnostiqué.

La surveillance attentive de signes cliniques survenant post-piqûre de tique (EM, fièvre, etc.) et le traitement précoce de ces formes précoces sont recommandés.

Voir tableaux 4 et 5 : synthèse des recommandations sur les traitements précoces en post-piqûre et synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre.

Depuis la conférence de consensus de 2006 (71), peu d'études ont été réalisées sur le traitement post-piqûre.

Une méta-analyse parue en 2011 a été réalisée incluant les 4 études randomisées contre placebo disponibles. Les résultats seraient en faveur d'un traitement antibiotique post-exposition avec un OR à 0,084. Cependant, les quatre études incluses sont hétérogènes avec des molécules, durées et suivis différents. Il est donc difficile d'en tirer une conclusion (89) (niveau de preuve 2).

Une étude randomisée contre placebo a été réalisée en Europe, comparant l'administration d'azithromycine en gel local contre placebo. Le critère de jugement principal était l'échec de traitement à 8 semaines défini par l'apparition d'un EM au site de piqûre, et/ou une séroconversion en intention de traiter. La méthodologie de l'étude a un biais majeur puisqu'ont été prises en compte les séroconversions asymptomatiques. Cet essai n'a pas permis de montrer de différence et un arrêt précoce de l'étude a été décidé à la suite de l'analyse intermédiaire (échec 11/505 dans le groupe « azithromycine » *versus* 11/490 dans le groupe « placebo ») (90) (niveau de preuve 2).

Une étude néerlandaise randomisée (non aveugle) publiée en 2020 a étudié l'intérêt de la prophylaxie antibiotique après piqûre de tique. Cette étude a été menée entre avril 2013 et juin 2015 chez 1 689 participants âgés de 8 ans ou plus. L'étude comparait un traitement prophylactique par doxycycline 200 mg en monodose contre l'absence de traitement dans la prévention de la BL 6 mois après piqûre de tique. Le critère de jugement était l'apparition d'une BL (EM ou forme disséminée, diagnostic clinique) dans les 6 mois suivant le retrait de la tique. L'analyse était faite en intention de traiter. Les résultats ont montré 0,96 % (10/1 041) de cas de BL dans le groupe traitement contre 2,9 % (19/648) dans le groupe non traité (RR = 3,1 [IC 95 % : 1,4-6,5] ; p = 0,003). Le risque de faire une BL était réduit de 67 % [IC 95 % : 31-84] chez les sujets du groupe d'intervention. Néanmoins, le nombre des patients nécessaires à traiter pour éviter 1 cas de BL était de 51 [IC 95 % : 29-180]. Cette étude présentait comme limites un nombre important de perdus de vue, l'absence d'évaluation en aveugle, le recrutement en ligne et l'autodéclaration de la piqûre par les sujets (91) (niveau de preuve 2).

Tableau 4. Synthèse des recommandations sur les traitements précoces en post-piqûre

Recommandation	Prise en charge post-piqûre	Antibiotique recommandé	Grades
Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis, 2021 (85)	<ul style="list-style-type: none"> - L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée - Le traitement est possible chez l'adulte ou l'enfant dans les 72 h suivant le retrait de la tique si : <ul style="list-style-type: none"> ° identification d'une tique du genre <i>Ixodes</i> spp ° attachement > 36 h et engorgement important ° survenue dans une zone de forte endémie ° doxycycline non contre-indiquée - Il n'est pas recommandé d'analyser la tique après extraction 	Doxycycline : 200 mg chez l'adulte 4,4 mg/kg chez l'enfant par voie orale en prise unique	E3 B1 D3 D2
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni, 2018 (87)	Pas de recommandation	Aucun	NA
Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (25) (88)	Il n'est pas recommandé d'instaurer une antibiothérapie, quels que soient l'âge de la personne piquée, le nombre de tiques attachées, le temps d'attachement et la stase de la(les) tique(s) retirée(s). Cette recommandation s'applique de la même façon pour la population générale, les femmes enceintes, les enfants et les patients immunodéprimés.	Aucun	B

EM = érythème migrant ; MVT = maladies vectorielles à tiques

Tableau 5. Synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre de tique

Auteurs, année	Critères d'inclusion (patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de formes tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Harms et al., 2020 (91) (niveau de preuve 2)	Étude randomisée (non aveugle) contre placebo (Pays-Bas) - Patients âgés ≥ 8 ans - Piqûre de tique < 72 h - Absence de piqûre de tique au cours des 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude	1 689 patients au total : 1 041 patients dans le groupe doxycycline et 648 patients dans le groupe placebo	Doxycycline 200 mg/j ou 4 mg/kg/j si poids corporel < 50 kg, monodose	Apparition d'une BL (EM ou forme disséminée, diagnostic clinique) dans les 6 mois suivant le retrait de la tique	- 10 BL/1 041 (0,96 %) dans le groupe doxycycline contre 19/648 (2,9 %) dans le groupe non traité (RR = 3,1 (IC 95 % : 1,4-6,5) ; p = 0,003) - Risque de BL réduit de 67 % [IC 95 % : 31-84 %] dans le groupe doxycycline - Nombre des patients à traiter pour éviter 1 cas de BL : 51 [IC 95 % : 29-180] - Nombre de perdus de vue important, pas d'aveugle, recrutement en ligne, autodéclaration de la piqûre
Schwameis et al., 2017 (90) (niveau de preuve 2)	Étude randomisée en double aveugle contre placebo multicentrique (Allemagne, Autriche) - Adulte entre 18-79 ans - Piqûre de tique < 72 h avec tique encore attachée ou collectée	1 371 patients au total : 685 patients dans le groupe azithromycine et 686 patients dans le groupe placebo	Azithromycine en application locale 10 %, 2 x/j pendant 3 j à l'endroit de la piqûre	Objectif : efficacité du traitement antibiotique en préventif 1. Échec du traitement à 8 semaines avec apparition d'un EM et/ou séroconversion 2. Tolérance du traitement Analyse en sous-groupe avec apparition d'EM seulement défini comme échec et tique infectée par <i>Bb</i> sl	- Étude arrêtée pour futilité lors de l'analyse intermédiaire (diagnostic d'EM mal défini, séroconversion non fiable) - 11 échecs/505 (2 %) en ITT dans le groupe azithromycine et 11/490 (2 %) dans le groupe placebo (p = 0,47) - Effets secondaires semblables dans les deux groupes Limites : exclusion des patients avec sérologie positive en début d'étude
Warshafsky et al., 2010 (89) (niveau de preuve 2)	Revue systématique et méta-analyse Études américaines, avec piqûre par <i>I. scapularis</i>	4 essais cliniques inclus, soit 1 145 patients au total dont 1 082 patients analysés : 543 patients dans le groupe prophylaxie et 539 patients dans le groupe placebo	Type d'antibiotique et durée variant en fonction des études : - pénicilline 1 g/j, 10 j - amoxicilline 750 mg/j, 10 j - pénicilline ou tétracycline 1 g/j, 10 j - doxycycline 200 mg/j monodose	Apparition d'un EM ou symptômes extracutanés Suivi de 1,5 mois à 36 mois selon l'étude	OR 0,084 (0,0020-0,57), p = 0,0037 Limite : - études hétérogènes avec type d'antibiotique, durée et suivi différents
Nadelman et al., 2001 (92) (niveau de preuve 1)	Étude randomisée contre placebo - Piqûre par <i>I. scapularis</i> - Durée d'attachement de la tique < 72 h	482 patients au total :	Doxycycline 200 mg monodose	Objectifs : efficacité du traitement antibiotique en préventif 1. Apparition d'un EM au site de la piqûre	- EM : groupe doxycycline 1/235 (0,4 %) patients ; groupe placebo 8/247 (3,2 %) (p < 0,04)

	<ul style="list-style-type: none"> - Âge > 12 ans - Zone de forte endémie aux États-Unis (New York) 	<p>235 patients dans le groupe doxycycline et 247 patients dans le groupe placebo</p>		<p>2. Séroconversion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Séroconversion asymptomatique 5/235 (2,1 %) contre 4/247 (1,6 %), $p = 0,75$ <p>Limites de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contexte géographique précis : forte endémie, <i>I. scapularis</i> - 40 patients traités pour éviter 1 infection - effets secondaires de la doxycycline chez 30 % des patients : nausée, rash, allergie
--	--	---	--	--------------------------	---

EM = érythème migrant ; *Bb sl* = *Borrelia burgdorferi* sensu lato

Avis et recommandations du groupe de travail partie « Épidémiologie et prévention »

Épidémiologie : messages clés

- La borréliose de Lyme (BL) est la plus fréquente des maladies vectorielles dans l'hémisphère Nord, due aux bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb* sl) transmises par une tique « dure » du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus* en Europe).
- Les tiques *Ixodes ricinus* sont présentes dans toute la France métropolitaine. Leurs habitats naturels sont principalement les hautes herbes ou végétations et les feuilles mortes avec présence d'ombre et d'humidité (93).
- Les conditions pour transmettre la BL à l'Homme sont :
 - une piqûre de tique *Ixodes*,
 - la présence de *Bb* sl dans la tique *Ixodes*,
 - l'échec du système immunitaire de la personne piquée pour contrôler l'infection.
- Le risque de transmission d'un pathogène responsable d'une maladie, de la tique à l'Homme, est faible (1 à 4 %) et dépend du temps d'attachement de la tique à la peau, de facteurs propres à la tique et de facteurs propres à l'individu.
- Concernant la transmission materno-fœtale, elle n'a pas été identifiée dans les récentes cohortes incluant plusieurs milliers de femmes. Il n'y a pas de risque de malformation démontré à ce jour. Néanmoins, un cas unique a été rapporté avec une description complète (manifestations cliniques chez la mère, évolution clinique défavorable chez l'enfant et détection en laboratoire de *B. burgdorferi* chez l'enfant), suggérant une transmission verticale possible de *B. burgdorferi* avec des conséquences pour le fœtus. Il n'y a pas eu de cas décrit indiquant une possible symptomatologie chronique chez des enfants nés de mère ayant eu une borréliose de Lyme.
- Concernant la transmission par transfusion sanguine, elle n'a pas été démontrée à ce jour. Néanmoins, comme pour toute infection aiguë, il n'est pas recommandé de donner son sang en période aiguë. Cela fait actuellement partie des questions posées systématiquement par les établissements du sang lors de chaque don de sang (94). Il n'y a pas de contre-indication à ce jour pour donner son sang après traitement bien conduit tel que recommandé.
- Le taux d'incidence annuel de la BL était estimé à 51 (IC 95 % : 42-60) cas pour 100 000 habitants (28 158-39 876 cas estimés) en 2022 selon Santé publique France. Ce taux est relativement stable depuis 2016 avec des variations annuelles.
- La BL est présente sur l'ensemble du territoire métropolitain, avec des variations d'incidence selon les régions : les régions de l'Est et du Centre du territoire métropolitain (Alsace, Lorraine, Limousin notamment) sont les plus touchées.
- La BL est plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans, mais les enfants de moins de 15 ans sont plus souvent hospitalisés pour une neuroborréliose de Lyme. Certaines populations sont plus à risque du fait de contacts répétés avec les tiques, notamment les travailleurs forestiers.
- En France, il existe d'autres maladies vectorielles transmissibles par les tiques *Ixodes*, dont l'encéphalite à tiques, les rickettsioses (transmises aussi par les tiques du genre *Dermacentor*), la tularémie, la babésiose, l'anaplasmose granulocytaire humaine, les borrélioses à fièvre récurrente, et la néoehrlichiose à *Neoehrlichia mikurensis*. À ce jour, bien que son vecteur soit

présent (*Hyalomma*), on ne compte en revanche aucun cas de fièvre hémorragique de Crimée-Congo autochtone.

Prévention : recommandations

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

La prévention primaire repose essentiellement sur des mesures simples de protection mécanique (grade A) telles que :

- porter des vêtements clairs afin de mieux repérer les tiques, couvrants (protection de la tête et du cou, en particulier chez les enfants) et des chaussures fermées ;
- glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, voire utiliser des guêtres ;
- se munir d'une paire de tire-tiques de préférence, ou à défaut d'une pince à épiler.

Il existe également des conseils pour l'aménagement des jardins (couper l'herbe courte et éviter les tas de bois) et un éventuel traitement des animaux de compagnie afin de limiter la prolifération des tiques (pour en savoir plus : <https://www.citique.fr/amenager-son-jardin-pour-se-protoger-des-piqures-de-tiques/>). Lors d'une balade en forêt, se promener sur les chemins diminue aussi le risque de piqûre de tique.

Utilisation de répulsifs cutanés

- Utiliser des répulsifs en privilégiant ceux disposant d'une autorisation de mise sur le marché **(grade A)**.
- À ce jour, tous les produits contenant du DEET et la majorité des produits contenant de l'IR3535 font l'objet d'une AMM assortie d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- La picaridine et l'huile d'eucalyptus citronné ou PMD (P-menthane-3,8-diol) ont fait preuve de leur efficacité et leur AMM est en cours d'obtention.
- Les répulsifs sont des produits potentiellement toxiques qu'il convient d'utiliser avec précaution. Il est recommandé de se conformer aux précautions d'usage indiquées sur la notice du produit, notamment pour la fréquence de l'application cutanée ainsi que chez les enfants et les femmes enceintes **(grade B)**.
- L'imprégnation des vêtements par des insecticides (perméthrine) jusqu'ici recommandée en cas de forte exposition expose à un risque de toxicité individuelle et environnementale désormais bien documenté **(grade B)**. L'imprégnation des vêtements n'est donc plus recommandée **(grade B)**. Néanmoins, l'application ponctuelle sur les vêtements d'un répulsif cutané peut être réalisée en complément au niveau des points d'entrée (bas des vêtements) **(grade AE)**.
- Les bracelets insecticides n'ont pas fait preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandés **(grade AE)** (<https://www.anses.fr/fr/content/rapport-toxicovigilance-de-lanses-relatif-aux-reactions-cutanees-et-oculaires-aux-bracelets>).

Une actualisation annuelle des répulsifs est disponible dans les recommandations aux voyageurs du Haut Conseil de santé publique (HCSP) [<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1379>].

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

- Vérifier régulièrement l'absence de tique sur soi au cours de la sortie et au retour **(grade AE)**.

Il est recommandé de réaliser un examen corporel minutieux, tout particulièrement les localisations habituelles, c'est-à-dire les zones où la peau est la plus fine, chaude et humide, telles que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril, les conduits auditifs et le cuir chevelu (**grade AE**).

Il est recommandé que l'examen soit réalisé le plus rapidement possible (**grade AE**).

- Cet examen doit être attentif, car le stade du vecteur le plus souvent en cause pour la transmission à l'être humain est la nymphe qui ne mesure que 1 à 3 mm (images 1 et 2).
- Il est recommandé de refaire cet examen le lendemain car la tique, gorgée de sang, sera plus visible (**grade AE**).
- Voir clip <https://www.sante.fr/video-comment-se-proteger-de-la-maladie-de-lyme>



Photo des trois stades de la tique *Ixodes ricinus*

De gauche à droite : adulte, nymphe et larve

Tailles moyennes aux différents stades :

Larve : 1 mm

Nymphe : 1,5 mm

Adulte : 3 mm



Photo d'une nymphe gorgée (à gauche) et d'une non gorgée (à droite)

Tailles moyennes aux différents stades :

3 mm (nymphe non gorgée) jusqu'à 1 cm (nymphe gorgée)

Ces photos sont la propriété du CNR *Borrelia*®.

Mesures à recommander en cas de piqûre d'une tique

Retrait de la tique (grade AE)

- Le retrait d'une tique doit être réalisé le plus rapidement possible et selon la procédure décrite ci-après (image 3). Le retrait de la tique est un geste accessible à tous et ne nécessitant pas de formation particulière. Il ne s'agit pas d'un geste médical. En cas de difficulté, il est possible de demander au pharmacien ou à un professionnel de santé.
- Il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec un tire-tique, en effectuant un mouvement de rotation-traction (« vissage » ou « dévissage »). Aucun produit ne doit être appliqué avant le retrait de la tique. La persistance des « pièces piqueuses » de la tique sous la peau, après manœuvre d'extraction, n'augmente pas le risque de MVT. Les tire-tiques, commercialisés en particulier en pharmacie, existent en deux tailles (larves-nymphes et adultes). Il est possible d'utiliser une pince à épiler en seconde intention en l'absence de tire-tique disponible, en effectuant ce même mouvement de rotation-traction.
- Un retrait incomplet de la tique peut conduire à la formation d'une papule persistante (granulome à corps étranger) sans conséquence ultérieure sur le risque d'apparition de symptômes ou de maladie.
- Il faut désinfecter le site de piqûre après le retrait (antiseptique ou eau avec savon).
- <https://www.sante.fr/video-comment-se-proteger-de-la-maladie-de-lyme> : la vidéo disponible dans le lien ci-contre résume les mesures de prévention primaires et secondaires pour éviter les piqûres de tique et la transmission de MVT.

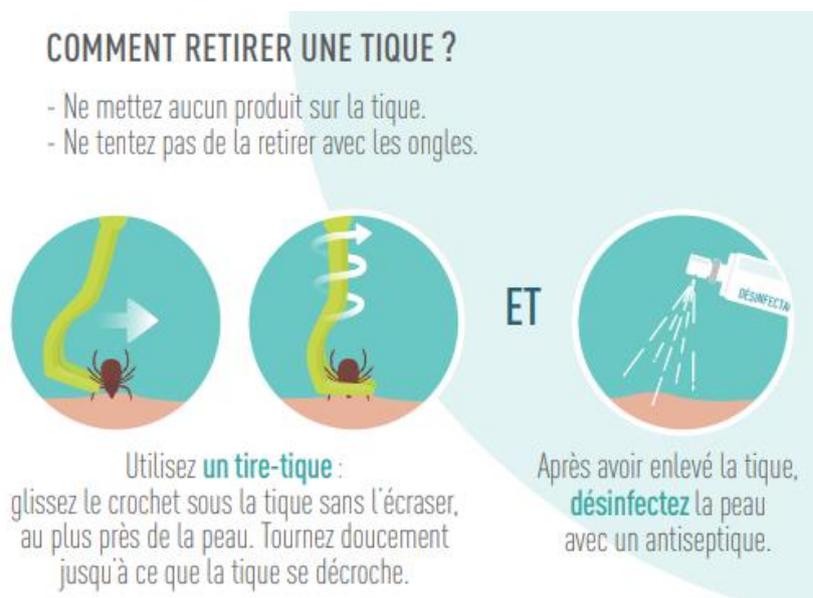


Image de la procédure pour le retrait d'une tique à l'aide d'un tire-tique

Source : Santé publique France. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques. Saint-Maurice : SpF ; 2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/documents/depliant-flyer/maladie-de-lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques>

Conduite à tenir en cas de piqûre

- Il est recommandé de noter dans le dossier médical du patient (et dans le carnet de santé des enfants) la notion de piqûre de tique (date, localisation anatomique) (**grade AE**).

- On peut recommander au patient de signaler la piqûre via l'application Signalement tique ! (Signalement tique | Citique) afin de participer à l'effort de recherche citoyenne (**grade AE**).
- On peut recommander de prendre des photos de la tique enlevée et de l'évolution de la piqûre en cas de rougeur (**grade AE**).
- Les autotests sur la maladie de Lyme disponibles en vente libre, y compris en pharmacie, ne sont pas recommandés (**grade A**).
- La sérologie de Lyme après une piqûre de tique n'est pas recommandée, quelle que soit la population concernée (**grade A**).
- L'antibioprophylaxie post-piqûre de tique n'est pas recommandée, quelle que soit la population concernée (**grade B**).

Cette recommandation s'applique de la même façon pour la population générale, les femmes enceintes, les enfants et les patients immunodéprimés.

Les traitements précoces post-piqûre de tique ne sont pas recommandés aujourd'hui pour trois raisons :

- le faible taux d'infections post-piqûre de tique ;
- le surrisque d'effets secondaires liés à l'antibiothérapie ;
- et surtout la possibilité de quand même développer une BL même en ayant reçu une antibiothérapie, avec le risque théorique d'un retard diagnostique du fait d'une prophylaxie faussement rassurante et d'un stade précoce plus difficilement diagnostiqué.

Surveillance (grade B)

- Il est recommandé d'informer le patient et son entourage des signes à surveiller.
- Pendant les 4 semaines qui suivent la piqûre de tique, il faudra surveiller l'éventuelle apparition des symptômes suivants :
 - au point de piqûre, l'apparition d'une rougeur d'extension progressivement centrifuge (l'érythème migrant) caractéristique de la BL (voir chapitre 2) ou l'apparition d'une croûte noire (escarre d'inoculation) caractéristique d'autres MVT (voir chapitre 6) ;
 - des signes généraux de type douleurs, fièvre ou syndrome pseudo-grippal ;
 - des signes focaux comme des lésions articulaires, neurologiques ou des adénopathies diffuses.
- De même, il est important de rechercher une exposition aux tiques inférieure à 6 mois en présence de signes cliniques évocateurs, comme un érythème ou une escarre d'inoculation, une arthrite, une paralysie faciale, etc.

Perspectives : les caractéristiques techniques des tire-tiques peuvent varier d'une marque à l'autre. Des études d'évaluation de la qualité des tire-tiques sont nécessaires.

2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de BL sont représentées par :

- la forme localisée précoce, appelée érythème migrant ;
- et les formes disséminées, c'est-à-dire toutes les autres manifestations cliniques développées à distance de la piqûre de tique (< 6 mois = disséminée précoce ; > 6 mois = disséminée tardive).

2.1. Atteintes cutanées

2.1.1. EM unique ou multiple

L'EM a été décrit pour la première fois en 1909 par Afzelius. Cette lésion définit la phase précoce localisée de la maladie. On ne retrouve un EM précédant une BL disséminée que dans 40 à 77 % des patients atteints de BL (95-97). Il n'est pas non plus spécifique d'une espèce de *Borrelia*.

À l'interrogatoire, les patients présentant un EM ne rapportent pas obligatoirement une piqûre de tique, la proportion de patients se rappelant avoir été piqués varie de 24 à 79 % selon les études (80, 97-102).

Se reporter au tableau 6 pour le résumé des recommandations et des études sur l'EM.

La forme classique de l'EM est :

- une lésion érythémateuse ;
- de forme ronde à ovale ;
- survenant autour du site de la piqûre de tique ;
- d'extension centrifuge ;
- indolore et non prurigineuse ;
- survenant après une durée d'incubation allant de 3 à 30 jours.

La notion de lésion mesurant plus de 5 cm de diamètre n'est pas reprise dans toutes les recommandations :

- les recommandations américaines de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) l'ont retenue comme critère diagnostique en 2006 et l'ont abandonnée en 2020 ;
- les recommandations de la Société de dermatologie allemande et les recommandations des sociétés savantes françaises l'ont reprise (25, 88, 103) ;
- les recommandations suisses et la revue de Lipsker *et al.* de 2007 (95) discutent cette notion sur l'argument qu'une lésion d'EM débutante peut être de plus petite taille et que ce critère pourrait entraîner des erreurs diagnostiques.

Le critère clinique semblant le plus spécifique est celui de l'extension progressive centrifuge de la lésion, sur plusieurs semaines, pouvant atteindre parfois plus de 30 cm de diamètre (71, 103). L'apparition typiquement au moins une semaine après la piqûre et ce caractère extensif régulier permettent de distinguer l'EM des réactions inflammatoires survenant dans les heures après la piqûre, généralement prurigineuses, et qui régressent en quelques jours. L'extension centrifuge s'accompagne le plus souvent d'un éclaircissement central de la lésion, donnant un aspect annulaire typique, qui toutefois n'est pas systématique.

Des formes cliniques atypiques d'EM sont décrites dans l'ensemble des études, avec des lésions de forme triangulaire ou linéaire au niveau des plis. Des lésions prurigineuses ou s'accompagnant de

dysesthésie ont également été décrites (71). Des cas d'EM bulleux, vésiculeux, nécrotiques ou purpuriques ont été rapportés (104, 105). Un aspect violacé et un pourtour infiltré ont également été décrits (103).

Dans toutes les études de cohorte prospectives et rétrospectives, des EM multiples (EMM) sont décrits chez les patients avec des signes de dissémination précoce de la maladie. Chez l'enfant notamment, une étude a montré que la présence d'EMM était associée à une pléiocytose dans le liquide cébrospinal (LCS) dans 26 % des cas, et que 11 % de ces enfants avaient une méningite symptomatique cliniquement (106). Ce résultat suggère un risque plus élevé de dissémination neurologique chez les enfants présentant un EMM.

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

Sans traitement, l'EM disparaît spontanément, après une durée d'environ 6 semaines, voire parfois plusieurs mois, et 10 % des EM évolueront vers une forme disséminée de BL. Avec un traitement adapté, la durée moyenne des signes est de 10 à 14 jours (107, 108) et l'évolution est rapidement favorable (quelques jours à quelques semaines).

Photos d'EM





Études analysées depuis la recommandation de 2018

Dans le but d'évaluer les conséquences à long terme des EM, une étude prospective aux États-Unis a comparé 52 patients présentant un EM isolé sans antécédent de BL dans les 12 mois à un groupe témoin de 104 patients sans antécédent d'EM et avec une sérologie BL négative (1 cas pour 2 contrôles), appariés sur le sexe et l'âge parmi des patients consultant dans le service de médecine interne du même hôpital. Un questionnaire avec échelle visuelle analogique sur 12 symptômes (fatigue, céphalée, raideur de nuque, arthralgie, myalgie, anorexie, trouble de la concentration, sensation fébrile/frisson, vertige, fourmillement, nausée/vomissement et toux) a été réalisé à J0, M6 et M12. L'EM a été traité selon les recommandations de l'IDSA. Au total, 88,5 % du groupe EM et 91,3 % du groupe contrôle ont réalisé le suivi à M6 et 94,2 % dans les 2 groupes à M12. Les symptômes rapportés par les patients ayant un EM étaient : fatigue (51,9 %), céphalées (36,5 %), raideur de nuque (36,5 %), arthralgie (30,8 %), myalgie (28,9 %), anorexie (26,9 %), trouble de la concentration (21,2 %), sensation fébrile (19,2 %), vertige (19,2 %), fourmillement (17,3 %), nausée/vomissement

(11,5 %), toux (11,5 %). Excepté pour les arthralgies, les myalgies, les fourmillements et la toux, tous les autres symptômes étaient plus fréquents dans le groupe EM que dans le groupe témoin. À J0, le nombre moyen de symptômes rapportés dans le groupe EM était de $4,15 \pm 3,04$ contre $2,02 \pm 1,22$ pour le groupe contrôle ($p < 0,001$). Il n'y avait plus de différence à M6 et M12 ($2,11 \pm 1,29$ vs $2,10 \pm 1,31$; $p = 0,98$ et $1,78 \pm 1,26$ vs $1,84 \pm 1,62$; $p = 0,85$ respectivement). La sévérité des symptômes évaluée par le score analogique était plus élevée dans le groupe EM à J0 que dans le groupe contrôle ($14,59 \pm 15,44$ vs $4,37 \pm 5,10$; $p < 0,001$), mais cette différence disparaissait à M6 ($7,38 \pm 6,94$ vs $4,41 \pm 4,52$; $p = 0,11$) et M12 ($4,74 \pm 4,32$ vs $4,82 \pm 5,78$; $p = 0,91$) (109) (niveau de preuve 2).

Dans une étude prospective monocentrique réalisée en Slovénie, les auteurs ont évalué la différence d'évolution des patients ayant un EM isolé et un EMM. Les patients avec EMM étaient traités par C3G ou doxycycline 14 jours, les patients avec EM isolé par doxycycline 14 jours. Un suivi était réalisé à J14, M2, M6 et M12. La réponse complète au traitement était définie par le retour à l'état clinique antérieur à M2. Entre juin 2010 et octobre 2015, 200 patients avec EMM et 403 avec EM isolés ont été inclus. À l'inclusion, les patients avec EMM étaient plus jeunes que les patients atteints d'EM isolé (âge médian [IQR], 47 ans [35-58] contre 55 ans [42-62] ; $p < 0,001$), se souvenaient moins souvent d'une piqûre de tique (66 [33 %] contre 204 [50,6 %] ; $p < 0,001$), avaient un EM primaire plus petit (diamètre médian [IQR] 13 cm [9-20] vs 16 cm [10-26] ; $p < 0,001$) et étaient plus susceptibles de déclarer des symptômes généraux associés à la BL, en particulier la fatigue (51 [54,8 %] contre 35 [36,5 %] ; $p = 0,02$). Après le début de l'antibiothérapie, la durée médiane (IQR) de l'EM était la même pour les patients atteints d'EMM (10 jours [5-18]) et d'EM isolé (10 jours [5-21], $p = 0,34$). L'échec a été documenté chez 2 des 200 patients (1,0 %) atteints d'EMM et chez 8 des 403 (1,9 %) patients atteints d'EM isolé, car l'EM résiduel était encore visible lors de la visite à deux mois. Les 10 patients ont tous été traités par antibiotiques *per os* et ont bien évolué. Aucun des patients n'a développé de manifestation extracutanée de BL. La proportion de patients ayant une réponse incomplète, représentée principalement par la présence de symptômes post-BL, a régulièrement diminué au cours de la période d'étude. Au moment de l'inclusion, les patients atteints d'un EMM ont signalé des symptômes généraux associés à la BL plus fréquemment que ceux atteints d'un EM isolé (93 (46,5 %) [IC 95 % : 39,4-53,7] vs 96 (23,8 %) [IC 95 % : 19,7-28,3] ; $p < 0,001$). Au cours des 6 premiers mois après le traitement, la proportion de patients ayant une réponse incomplète était plus élevée chez les patients atteints d'EMM que chez ceux atteints d'EM isolé (à 14 jours : 62/193 (32,1 %) contre 72/391 (18,4 %) ; $p < 0,001$; à 2 mois : 38/193 (19,7 %) contre 55/394 (14,0 %) ; $p = 0,28$; à 6 mois : 29/182 (15,9 %) contre 31/359 (8,6 %) ; $p = 0,02$). À 12 mois, 10/170 (5,9 %) avec EMM et 20/308 (6,5 %) avec EM isolé ont présenté une réponse incomplète (-0,6 [IC 95 % : -5,5 à 4,3] ; $p = 0,95$) (108) (niveau de preuve 2).

Commentaire : bien que les symptômes généraux soient plus importants chez les patients ayant un EMM, l'évolution à 12 mois post-traitement était la même que chez les patients ayant un EM isolé avec un taux de succès clinique important > 90 %.

Conclusion : ces deux études prospectives de méthodologie rigoureuse montrent, à la fois aux États-Unis et en Europe (sur un nombre important de patients), que des patients traités de manière courte par des antibiotiques pour un EM n'ont pas plus de symptômes que la population contrôle un an plus tard (environ 6 % des patients). Ceci est en défaveur du caractère spécifique de ces symptômes vis-à-vis d'une BL, et ce même après un EMM correspondant à une phase disséminée de la maladie.

Tableau 6. Caractéristiques de l'EM décrites dans la littérature

Type d'étude	Auteur, lieu, date	Durée incubation	Durée des signes	EM à localisations multiples	Signes associés
Recommandations	Gocko <i>et al.</i> , Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (110)	3 à 30 j	-	Rare chez l'adulte, plus fréquent chez l'enfant	L'EM et l'EMM peuvent s'accompagner de signes généraux
	IDSA 2020, États-Unis (85)	-	-	Oui, origine hémato-gène	Fatigue, arthralgie, myalgie, céphalée (65 % aux USA et 37 % en Europe)
	NICE <i>guidelines</i> 2018, Royaume-Uni (111)	3 j à 3 mois	Plusieurs semaines	-	Fièvre, malaise, fatigue, douleur nuque, arthralgie, troubles cognitifs, céphalée, paresthésies
	Hofmann <i>et al.</i> , <i>German Dermatology Society</i> , 2017, Allemagne (103)	3 à 30 j	En l'absence d'anti-biothérapie : des mois, voire années	Hématogène, dit phase précoce disséminée	Syndrome pseudo-grippal : fébricule, arthralgies, myalgies, céphalées, adénopathies
Revue de la littérature	Lipsker <i>et al.</i> , 2007, France (95) (niveau de preuve 3)	Quelques jours à quelques semaines	Vitesse d'extension variable	Rare en Europe < 3 %	-
	Boyé <i>et al.</i> , 2007, France (96) (niveau de preuve 3)	Moy. 14 j (1-180 j)	Plusieurs mois si non traitée, 1 à 35 j si traitée	Oui	Signes généraux non spécifiques : asthénie, fièvre, cervicalgies, céphalées, arthralgies, myalgies, dissémination limitée dans le temps
Études prospectives	Kuiper <i>et al.</i> , 1994, Pays-Bas (99) (niveau de preuve 4)	77 EM Moy. 16 j	2 mois	Non	-
	Berglund <i>et al.</i> , 1995, Suède (97) (niveau de preuve 4)	1 139 EM -	-	2 %	-
	Strle <i>et al.</i> , 1996, États-Unis (101) (niveau de preuve 4)	231 EM Moy. 24 j	Moyenne 34 j	-	5 % fièvre, 10 % ADP locales
	Strle <i>et al.</i> , 1999, États-Unis, Slovénie (112) (niveau de preuve 4)	119 EM Moy. 17 j	-	7,1 % (Slovénie, <i>B. afzelii</i>)/13,4 % (États-Unis, <i>B. burgdorferi</i>)	6 %
	Lipsker <i>et al.</i> , 2002, France (113) (niveau de preuve 4)	56 EM Moy. 17 j (1-60 j)	Pour 90 % des patients, disparition à six semaines	3 %	30 % avec fièvre et arthromyalgies

	Strle <i>et al.</i> , 2002, Slovénie (114) (niveau de preuve 4)	535 EM Moy. 14 j	8 j avant consultation	6,7 %	35 %
Études rétrospectives	Eriksson <i>et al.</i> , 2013, Finlande (102) (niveau de preuve 4)	54 EM -	-	Proportion 46 % (2 ou 3)	-
	Asbrink <i>et al.</i> , Suède, 1985 (98) (niveau de preuve 4)	161 EM 21 j	34 % < 21 j 33 % > 60 j	6 %	Signes systémiques entre 23 et 51 % en fonction de durée évolution
	Smith <i>et al.</i> , 2002, États-Unis (115) (niveau de preuve 4)	118 EM -	-	-	Fièvre, arthromyalgies, 6 % des cas
Cas cliniques/séries de cas	Schutzer <i>et al.</i> , États-Unis, 2013 (105) (niveau de preuve 4)	1 EM -	-	-	EM atypiques positifs en PCR, nécrotiques, purpuriques, etc.
	Paul <i>et al.</i> , États-Unis, 2016 (104) (niveau de preuve 4)	1 EM -	-	-	EM vésiculo-bulleux, hémorragique, purpurique

IDSA = *Infectious Diseases Society of America* ; SPILF = Société de pathologies infectieuses de langue française ; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence* ; ILADS = *International Lyme and Associated Diseases Society* ; EM = érythème migrant ; EMM = érythèmes migrants multiples ; j = jour ; sem = semaine ; moy. = moyenne

2.1.2. Lymphocytome borrélien

Le lymphocytome borrélien est une manifestation cutanée rare, souvent liée à une infection à *B. afzelii*. Il doit être évoqué devant les arguments suivants :

- plaque ou nodule solitaire ;
- de 1 à 5 cm ;
- de croissance très lente ;
- lésion infiltrée ;
- de couleur variable (du rose au rouge foncé, violacé ou rouge-brun) ;
- et dans la plupart des cas indolore. Néanmoins, dans une cohorte slovène, il a été récemment décrit que le lymphocytome pouvait être douloureux (30 % des cas), à type de brûlure (12 % des cas), et prurigineux (60 % des cas) (116) ;
- il est le plus souvent situé au niveau du lobule de l'oreille chez l'enfant, scrotum ou périaréolaire du sein chez l'adulte, exceptionnellement visage, tronc ou membre.

Un syndrome pseudo-grippal peut être présent dans 25 % des cas. Souvent, un EM précède ou est concomitant. Dix pour cent des lymphocytomes sont accompagnés par d'autres manifestations de BL (116).

La sérologie de *Bb* sl en IgG est positive dans plus de 70 % des cas. Une biopsie cutanée peut être utile pour éliminer les diagnostics différentiels et montre alors un infiltrat lymphocytaire du derme. Voir tableau 7 pour les signes cliniques et les tests diagnostiques au stade de lymphocytome borrélien.

Son évolution est rapidement favorable sous antibiothérapie, et la lésion disparaît en 3 semaines environ.

Photos de lymphocytome borrélien



Lymphocytome borrélien périaréolaire du mamelon droit (© Dr Benoit Bailly, infectiologue, CH Lons-le-Saunier)



Lymphocytome borrélien périaréolaire du mamelon droit (© Dr Axel Ursenbach, infectiologue, CHRU Strasbourg)



Lymphocytome borrélien périaréolaire du mamelon droit (© Dr Marie-Françoise Bretz-Grenier, infectiologue, CHRU Strasbourg)

Lymphocytome borrélien du lobule de l'oreille gauche (fichier sous licence [Creative Commons Attribution – Partage dans les mêmes conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) Source : https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Borrelial_lymphocytoma_2.jpg)



Tableau 7. Caractéristiques cliniques des lymphocytomes borréliens et tests diagnostiques proposés

Type d'étude	Références	Lymphocytome cutané	Diagnostic
Recommandations	Gocko <i>et al.</i> , Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (110)	Plaque infiltrée/nodule peu prurigineux Couleur : rose/rouge/bleu/brun	Sérologie positive en IgG (> 80 % des cas) +/- biopsie : histologie et PCR <i>Borrelia</i>
	IDSA 2020, États-Unis (85)	Rare, surtout chez des patients s'étant fait piquer en Europe ou en Asie. Lésion de couleur bleutée de quelques centimètres pouvant apparaître de quelques semaines à mois après l'infection. Lobe de l'oreille chez l'enfant, poitrine chez l'adulte.	Sérologie positive dans la majorité des cas
	NICE <i>guidelines</i> 2018, Royaume-Uni (111)	Rare	Adresser à un spécialiste si suspicion
Revue de la littérature	Lipsker <i>et al.</i> , 2007, France (95) (niveau de preuve 4)	Plus fréquent en Europe et chez l'enfant. Nodule rosé, violacé, violine, rouge, rouge-brun, bleu, de 1 à 5 cm de diamètre, plus souvent lobe de l'oreille. Tronc, face, hélix et scrotum. Surtout lié à <i>B. afzelli</i> et <i>B. garini</i> .	Sérologie positive. Biopsie cutanée pour PCR et culture possible
	Boye <i>et al.</i> , 2007, France (96) (niveau de preuve 4)	Nodule ou plaque solitaire, rouge bleuté de quelques centimètres de diamètre, parfois adénopathie associée, localisations les plus fréquentes : lobe de l'oreille, sein, scrotum ; délai d'incubation moyen de 23 jours après piqûre.	PCR positive dans 67 % des cas, sérologie dans 35 à 75 % des cas, culture sur biopsie positive dans 23,9 % des cas
	Mulleger <i>et al.</i> , 2008, Autriche (117) (niveau de preuve 4)	Lésion subaiguë, solitaire en général, 5 % des lésions de borréliose cutanée. Plus fréquente chez l'enfant et en Europe. Localisation : lobe de l'oreille, aréole mammaire, scrotum, axillaire. Nodule mou bleuâtre à rouge, de 1 à 5 cm, bien démarqué, avec surface légèrement atrophique.	Sérologie positive dans 70 à 90 % des cas. Analyse anatomopathologique recommandée quand sérologie indéterminée
Étude prospective	Maraspin <i>et al.</i> , 2016, Slovénie (116) 144 lymphocytomes étudiés (niveau de preuve 4)	Durée moyenne d'incubation de 27 jours. Concomitant à l'EM dans 72 % des cas, localisation au sein dans 73 % des cas, lobe de l'oreille 18,8 % des cas, 7,6 % autre localisation. Durée de 21 jours après le début de l'antibiothérapie.	50 % de sérologies positives, culture positive dans 33 % des cas sur biopsie cutanée
Études rétrospectives	Plörer <i>et al.</i> , 1993, Autriche (118) 13 lymphocytomes étudiés (niveau de preuve 4)	-	Sérologie positive dans 69 % des cas
	Strle <i>et al.</i> , 1992, Slovénie (119) 36 lymphocytomes étudiés (niveau de preuve 4)	Prédominance lobe de l'oreille, enfants < 14 ans	-
	Colli <i>et al.</i> , 2004, Autriche (120) 106 lymphocytomes étudiés (niveau de preuve 4)	Étude rétrospective de biopsies cutanées et lymphocytomes : sein/lobe oreille, génital, tronc, extrémités	PCR sur biopsie dans 67 % des cas, sérologie positive dans 95 % des cas
Rapports de cas	Llamas-Velasco <i>et al.</i> , 2017, Allemagne (121) 1 cas (niveau de preuve 4)	Lymphocytome atypique mimant un rash malaire de lupus érythémateux disséminé	PCR positive sur biopsie cutanée

Grange *et al.*, 2002, France (122)
2 cas
(niveau de preuve 4)

Diagnostic différentiel de lymphome cutané B primitif. Deux cas cliniques,
d'abord traités par chimiothérapie par erreur de diagnostic

PCR positive sur biopsie cutanée et séro-
logie positive

IDSA = *Infectious Diseases Society of America* ; SPILF = Société de pathologies infectieuses de langue française ; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence* ; j = jour ; sem = semaine ; moy. =
moyenne

2.1.3. Acrodermatite chronique atrophiante

L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) est une manifestation tardive de la BL et survient plusieurs mois ou années après un EM non traité. L'ACA représente 1-3 % des cas de BL en Europe, et est principalement causée par *B. afzelii*.

L'ACA doit être principalement évoquée :

- chez un adulte (plutôt les femmes que les hommes et dans la majorité des cas chez les plus de 50 ans) ;
- devant une macule ou un érythème ;
- sur la partie distale d'un membre (prédominant aux membres inférieurs) ;
- de couleur variable (rouge sombre ou violacé), se renforçant en regard des reliefs osseux ;
- et évoluant d'une phase initiale œdémateuse vers l'atrophie (aspect anormalement fin, plissé et brillant de la surface de la peau, avec un réseau superficiel veineux très visible).

Elle peut être bilatérale dans 20 à 40 % des cas (123). Des zones plus infiltrées (nodules fibreux ou bandelettes fibreuses périarticulaires) et/ou une douleur déclenchée par l'effleurement (allodynie) sont évocatrices. Hormis ces sensations cutanées anormales d'allure neuropathique confinées aux zones d'inflammation cutanée présentes chez environ 20 à 60 % des patients, une authentique polyneuropathie sensitivo-motrice ne s'observe que de manière très rare en association avec l'ACA (123). Une atteinte articulaire associée est possible.

La sérologie *Bb* sI est indiquée devant une lésion évocatrice d'ACA. La sérologie (ELISA puis *Western-Blot* (WB)) est positive dans près de 98 % des cas [IC 95 % : 84-100], avec des titres d'IgG généralement élevés (124). Une sérologie négative en IgG ou une sérologie positive isolément en IgM doivent faire envisager un autre diagnostic.

La biopsie cutanée peut contribuer au diagnostic avec une anatomopathologie évocatrice (anomalies du collagène, télangiectasies, infiltrat interstitiel avec plasmocytes) et une PCR *Borrelia* positive [34].

Il a été évoqué que, contrairement aux autres manifestations de la BL, l'ACA ne guérit jamais spontanément en l'absence de traitement. En effet, même les lésions présentes depuis 10 ans peuvent révéler une infection active par culture ou PCR *Borrelia* sur biopsie cutanée, et répondre à une antibiothérapie (125).

Photos d'acrodermatite chronique atrophiante





(CR MVT Grand Est)



Acrodermatite chronique atrophiante de jambe gauche (© Dr Yves Hansmann, infectiologue, CHRU Strasbourg)

2.2. Atteintes neurologiques

L'atteinte neurologique, appelée neuroborréliose (NBL), est la deuxième manifestation la plus fréquente en France (6,5 à 15 % des cas de BL), après les atteintes cutanées. Plus de 90 % des cas de NBL sont observés au stade précoce de dissémination (< 6 mois) (126). En Europe, elles sont principalement causées par *Borrelia garinii* (2/3 des cas). Toute manifestation neurologique dans les suites d'un EM non traité ou d'une piqûre de tique doit faire évoquer une NBL.

2.2.1. Formes fréquentes de neuroborréliose

Les principales manifestations de NBL sont les méningoradiculites, dont les atteintes des nerfs crâniens, principalement du nerf facial (126). Ces manifestations doivent faire évoquer une NBL, quel que soit le contexte.

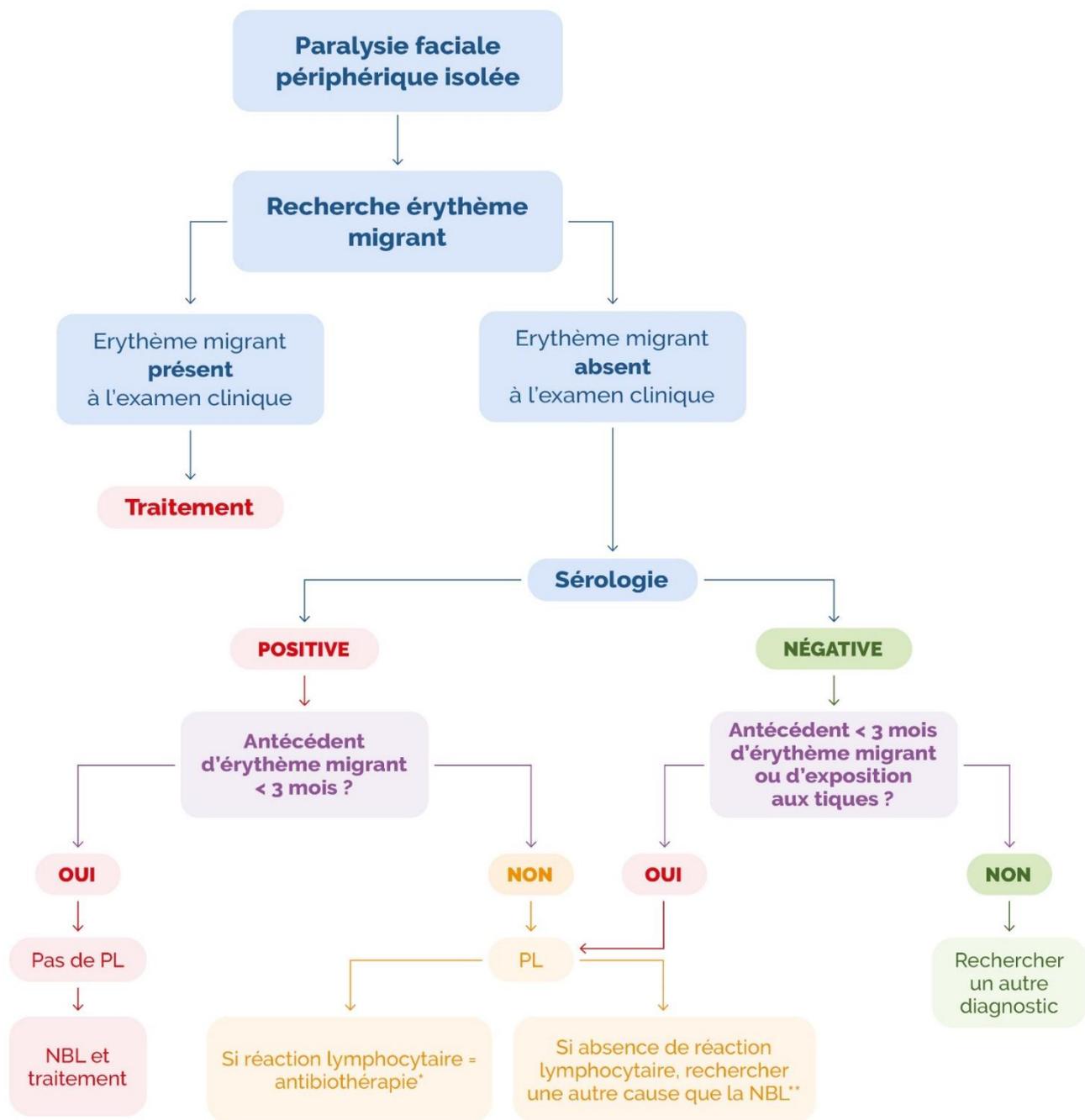
Les méningoradiculites (syndrome de Garin-Bujadoux ou de Bannwarth) représentent 67 à 85 % des NBL en Europe. Elles sont responsables de douleurs radiculaires atypiques, résistantes aux antalgiques et insomniantes. Elles touchent le plus souvent le tronc (60 %) et les membres inférieurs (30 %) (127). Leur localisation dans la région d'une piqûre de tique ou d'un EM est évocatrice. Un déficit sensitif et un déficit moteur de topographie radiculaire éventuellement retardés sont possibles. Une paralysie faciale est fréquemment associée, ainsi que des céphalées (126, 128). Une sérologie est toujours indiquée. Une méningite lymphocytaire avec index d'anticorps anti-*Borrelia* positif est mise en évidence dans 90 % des cas. Les douleurs peuvent durer des mois en l'absence de traitement. L'antibiothérapie est typiquement très efficace en quelques jours sur la symptomatologie douloureuse.

La paralysie faciale périphérique (PFP) représente plus de 36 % des NBL en Europe et 80 % des atteintes de nerfs crâniens dans ce contexte. Elle est bilatérale dans 1/4 des cas, de manière asynchrone, dite « à bascule ». Des cas d'atteinte **des nerfs III, IV, V, VI et VIII** sont possibles. Ces atteintes peuvent être associées entre elles ou avec une atteinte radiculaire spinale.

La distinction entre PFP *a frigore* et PFP secondaire à une NBL n'est pas toujours facile en pratique. Une atteinte bilatérale, une survenue de la PFP en juillet/août/septembre, un EM ou une piqûre de tique récente, des douleurs radiculaires associées et une céphalée semblent être en faveur d'une NBL (129, 130). Dans tous les cas, la ponction lombaire est le meilleur moyen diagnostique pour différencier une PFP liée à une NBL d'une PFP *a frigore* ou d'autre étiologie. Elle montre le plus souvent une méningite lymphocytaire.

Chez l'enfant, la BL représente 30 % des causes de PFP en zone d'endémie. Elle justifie une sérologie systématique, et en cas de doute clinique ou de céphalées associées, une ponction lombaire. L'atteinte isolée d'un autre nerf crânien (oculomoteur, optique) est plus rare.

Voir la description clinique des formes neurologiques dans le tableau 8 et l'algorithme décisionnel ci-après proposé par le GT pour le diagnostic d'une PFP de Lyme (cf. figure 9)



* Antibiothérapie à débiter en attente des résultats de la synthèse intrathécale.

** Dans le cas d'une radiculite, il peut néanmoins s'agir d'un des rares cas de radiculite de Lyme sans méningite associée.

Figure 9. Algorithme décisionnel proposé par le GT pour le diagnostic d'une PFP de Lyme

2.2.2. Autres atteintes neurologiques plus rares

Les atteintes neurologiques plus rares sont les atteintes soit centrales (encéphalomyélite chronique progressive, encéphalite progressive avec troubles cognitifs, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, méningites aiguës ou chroniques) soit périphériques (mono ou polyneuropathies, plexopathies).

2.2.2.1. Autres atteintes centrales

- **L'atteinte méningée isolée** (5 % des NBL) se traduit par des céphalées et des nausées. Chez les enfants ayant une méningite, l'absence de céphalées pendant plus de 7 jours, de méningite lymphocytaire avec plus de 70 % d'éléments mononucléés ou d'atteinte associée d'un nerf crânien (en particulier le 7^e nerf crânien) – règle des 7 – rend très peu probable le diagnostic de NBL et permettrait de diminuer la durée d'hospitalisation ou l'éventuelle antibiothérapie probabiliste contre la NBL (131). Les céphalées peuvent aussi témoigner d'une hypertension intracrânienne, surtout chez l'enfant où elles sont le plus souvent isolées.
- **Les myélites aiguës et les encéphalites aiguës**, beaucoup plus rares (110, 132), doivent faire évoquer une NBL en cas d'exposition. Les myélites transverses aiguës (< 5 % des NBL), volontiers étendues sur plusieurs segments, prédominent en région cervicale. Les encéphalites aiguës ou subaiguës représentent 3,3 % des NBL (133). Elles peuvent se manifester par des signes neurologiques focaux, un syndrome confusionnel, des troubles cognitifs.
- **Les atteintes cérébrovasculaires** (< 1 % des NBL) peuvent survenir à la phase disséminée précoce ou tardive. L'atteinte la plus fréquente est un accident vasculaire ischémique associé à des lésions de vascularite (134, 135). Plus rarement ont été trouvées une thrombose veineuse cérébrale (3,4 %), une hémorragie intracrânienne (3,4 %), une hémorragie sous-arachnoïdienne (1,1 %). À l'imagerie cérébrale, dans 67 % des cas, des lésions multiples ont été observées.
- **Des encéphalomyélites chroniques (durée > 6 mois)**, avec parfois une atteinte méningée et/ou vasculaire, ont été rarement rapportées. Elles se manifestent par des signes encéphaliques (crises convulsives, syndrome cérébelleux, déficit neurologique focal, troubles cognitifs ou psychiatriques) et myélitiques (paraparésie ou tétraparésie, troubles sphinctériens, ataxie proprioceptive) +/- associés à un amaigrissement.

2.2.2.2. Autres atteintes périphériques

De rares cas de mononeuropathies uniques ou multiples, ou de plexopathies ont été décrits.

Les neuropathies périphériques chroniques sont extrêmement rares. Ces neuropathies périphériques sont :

- principalement sensitives, avec hypopallesthésie dans 100 % des cas, +/- troubles de la kinesthésie, +/- atteinte thermoalgique (88 %), trouble sensitif épicritique (35 %) ou abolition des réflexes ostéotendineux (50 %) ;
- symétriques le plus souvent ;
- associées à l'ACA en Europe ;
- avec un EMG qui montre une atteinte axonale sensitive +/- motrice ;
- et dont l'analyse du LCS est normale.

Le diagnostic repose donc sur le contexte, la clinique et la sérologie *Bb* sl, avec une recherche systématique des diagnostics différentiels les plus fréquents.

Devant une polyneuropathie chronique, en l'absence d'ACA, une autre cause de polyneuropathie doit systématiquement être recherchée avant de retenir le diagnostic de NBL (110, 132).

L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement, mais des séquelles de polyneuropathie peuvent persister.

2.2.3. Évolution

Obel *et al.* (2018) ont réalisé une étude nationale de cohorte basée sur les données du registre de santé du Danemark. Cette étude n'a pas montré de différence concernant différents indicateurs de santé et de fonctionnement socioprofessionnel, dans une population de 2 067 patients atteints de NBL prouvée comparativement à une population de 20 670 contrôles, appariés sur ces différents indicateurs (136). Les patients atteints de NBL avaient en revanche un risque accru de cancers cutanés non mélanomes et d'hémopathies. Les activités de plein air augmentant l'exposition aux tiques et aux rayons ultraviolets expliquent probablement le risque accru de cancers cutanés. Concernant les hémopathies, ce risque accru n'a pas été retrouvé dans d'autres études et l'hypothèse que certains patients de la cohorte danoise pouvaient avoir une hémopathie infraclinique ayant précédé la NBL a été émise.

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Chez l'enfant

Chez l'enfant, les syndromes méningés fébriles sont fréquents.

Dans une étude prospective observationnelle réalisée en Suède chez 68 enfants d'âge médian de 6 ans [2-15] avec NBL prouvée, la fièvre était observée dans 50 % des cas, une douleur de nuque dans 50 %, une raideur de nuque dans 30 %, des céphalées dans 70 % et une PFP dans 70 %. Un EM était présent chez 36 % des enfants avec NBL, et la localisation de l'EM était plus souvent au niveau de la face et du cou chez les enfants avec PFP. La récupération totale à 2 mois était de 84 % pour les enfants ayant un EM associé et de 85 % en absence d'EM associé (137) (niveau de preuve 4).

Une étude pédiatrique rétrospective sur le registre suisse des AVC entre 2000 et 2015 a mis en évidence une prévalence de NBL (possible ou certaine selon les critères de l'*European Federation of Neurological Societies*, EFNS) de 1,7 % (4/229). Une revue de la littérature associée a rapporté 8 cas supplémentaires. Les 12 cas (8 cas de la littérature + 4 cas du registre) ont été décrits. Tous les enfants étaient originaires d'Europe, l'âge moyen était de 9,9 ans avec un ratio H/F de 1,4. Tous les enfants étaient immunocompétents, 2 avaient un antécédent de piqûre de tique et 3 un antécédent d'EM. Les symptômes rapportés étaient des céphalées (n = 8), vomissements (n = 7), paralysie faciale (n = 5), vertiges (n = 4) et un syndrome cérébelleux (n = 4). Tous les enfants avaient une sérologie *Bb* sl positive en ELISA et WB, 10/12 une méningite lymphocytaire et tous avaient une synthèse intrathécale positive. Tous ont eu une IRM ainsi qu'une angio-IRM pour 6 d'entre eux : 6/12 avaient une atteinte postérieure (dont 3 avec un syndrome de Wallenberg), 1/12 des lésions bilatérales et 9/12 des lésions de vascularite. Le traitement comportait des céphalosporines de troisième génération (C3G) pour les 12 enfants, avec une durée médiane de 3 semaines [1-6]. Des corticoïdes ont été introduits dans 4 cas. Le suivi était réalisé pour 10/12 enfants (absence de données pour 2 enfants) et variait de 1 mois à 5 ans. Une imagerie a été réalisée dans 3 cas avec une stabilité des lésions chez 2 cas et 1 disparition des lésions chez un enfant. La guérison clinique était complète chez 7/10 enfants et des séquelles

légères étaient observées chez 3. L'évolution clinique des enfants ayant reçu des corticoïdes n'était pas décrite (138) (niveau de preuve 4).

Dans une étude réalisée aux États-Unis, Garro *et al.* ont voulu valider le « score des 7 » pour différencier NBL et méningite aseptique chez l'enfant. Les 3 signes prédictifs de ce score sont : des céphalées pendant au moins 7 jours, une méningite lymphocytaire avec plus de 70 % d'éléments mononucléés et une atteinte du nerf VII (ou d'un autre nerf crânien). Les enfants ne présentant aucun de ces 3 signes étaient classés comme à faible risque de NBL. Les auteurs ont repris les données de 2 études rétrospectives et une étude prospective déjà publiées ayant inclus des enfants avec NBL et méningite aseptique. Ils ont également utilisé les données collectées dans la cohorte multicentrique PediLyme Net entre 2015 et 2019. La NBL se définissait par la présence d'une méningite (leucocytes $\geq 10/\text{mm}^3$), avec culture bactérienne négative, et une sérologie *Bb* sl positive en ELISA et WB. Au total, 178 enfants avec NBL ont été comparés à 543 enfants avec méningite aseptique. L'âge moyen était de 10 ans dans les 2 groupes. La sensibilité du score des 7 était de 98 %, avec une spécificité de 40 % et une valeur prédictive négative de 100 %. Chez les enfants ayant une méningite dans le LCS, un « score des 7 » de 0 rendait très peu probable le diagnostic de NBL. La négativité de ce score pourrait permettre de diminuer la durée d'hospitalisation et de laisser sortir plus rapidement les enfants sans attendre les résultats de la sérologie *Bb* sl ou de la synthèse intrathécale (131) (niveau de preuve 4).

Chez l'adulte

Dans une étude de cohorte danoise multicentrique comprenant tous les services de maladies infectieuses sur les infections du système nerveux central, réalisée entre le 01/01/2015 et le 31/12/2017, 194 patients ont eu un diagnostic de NBL certaine ou probable (selon les critères EFNS). L'incidence moyenne était de 1,39/100 000 habitants/an. La tranche d'âge la plus représentée était 60-69 ans (25 %). La durée des symptômes était de 21 jours avant le diagnostic. Les douleurs radiculaires étaient présentes chez 70 % des patients, 45 % avaient une atteinte des nerfs crâniens, 38 % des céphalées et 17 % une parésie des extrémités. La paralysie faciale était présente chez 84 patients (43 %). Environ 7 % des patients avaient une NBL tardive (évolution > 6 mois). Les patients de moins de 65 ans avaient moins d'atteinte des nerfs crâniens (30 % vs 56 %, $p < 0,001$) et 6/109 patients avaient un trouble du rythme non connu préalablement de type BAV à l'ECG (126) (niveau de preuve 3).

Dans une étude néerlandaise monocentrique rétrospective, dans une zone de forte endémie de BL, tous les patients consultant pour PFP à l'hôpital ont été évalués de 2007 à 2017. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'incidence de NBL parmi les patients consultant pour PFP et de chercher des facteurs pour différencier NBL et PFP *a frigore*. La NBL était définie par la présence d'une synthèse intrathécale et d'une pléiocytose dans le LCS, et l'absence d'autres diagnostics évidents. En cas de pléiocytose, mais d'absence de synthèse intrathécale, la sérologie dans le LCS devait être positive pour retenir le diagnostic de NBL. Au total, 559 patients avec PFP ont été inclus. Parmi les 559, 26 (4,7 %) avaient une NBL, 220 (39,4 %) une PFP *a frigore* avec une sérologie *Borrelia* négative, 170 (30,4 %) une PFP *a frigore*, mais pas de sérologie réalisée, et 43 (7,7 %) avaient une PFP *a frigore*, mais avec une sérologie *Borrelia* positive. Finalement, 100 patients (17,9 %) avaient une PFP d'une autre origine. L'incidence de PFP secondaire à une NBL était de 0,9/100 000 habitants/an [IC 95 % : 0,6-1,3]. En analyse univariée, en comparant les patients avec NBL ($n = 26$) et ceux avec PFP *a frigore* ($n = 220$), les patients avec une NBL consultaient plus souvent en juillet/août/septembre (69,2 % vs 21,9 %, $p < 0,001$), avaient plus souvent une atteinte bilatérale (19,2 % vs 2,7 %, $p < 0,01$), une piqûre de tique ou un EM récent (26,9 % vs 4,1 %, $p < 0,001$) et une céphalée (42,3 % vs 15,5 %, $p < 0,01$). Parmi les patients avec PFP *a frigore*, 73 % ont eu des corticoïdes contre 50 % des patients avec NBL. Le traitement des NBL comportait la ceftriaxone pour tous les patients. À 6 mois et 18 mois de suivi, il n'y

avait pas de différence significative sur la récupération évaluée par le score House-Brackmann avec un score à 82,6 pour les NBL vs 77 pour PFP a *frigore* ($p = 0,546$) (129).

Commentaire : dans cette dernière étude, tous les patients n'ont pas eu de ponction lombaire, ce qui limite l'interprétation des résultats. Cependant, la distinction entre PFP a *frigore* et PFP secondaire à une NBL n'est pas toujours facile en pratique. Une atteinte bilatérale, une survenue de la PFP en juillet/août/septembre, un EM ou une piqûre de tique récente et une céphalée semblent être en faveur d'une NBL. À noter que pour 18 patients avec une sérologie négative et ayant eu une ponction lombaire, le diagnostic de NBL était retenu pour 8/18 patients, ce qui montre l'intérêt de réaliser une ponction lombaire en cas de forte suspicion de NBL malgré une sérologie sanguine négative (niveau de preuve 4).

Dans une étude rétrospective réalisée en Slovénie, Rojko *et al.* ont évalué la fréquence de PFP liée à une NBL et comparé les caractéristiques des patients ayant une NBL et les patients avec une PFP sans étiologie. Tous les patients de plus de 15 ans ayant consulté pour une PFP et ayant eu une ponction lombaire avec une sérologie *Borrelia* ont été inclus entre janvier 2006 et décembre 2013. Les patients ont été séparés en 3 groupes : (1) NBL confirmée si PFP associée, soit à la présence ou antécédent d'EM dans les 3 mois, soit à une synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti *Bb* sl, soit à la présence de *Bb* sl dans le LCS, soit à une séroconversion dans les 2 mois après la première visite ; (2) NBL probable, définie par une sérologie *Borrelia* positive en IgM et/ou IgG dans le LCS, mais sans les critères de NBL confirmée ; (3) absence de NBL si les patients ayant une PFP d'étiologie inconnue n'avaient aucun critère ci-dessus. Au total, 436 patients ont été inclus, avec un âge médian de 42,5 ans (15-87 ans). Une PFP bilatérale était présente dans 1,6 % des cas (7/436). Parmi les 436 patients, 64 (14,7 %) avaient une NBL confirmée, 120 (27,5 %) une NBL probable et 252 (57,8 %) une absence d'étiologie. Parmi les NBL confirmées, 58/64 (91 %) des patients avaient une sérologie *Bb* sl positive en IgG ou IgM dans le sérum. En comparaison des patients avec une étiologie inconnue, les patients avec une NBL confirmée avaient plus souvent un âge élevé (54 vs 34 ans, $p < 0,001$), une piqûre de tique récente dans les 3 mois (44 % vs 16,9 %, $p < 0,001$), un antécédent de BL (19 % vs 4,8 %, $p = 0,002$), une douleur radiculaire (20 % vs 0 %, $p < 0,001$), des symptômes associés autres (céphalée, myalgie, arthralgie) (69 % vs 32 %) et une atteinte bilatérale de PFP (8 % vs 0,4 %, $p = 0,003$). De plus, chez les patients atteints de NBL confirmée, la PFP s'est présentée plus souvent en été (31/64 ; 48 %), moins souvent en automne (15/64 ; 23 %) et au printemps (12/64 ; 19 %) et rarement en hiver (6/64 ; 9 %), alors que les patients des deux autres groupes se sont présentés plus uniformément tout au long de l'année. En utilisant un modèle de classification par forêts aléatoires, les facteurs les plus prédictifs d'une NBL étaient le nombre de leucocytes dans le LCS (leucocytes $> 10/\text{mm}^3$), la présence d'une hyperprotéinorachie, puis l'âge et la saison d'apparition de la PFP (130) (niveau de preuve 4).

Commentaires : en cas de PFP, une NBL doit être évoquée chez les patients ayant un antécédent de piqûre de tique dans les 3 mois, une PFP bilatérale, des douleurs radiculaires associées et une PFP apparue en été. Dans tous les cas, la ponction lombaire est le meilleur moyen diagnostique pour différencier une PFP liée à une NBL d'une PFP d'étiologie non déterminée.

Une revue systématique de la littérature réalisée de 1987 à 2016 des patients avec NBL (possible ou certaine selon ENFS/IDSA/AAN) et atteinte neurovasculaire (atteinte clinique ou détectée par imagerie) a été publiée en 2017 (134). 914 articles ont été identifiés et 63 analysés, pour un total de 88 patients. L'âge médian était de 46 ans [4-77] avec 53 % d'hommes dont 59 % avaient moins de 50 ans. Plus de 50 % des cas provenaient de pays à forte endémie (Allemagne, Suisse et France). Environ 60 % avaient un antécédent de piqûre de tique, 26 % un antécédent d'EM. Les céphalées étaient rapportées dans 63 % des cas, une radiculite dans 35 %. L'intervalle entre la première manifestation

clinique de BL et l'atteinte neurovasculaire était de 3,5 mois en médiane [0-48 mois] et dans 40 %, l'atteinte neurovasculaire était la première manifestation clinique de la BL. Dans 37 % des cas, les symptômes étaient récidivants avant le diagnostic et le traitement de la NBL. La manifestation la plus fréquente était l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique constitué (76 %), puis l'accident ischémique transitoire (AIT) (11 %). Plus rarement : une thrombose veineuse cérébrale (3,4 %), une hémorragie intracrânienne (3,4 %), une hémorragie sous-arachnoïdienne (1,1 %). À l'imagerie cérébrale, 85 % des patients avaient une lésion et dans 67 % des cas, des lésions multiples ont été observées. L'IRM était plus sensible pour diagnostiquer les atteintes cérébrales. Chez 53/66 (80 %) patients ayant eu une angiographie ou angio-IRM ou angio-TDM, une vascularite cérébrale était associée. Tous les patients ont eu une ponction lombaire et 96 % avaient une méningite lymphocytaire. Tous les patients ont été traités par ceftriaxone ou pénicilline et 25/55 patients dont les données étaient disponibles avaient reçu des corticoïdes. Pour 3 patients, une amélioration clinique a été notée seulement après introduction de cyclophosphamide. Les données d'évolution ont été rapportées dans 85 cas : dans 75 % des cas, on notait une guérison complète, dans 20 % un déficit persistant et dans 5 % un décès.

Commentaires : les atteintes neurovasculaires liées à une NBL semblent rares. L'atteinte la plus fréquente est l'AVC associé à des lésions de vascularite. L'IRM cérébrale associée à une angio-IRM semble le meilleur moyen diagnostique, en association avec la ponction lombaire (niveau de preuve 3).

Dans une étude monocentrique rétrospective réalisée en Finlande, tous les patients adultes avec un diagnostic de BL et d'AIT ou d'AVC selon les codes CIM-10 entre 2014 et 2019 ont été inclus. L'objectif était d'évaluer l'incidence des NBL associées à une atteinte vasculaire (AVC/AIT). Durant la période d'étude, 13 834 patients avaient un diagnostic d'AVC, 8 018 d'AIT et 1 454 de BL. Le diagnostic de BL et d'AVC/AIT était retrouvé chez 39 patients. Parmi les 1 454 patients avec une BL, 6 (0,4 %) avaient une vascularite, 9 (0,6 %) un AVC ou AIT. Les 9 patients avec AVC et BL représentaient 0,04 % des 21 852 patients avec AVC/AIT. Finalement, 10 patients avaient les critères d'inclusion d'AVC/AIT de l'étude, les 29 autres patients avaient un diagnostic d'AVC et BL simultanés mais pas de NBL ni de vascularite pouvant relier les deux étiologies. Les principaux symptômes étaient céphalées (4/10), diplopie (3/10), désorientation (3/10) et troubles de mémoire (3/10). Tous les patients avaient une méningite lymphocytaire et une synthèse intrathécale d'Ig sauf 1 patient qui avait une PCR positive dans le LCS mais pas de synthèse intrathécale. Tous les patients étaient traités par ceftriaxone 2 g/j pendant 3 semaines, et 3 patients ont reçu des corticoïdes. Tous les patients ont eu une évolution favorable avec un retour aux activités antérieures (135).

Commentaires : la prévalence des AVC liés à une NBL était faible et représentait 0,04 % des AVC. Le pronostic était bon. La corticothérapie a été prescrite lors de la présence d'une vascularite cérébrale associée (niveau de preuve 4).

Une revue de la littérature associée à une étude de cohorte des pays scandinaves a cherché à décrire les symptômes initiaux et le devenir des patients présentant une NBL associée à une encéphalite. La première partie de l'étude concernait une revue systématique de la littérature. La deuxième partie de l'étude reprenait les données de 3 cohortes : une cohorte danoise de patients avec synthèse intrathécale positive (janvier 1995 à 2000), une cohorte suédoise de patients avec synthèse intrathécale de 1998 à 2002 (cohorte rétrospective) et de 2003 à 2012 (cohorte prospective) ainsi que 2 cohortes norvégiennes, l'une comprenant 3 études sur la NBL et l'autre étant une cohorte de patients avec méningite/encéphalite d'origine infectieuse (2014-2016). Les critères d'inclusion étaient une NBL certaine (critères EFNS) associée à une encéphalite probable ou certaine.

Pour la revue systématique de la littérature, 42 études avec 45 patients ont été incluses. L'âge médian était de 53 ans, 8 étaient des enfants (18 %), la durée des symptômes avant consultation était de 2 semaines en médiane, 8 patients présentaient un coma (18 %) et 17 (38 %) présentaient des troubles du comportement (euphorie, agitation, agressivité). Dans 40 % des cas, les patients ont eu

une résolution complète des symptômes et dans 45 %, une résolution partielle au dernier suivi (médiane 12 mois). Les symptômes résiduels les plus fréquents étaient : parésie (21 %), trouble cognitif (10,5 %), ataxie (8 %). Deux patients sont décédés (5 %).

Pour la deuxième partie de l'étude, 35 patients ont été inclus. La prévalence d'encéphalite parmi les patients avec NBL était de 3,3 % (IC 95 % : 2,2-4,4 %). L'incidence des NBL avec encéphalite était estimée entre 0,93 et 1,35 cas/million d'habitants. L'âge médian était de 67 ans, avec 71 % d'hommes. Les symptômes principaux étaient un syndrome confusionnel (n = 25) et des troubles de la personnalité (n = 17). Les autres symptômes étaient aphasie (n = 9), ataxie (n = 7), hallucination (n = 7). Sept patients sur 34 avaient des anomalies détectées par imagerie (atteinte de la substance blanche bilatérale (n = 2), œdème (n = 1), une lésion corticale (n = 1), vascularite (n = 2), atteinte des noyaux gris centraux (n = 1). Sur 16 EEG réalisés, 15 étaient anormaux et confirmaient l'encéphalite. Le délai des symptômes avant consultation était de 7-14 jours en médiane, et le délai entre l'arrivée à l'hôpital et le début de l'antibiothérapie était de 7 jours. La durée de traitement était de 14 jours en médiane. La plupart des patients ont eu une amélioration à une semaine (n = 17) ou à un mois (n = 16) après le début du traitement. Pour 32 patients, un suivi de 298 jours en médiane a été réalisé : 21 patients avaient des symptômes résiduels (65,6 %), 7 des troubles cognitifs, 5 de la fatigue (n = 5), 4 une ataxie, 3 une parésie et 2 des douleurs neuropathiques. Le score de Rankin était ≥ 2 chez 11/32 patients (36 %), correspondant à une atteinte neurologique affectant les activités de la vie quotidienne (133) (niveau de preuve 4).

Une étude cas-témoins danoise sur registre réalisée entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2015 rapportait le risque de maladies neurologiques après une NBL. Tous les patients danois avec synthèse intrathécale positive ont été inclus dans le registre national. Les contrôles étaient appariés sur l'âge et le sexe dans la population générale, avec un rapport de 1 cas pour 10 contrôles. Les maladies neurologiques associées étaient sélectionnées selon le codage ICD-8.

À un an de suivi, les diagnostics neurologiques rapportés étaient (NBL vs contrôle) :

- démence : 0,24 % vs 0,06 % ; différence 0,18 (- 0,031 à 0,4) ;
- Alzheimer : 0 % vs 0,01 % ; différence - 0,01 (- 0,03 à 0,00) ;
- Parkinson : 0,05 % vs 0 % ; différence 0,04 (- 0,05 à 1,4) ;
- motoneurone (SLA) : 0 % vs 0,01 % ; différence - 0,01 (- 0,03 à 0,00) ;
- épilepsie : 0,39 % vs 0,1 % ; différence 0,29 (0,02-0,56) ;
- Guillain-Barré : 0,53 % vs 0 % ; différence 0,53 (0,22-0,85) ;
- institutionnalisation : 0,10 % vs 0,08 % ; différence 0,01 (- 0,13 à 0,16).

Après un an de suivi, plus aucune différence significative n'était rapportée (HR (IC 95 %)) (139) :

- démence : 0,89 (0,60-1,31) ;
- Alzheimer : 1,14 (0,62-2,06) ;
- Parkinson : 0,79 (0,35-1,82) ;
- motoneurone : 1,86 (0,54-6,37) ;
- épilepsie : 1,31 (0,88-1,96) ;
- Guillain-Barré : 2,84 (0,59-13,69) ;
- institutionnalisation : 0,67 (0,42-1,06).

Commentaires : à un an, l'épilepsie et le syndrome de Guillain-Barré étaient plus fréquents chez les patients ayant eu une NBL. Cependant, cette différence n'était plus observée sur un suivi plus prolongé (niveau de preuve 3).

Tableau 8. Description clinique des formes neurologiques

Référence	Méningoradiculite	Paralysie faciale	Atteinte des autres paires crâniennes	Méningite isolée	Myélite	Encéphalite	Autres
Gocko et al., Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (110)	+ Forme la plus fréquente, douleurs radiculaires atypiques, rebelles, insomniantes	+ 36 % des cas	+ Rare	+ Rare (à évoquer uniquement si FR d'exposition)	+ Rare (à évoquer uniquement si FR d'exposition)	+ Rare (à évoquer uniquement si FR d'exposition)	-
IDSA, 2020, États-Unis (85)	+ Forme la plus fréquente	+ Fréquente, souvent bilatérale	+ Rare	+ Peu fébrile, > 7 j, œdème papillaire chez l'enfant	+ Rare	+ Rare	-
European Federation of Neurological Societies, 2010, Europe (140)	+ Sd de Bannwarth = douleur radiculaire (86 %), parésie (61 %), migratrices, exacerbées la nuit	+ Fréquente	+ Possible, nerfs oculomoteur et abducens	+ 	+ 	+ Confusion, ataxie cérébelleuse, myoclonies apraxies, hémiparésie	Céphalées (46 %), mononévrites multiples et plexites, vascularite cérébrale
NICE guidelines, 2018, Royaume-Uni (87)	+ Radiculopathie douloureuse	+ Fréquente	+ Possible	+ 	- 	- 	-
Hofmann et al., German Dermatology Society, 2017, Allemagne (103)	+ Douleur radiculaire à prédominance nocturne	+ 	+ Possible	+ Chez 26 % des enfants associée à un EM	- 	- 	-

<p>Rauer et al., Conférence de consensus des sociétés savantes allemandes, Allemagne, 2020 (132)</p>	<p>+</p> <p>Forme la plus fréquente</p> <p>Début 4-6 sem (1-18 sem) après la piqûre ou EM.</p> <p>Douleur nocturne, migratrice, de type brûlure, coup de couteau, déchirure, résistante aux antalgiques simples.</p> <p>Chez 3/4 des patients : déficit neurologique à 1-4 sem, souvent moteur.</p> <p>60 % ont une atteinte des nerfs crâniens.</p>	<p>+</p> <p>Si atteinte d'un nerf crânien : atteinte du nerf facial dans 80 % des cas (bilatéral dans 1/3)</p>	<p>+</p> <p>Nerf olfactif jamais touché</p>	<p>+</p> <p>Surtout chez l'enfant</p>	<p>+</p> <p>Atteinte du SNC rare (4 %), myélite avec ataxie et troubles urinaires +/- signes encéphalitiques (60 %), atteinte des nerfs crâniens (40 %)</p> <p>Apparition sur quelques jours à plusieurs mois</p>	<p>+</p>	<p>Polyneuropathie en général associée à une ACA. Si polyneuropathie sans ACA, rechercher une autre cause</p> <p>Exceptionnel : vascularite avec AVC (62 cas reportés dans la littérature jusqu'à 2015)</p>
---	--	--	---	---------------------------------------	---	----------	---

IDSA = *Infectious Diseases Society of America* ; SPILF = Société de pathologies infectieuses de langue française ; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence* ; EM = érythème migrant ; j = jour ; sem = semaine ; moy. = moyenne ; Sd = syndrome ; neuro. = neurologique

2.3. Atteintes rhumatologiques

2.3.1. Atteinte articulaire

La BL peut donner lieu à des atteintes articulaires précoces et tardives avec un délai de quatre jours à plusieurs années après l'EM. C'est une des atteintes les plus fréquentes aux États-Unis (jusqu'à 20 % selon les études), mais beaucoup moins en Europe (5 %). Elle est préférentiellement due à *B. burgdorferi sensu stricto* (141, 142).

L'atteinte articulaire précoce se manifeste sous forme de mono- ou oligoarthritis clinique des grosses articulations, survenant de façon plus fréquente au niveau des genoux (142). Le tableau est caractérisé par des épisodes inflammatoires spontanément résolutifs en quelques semaines, évoluant par poussées, avec épanchement articulaire plus ou moins important, sans fièvre. L'articulation la plus proche du site de la piqûre est touchée préférentiellement.

L'évolution sans traitement se fait par poussées brèves, s'espaçant avec le temps, avec des douleurs modérées contrastant avec le caractère inflammatoire majeur du liquide articulaire. L'arthrite est spontanément résolutive en 8 ans maximum, et en 4 ans en moyenne (143). À noter que la CRP sur le bilan biologique est > 10 mg/L dans plus de 90 % des cas et exceptionnellement > 150 mg/L (40-50 mg/L en moyenne) (142, 144).

Après antibiothérapie, certains patients peuvent présenter des poussées d'arthrite récurrentes post-infectieuses, avec une PCR *Borrelia* négative dans le liquide articulaire. La physiopathologie de ces poussées est encore mal connue mais les recherches tendent à les expliquer par des réactions immunologiques post-infectieuses (143, 145, 146).

Aux États-Unis, une arthrite dite réfractaire, définie comme la persistance de l'arthrite ≥ 3 mois après 4 semaines d'une antibiothérapie en intraveineuse et/ou 8 semaines d'une antibiothérapie par voie orale (146), peut être présente malgré une antibiothérapie bien conduite. Elle serait due à des mécanismes auto-immuns et inflammatoires, et non à la persistance de la bactérie *Bb* sl (145, 147). Malgré le traitement antibiotique, environ 10 % des patients présenteraient des arthrites réfractaires (146, 148). L'arthrite réfractaire est décrite principalement aux États-Unis. Son existence en Europe est rapportée dans de très rares cas, probablement du fait que les souches *B. afzelii* et *B. garinii* sont les plus fréquentes et non *B. burgdorferi sensu stricto* (144).

Études analysées depuis la recommandation de 2018

En Europe, Corre *et al.* ont observé que 18/47 (38,3 %) patients avaient reçu une seconde ligne de traitement pour une arthrite persistante au bout d'un mois de traitement. Finalement, 2 patients (4,3 %) ont présenté une arthrite réfractaire telle que définie ci-dessous (arthrite persistante > 3 mois avec prélèvements microbiologiques négatifs) (144). Dans l'étude de Grillon *et al.*, il a été observé 12/35 (34,3 %) patients présentant une persistance de l'arthrite 1 mois après traitement antibiotique de 28 jours, et aucune PCR *Borrelia* dans le liquide articulaire n'était positive. Finalement, 3/35 (8,6 %) patients avaient une arthrite réfractaire telle que définie ci-dessous. Tous les patients ont évolué favorablement après traitement par méthotrexate ou anti-TNFalpha (142).

Chez l'enfant, Horton *et al.* ont analysé dans une étude rétrospective l'évolution d'une arthrite de Lyme persistante traitée par des corticoïdes en seconde ligne après une première ligne d'antibiothérapie. Cette étude a comparé le pourcentage de la survenue de l'arthrite réfractaire entre le groupe des patients ayant reçu une corticothérapie et/ou antibiothérapie en seconde ligne (groupe A) et le groupe des patients ayant reçu une antibiothérapie seule en seconde intention (groupe B). L'arthrite réfractaire était définie comme la persistance d'une arthrite de Lyme d'au moins 2 mois après une antibiothérapie

bien conduite par voie orale ≥ 8 semaines ou par voie intraveineuse ≥ 2 semaines associée à une PCR *Borrelia* sur le liquide synovial négatif si elle a été réalisée. Pour les patients ayant reçu une corticothérapie en seconde ligne, l'arthrite persistante a été définie comme une persistance de l'arthrite de Lyme après une corticothérapie bien conduite ≥ 3 mois. Au total, 383 enfants ont eu une arthrite de Lyme, dont 112 (37,3 %) ont présenté une arthrite persistante. L'articulation la plus touchée dans la quasi-totalité des cas était le genou. Finalement, 43/112 enfants (38 %) ont présenté une arthrite réfractaire après un traitement de seconde ligne soit 3/18 (17 %) dans le groupe A contre 28/63 (44 %) dans le groupe B. Le risque d'évolution d'une arthrite de Lyme vers une arthrite réfractaire était de 0,3 [IC 95 % : 0,1-0,95], $p = 0,04$) dans le groupe A comparé au groupe B. Dans le groupe A, le pourcentage de l'arthrite réfractaire était similaire entre les enfants ayant reçu une corticothérapie seule en seconde ligne et les enfants avec une corticothérapie associée à une antibiothérapie en seconde ligne : 2/13 (15 %) et 1/5 (20 %) respectivement. Seuls 3 enfants (1 dans le groupe A et 2 dans le groupe B) avaient reçu une corticothérapie seule comme troisième ligne de traitement de l'arthrite réfractaire. L'évolution était marquée par une persistance de l'arthrite réfractaire (149) (niveau de preuve 4).

Dans une étude rétrospective multicentrique française, réalisée par le CR MVT Grand Ouest dans 4 hôpitaux (Vannes, Rennes, Saint-Brieuc et Nantes), tous les patients avec le diagnostic de « maladie de Lyme » et d'« arthrite » ont été inclus entre 1999 et 2019. Le diagnostic d'arthrite de Lyme était retenu sur la présence d'une arthrite sur articulation native et d'une sérologie *Bb* si positive en ELISA et WB avec ou sans PCR positive dans le liquide synovial. Au total, 52 patients ont été inclus, d'âge moyen de 43 ans (dont 9 étaient des enfants). Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic était de 5 mois [1,5-8]. Ils rapportaient une atteinte monoarticulaire dans 83 % des cas et une atteinte du genou dans 98 % des cas. 28 % des patients avaient de la fièvre. La CRP moyenne était de $50,6 \pm 53,4$ mg/L (144) (niveau de preuve 4).

Dans l'étude de Grillon *et al.* (CNR *Borrelia* Strasbourg) (142), tous les patients ayant eu une recherche positive de *Borrelia* par PCR dans le liquide articulaire et adressés au CNR entre 2010 et 2016 ont été inclus. Au total, 37 patients ont été inclus, d'âge médian de 36 ans [6-78], dont 61 % étaient des hommes. La durée médiane des symptômes avant le diagnostic était de 3 mois [1-112]. Il n'y avait pas de différence sur la saison d'apparition des symptômes (11 patients en hiver, 6 patients au printemps, 10 patients en été et 8 patients en automne). L'atteinte était le plus souvent monoarticulaire (92 %, 34/37) ou oligoarticulaire. Le genou était atteint dans 97 % des cas. Les autres articulations étaient la cheville ($n = 1$) et le coude ($n = 1$). La fièvre était présente dans 22 % (8/37) des cas, surtout chez les enfants. Sur le plan biologique, la CRP médiane était de 45 mg/L [3-182]. Elle était > 5 mg/L dans 91 % des cas. La sérologie *Bb* si était positive en ELISA dans 100 % des cas et le WB dans 97 % des cas. La PCR était positive pour *B. burgdorferi* ss dans 54 % des cas ($n = 19$ patients), pour *B. afzelii* dans 29 % ($n = 10$ patients) et pour *B. garinii* dans 17 % ($n = 6$ patients). Le traitement était principalement la doxycycline ($n = 24$) et la ceftriaxone ($n = 10$) pour une durée médiane de 4 semaines [3-12] (142) (niveau de preuve 4).

2.3.2. Atteintes articulaires atypiques

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

Les atteintes musculaires sont polymorphes et sont surtout décrites associées à d'autres manifestations de la maladie (neurologiques, articulaires, ACA). Des myalgies chroniques ont été décrites, associées à la présence d'ADN (PCR) dans le muscle, sans que leur mécanisme n'ait été précisé (110). Une myosite vraie semble très rare.

Les polyarthralgies sont fréquentes (10 à 30 %) mais toujours associées à des signes typiques de BL (150) (niveau de preuve 2) (151) (niveau de preuve 4) (128) (niveau de preuve 1).

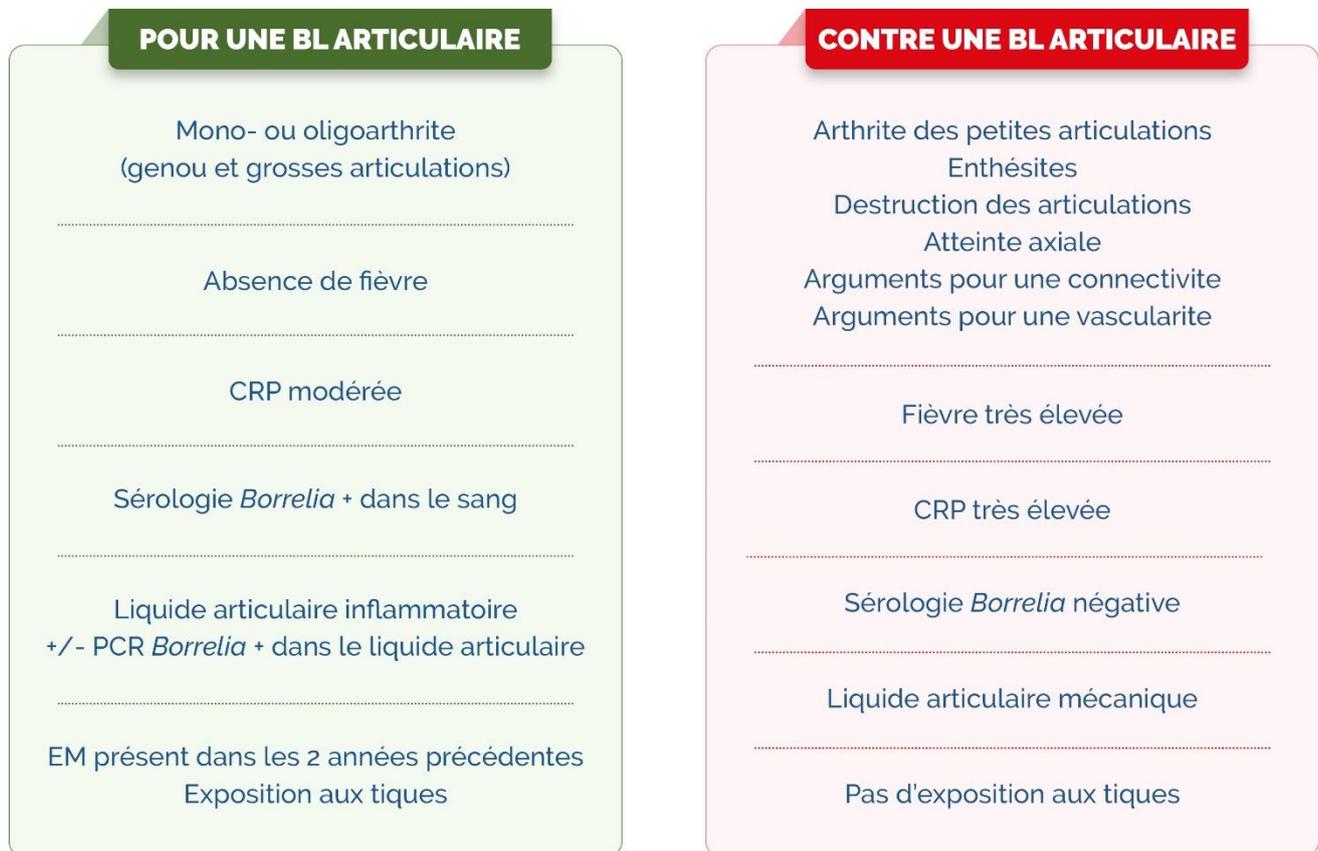


Figure 10. Éléments cliniques et biologiques d'orientation vers une arthrite de Lyme (d'après J. Schemoul et A. Raffetin)

2.4. Atteintes cardiaques

Une atteinte cardiaque complique la BL non traitée dans 0,3 à 4 % des cas en Europe, cette prévalence varie entre 4 à 10 % aux États-Unis (152). L'atteinte cardiaque peut être asymptomatique ou au premier plan, inaugurale. L'évolution est favorable dans 90 % des cas, mais les troubles de la conduction peuvent nécessiter une stimulation cardiaque temporaire dans 30 à 60 % des cas selon les études, plus rarement définitive, en particulier chez des patients âgés (153-156).

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

La forme cardiaque principale de BL est le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) (90 % des cas) survenant de quatre jours à sept mois après la piqûre de tique (Yeung *et al.*). Les BAV peuvent être de siège nodal, à type de BAV-3 (77 %), de BAV-2 (33 %) et de BAV-1 (12,5 %) (Yeung *et al.*). Les cas de péricardite, myocardite et dysfonctionnement systolique sont plus rares (Yeung *et al.*). Aucun lien de causalité retrouvé (157, 158).

Aucun lien de causalité retrouvé entre cardiomyopathie dilatée inexplicquée et borréliose de Lyme à ce jour (157-162).

D'autres études sont nécessaires pour conclure sur l'absence de lien entre cardiomyopathie dilatée et BL.

Les manifestations cardiaques sont davantage spécifiques de la BL disséminée précoce, même si en l'absence de traitement, ces manifestations peuvent se retrouver à des stades plus tardifs.

Devant une BL disséminée, quelle que soit sa manifestation clinique, il est recommandé de rechercher des manifestations cardiovasculaires (recherche de signes fonctionnels de type douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, recherche d'antécédents de malaises ou syncopes, examen clinique cardiovasculaire avec, en particulier, la mesure de la fréquence cardiaque, etc.). Il est recommandé de faire un ECG pour tout patient symptomatique au niveau cardiaque.

En cas de diagnostic de trouble de la conduction (BAV-1, BAV-2 ou BAV-3), en l'absence de pathologie cardiaque prédisposante identifiée, et en présence d'une exposition aux tiques < 6 mois, il est indiqué de faire une sérologie de Lyme.

Dans la littérature, 12 cas de décès liés à une atteinte cardiaque de la BL ont été publiés. Dans tous les cas, on note la présence d'une mort subite liée à des lésions de myocardite. Dans 2 cas, un BAV de haut degré avait été mis en évidence. La PCR sur tissu myocardique était positive dans 10 cas et la sérologie dans 10 cas également. Dans tous les cas, aucune antibiothérapie n'avait été débutée (163-166) (niveau de preuve 4).

Une étude rétrospective du CDC aux États-Unis, entre 1995 et 2013, dans les principaux États américains endémiques de la BL, a mis en évidence 2 cas de décès liés à une atteinte cardiaque parmi 121 894 cas de BL confirmée (0,002 %) (167) (niveau de preuve 4).

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Une étude prospective multicentrique menée dans 8 services de pédiatrie aux États-Unis, dans une zone d'endémie de BL, avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'ECG dans le cadre de la stratégie diagnostique de BL. Les patients âgés de 1 à 21 ans consultant pour des symptômes de BL (fièvre, atteinte des paires crâniennes, méningite, atteinte cardiaque, arthrite) entre 2015 et 2020 ont été inclus dans l'étude. Tous les ECG ont été relus par des cardiologues en aveugle à la recherche d'une atteinte cardiaque de BL. Un suivi téléphonique à 1 mois était réalisé. Au total, 2 942 enfants ont été évalués pour une BL et un ECG avait été réalisé chez 546 (18,6 %) enfants. Initialement, sur les 546 ECG réalisés, 399 (73,1 %) étaient normaux et 147 (26,9 %) étaient anormaux. Après une relecture en aveugle par un cardiologue, 105/147 (71,4 %) ECG étaient normaux et 42/147 (28,6 %) ECG avaient une anomalie en faveur d'une atteinte cardiaque : BAV (n = 24), allongement du QTc (n = 13), anomalie du segment ST (n = 6), hypertrophie ventriculaire (n = 2) et autre (n = 4). Les patients ayant une anomalie à l'ECG se présentaient plus souvent durant le pic de BL (juin-octobre) et avaient plus souvent des symptômes de BL précoce disséminée. La moitié avait des symptômes cardiaques (syncope, palpitation, douleur thoracique, dyspnée). La manifestation cardiaque était isolée pour 6 patients. La présence d'une anomalie à l'ECG (OR 2,3) et la présence plus spécifiquement d'un BAV (OR = 4,7) étaient associées avec le diagnostic de BL (168) (niveau de preuve 2).

Commentaires : plus de 70 % des enfants n'avaient pas eu d'ECG lors de leur passage aux urgences et plus de 70 % des ECG ont été reclassés après relecture par un cardiologue. Ceci pose la question de la faisabilité de l'ECG en pratique. Les symptômes présentés par les enfants avec BL ne sont pas détaillés. Cette étude a été réalisée dans une zone de forte endémicité de BL, ce qui limite la transposabilité de cette étude à d'autres régions (niveau de preuve 4).

Szymanska *et al.* ont analysé, dans une étude de cohorte, l'association entre la présence sanguine d'anticorps IgG anti-*Borrelia* et le risque de la fibrillation atriale (FA). De 2018 à 2019, l'étude a inclus des patients suivis en ambulatoire en cardiologie au centre hospitalier universitaire de Varsovie en Pologne. Les critères de jugement étaient : l'âge > 18 ans, avoir un diagnostic de FA et donner le consentement de participer à l'étude. Un groupe témoin de patients sans FA suivis pour d'autres affections cardiaques dans le même service a également été constitué. Le diagnostic de FA devait être confirmé par deux cardiologues indépendants en aveugle, et nécessitait au moins un épisode de FA lisible à l'ECG. Un échantillon sanguin a été prélevé chez tous les participants dans le but de réaliser un test sérologique ELISA à anticorps IgG anti-*Bb* sl. La sensibilité et la spécificité du test utilisé ont été estimées à 100 % et 96 % respectivement. Les tests sérologiques ont été réalisés pendant l'hiver, à au moins six semaines de la fin de l'activité des tiques. Une échographie cardiaque a été effectuée sur tous les participants. Au total, 222 patients ont été inclus dans l'étude, soit 113 dans le groupe FA et 109 dans le groupe témoin. L'âge moyen était de 75,8 ans ± 10,5 ans et les hommes représentaient 41,4 % (92/222) de l'échantillon. Le test sérologique ELISA était positif chez 46/222 (20,7 %) patients ; la séoprévalence d'anticorps IgG anti-*Borrelia* était significativement supérieure dans le groupe FA comparativement au groupe témoin (34,5 % *versus* 6,4 % ; $p < 0,0001$). En comparant les patients séropositifs à *Bb* sl aux patients séronégatifs à *Bb* sl, les résultats ont rapporté une prévalence significativement plus élevée de FA chez les patients séropositifs (84,8 % *versus* 42,0 % ; $p < 0,0001$). En analyse multivariée, la présence d'anticorps IgG anti-*Borrelia* était significativement associée au risque de FA (OR : 8,21 ; IC 95 % : 3,08-21,88 ; $p < 0,0001$). L'obésité (OR : 3,39 ; IC 95 % : 1,25-9,14 ; $p < 0,02$), l'hypertension artérielle (OR : 4,92 ; IC 95 % : 2,31-10,49 ; $p < 0,0001$) et l'insuffisance cardiaque (OR : 6,99 ; IC 95 % : 3,04-16,06 ; $p < 0,0001$) étaient également associées au risque d'une FA (169) (niveau de preuve 3).

Commentaires : à notre connaissance, ceci est l'une des premières études épidémiologiques évaluant la FA et dont les résultats sont encourageants. L'étude comprend quelques limites : des tests WB n'ont pas été réalisés, la taille de l'échantillon est faible et l'étude est monocentrique. Des études mieux conçues réalisées dans d'autres zones endémiques sont nécessaires.

Motamed *et al.* ont réalisé une revue systématique de la littérature afin d'analyser l'association entre la BL et la cardiomyopathie dilatée (CMD). Les critères d'inclusion étaient : toutes les études randomisées et observationnelles disponibles rédigées en anglais, analysant l'association entre la BL et la CMD. La CMD a été définie comme une dilatation du ventricule gauche et/ou droit avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40 % et/ou un examen histologique du myocarde compatible avec une CMD. Au total, les auteurs ont inclus 11 études : 8 études étaient de qualité moyenne et 3 de qualité faible.

L'âge moyen variait entre 42 et 58 ans, les hommes constituaient la majorité de la taille de l'échantillon. Tous les patients inclus dans les études avaient une CMD confirmée. La sérologie à deux temps (ELISA et *Western-Blot*) avait été réalisée dans toutes les études incluses pour la confirmation du diagnostic de la BL. 7 études sur 11 ont mis en évidence l'association entre la BL et la survenue d'une CMD. Une des 7 études a en plus décrit un taux d'anticorps anti-*Borrelia* élevé chez les patients avec CMD (26,4 %) comparés aux patients avec des maladies coronariennes (12,7 %).

Commentaires : les études incluses dans cette revue systématique sont hétérogènes, avec un faible nombre de sujets. La présence d'un taux d'anticorps plus élevé chez les patients avec CMD peut résulter d'une infection ancienne. Cette revue ne permet pas de confirmer le lien entre la CMD et la BL.

Suedkamp *et al.* ont mené une étude rétrospective en Allemagne afin de pouvoir déterminer si la cardiomyopathie dilatée au stade final était associée à la présence du *B. burgdorferi* dans le myocarde. Il

a été recherché le génome de *B. burgdorferi* via une PCR *Borrelia* réalisée sur les tissus issus de la biopsie du myocarde des patients avec cardiomyopathie dilatée au stade final sujets à une transplantation cardiaque. Les auteurs ont également déterminé la séroprévalence d'anticorps anti-*B. burgdorferi*. Au total, 68 patients (56 hommes et 12 femmes) ont été inclus dans l'étude, tous les patients ont été dépistés pour les autres pathologies selon les recommandations de la Société allemande des transplantations. Les PCR *Borrelia* réalisées sur les tissus des patients n'ont pas trouvé de génome *B. burgdorferi* (*B. burgdorferi* OspA). Vingt-quatre échantillons des sérums étaient disponibles avant la transplantation cardiaque ; la séroprévalence calculée était de 12,5 % (3/24) et les anticorps anti-*B. burgdorferi* détectés étaient du type IgG (170) (niveau de preuve 4).

Dans une étude monocentrique prospective en République tchèque, Kubanek *et al.* ont analysé l'association entre la CMD et la BL. La population de l'étude était constituée des patients avec CMD hospitalisés entre novembre 2008 et septembre 2010 dans un hôpital universitaire de Prague, avec une notion des manifestations cardiaques < 6 mois. La CMD était définie comme la présence d'une dilatation et d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection < 45 %) en l'absence d'une maladie coronarienne ou d'une hypertension artérielle sévère ou d'une valvulopathie primaire. Les patients du groupe CMD ont fait l'objet d'un examen clinique : d'un ECG, d'une échographie cardiaque et d'une biopsie du myocarde. Un groupe contrôle de 15 patients avec une insuffisance cardiaque au stade final due à une maladie coronarienne avait été constitué. Des biopsies du myocarde avaient été réalisées au cours de leurs transplantations cardiaques. Une PCR *B. burgdorferi sensu lato* avait été réalisée sur toutes les biopsies. Un échantillon sanguin avait été prélevé chez tous les patients pour une sérologie *B. burgdorferi sensu lato*. Un examen clinique et une nouvelle échographie cardiaque ont été réalisés à M12 de suivi. Au total, 41 patients ont été inclus dans l'étude, les hommes représentaient 71 % (29/41) de l'échantillon et l'âge moyen était de 42 ans ± 11. La présence du génome de *Bb* sl sur les échantillons de biopsie a été détectée chez 11/41 (26 %) patients à l'aide d'une PCR qualitative, ce résultat a été confirmé par une PCR quantitative chez 10/24 (24 %) patients. La sérologie *Bb* sl était positive chez 4/11 patients. La proportion des échantillons positifs à la PCR *Bb* sl était supérieure dans le groupe CMD comparé au groupe contrôle (10/41 (24 %) *versus* 0/15 (0 %), $p = 0,035$). La proportion des sérologies *Bb* sl positives était similaire dans les deux groupes (10/41 (24 %) *versus* 4/15 (27 %), $p = 0,862$). Dans le groupe CMD, les 10 patients positifs à la PCR *Bb* sl quantitative ont été traités par ceftriaxone 2 g/j en IV pendant 3 semaines ; 2/10 patients ont eu besoin d'une assistance ventriculaire mécanique à 12 mois de suivi (160). 2/10 patients ont eu un échec de traitement et 8/10 n'ont pas eu d'amélioration significative à 12 mois post-traitement (niveau de preuve 3).

Commentaire : ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres équipes. Le kit Arthus, qui a servi dans cette étude, n'est plus disponible à ce jour en Europe.

2.5. Atteintes ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique semble rare (1 % des formes disséminées) et la BL pourrait atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil.

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

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

Les principales manifestations ophtalmologiques de la BL disséminée tardive sont l'uvéïte et la neuropathie optique (rétrobulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé. L'évolution est en général favorable sous traitement avec des baisses d'acuité visuelle séquellaires parfois (171-173).

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Dans une étude rétrospective observationnelle multicentrique réalisée aux États-Unis, 546 patients consultant pour une pathologie inflammatoire de l'œil (uvéïte, sclérite, rétinite, vascularite) ont été inclus. Une sérologie *Bb* si a été réalisée à tous les patients. Parmi les 546 patients, 225 avaient une uvéïte antérieure, 230 (42 %) vivaient ou avaient voyagé dans une zone d'endémie de BL, 14 avaient un antécédent de piqûre de tique et 5 un antécédent d'EM. Enfin, 9 patients avaient un test ELISA positif et 5 un test équivoque. Le WB a été réalisé chez 6 des 9 patients, et était positif chez 2 patients. Finalement, aucun patient n'a eu un diagnostic de BL et une autre étiologie à l'inflammation oculaire a été diagnostiquée et traitée efficacement. Le problème de cette étude, outre son caractère rétrospectif, est qu'elle a été réalisée dans une zone de faible endémie de la BL, au vu de la faible séroprévalence (174) (niveau de preuve 4).

Dans une revue systématique de la littérature, les auteurs ont décrit les cas de BL avec une atteinte oculaire certaine par documentation sur prélèvement de tissu. Onze patients ont été inclus :

- 4 patients avec un diagnostic certain : PCR validée, avec identification du genre *Borrelia*, dans 1 atteinte de la cornée (kératite), 2 du vitré (uvéïte intermédiaire et neurorétinite), et 1 de la conjonctive ;
- 4 patients avec un diagnostic probable : visualisation d'un spirochète et exclusion des autres diagnostics chez 2 patients avec atteinte du vitré (uvéïte, et pan-uvéïte) et diagnostic par microscopie, chez 1 patient avec atteinte cornéenne, et chez 1 patient avec atteinte de l'iris (biopsie de l'iris : pan-uvéïte) ;
- 3 patients avec un diagnostic moins probable, par défaut de description de la technique utilisée ou identification seulement de la « famille spirochète » : 1 atteinte de la cornée avec culture positive (kératite), une PCR positive dans l'humeur aqueuse (iritis) et un diagnostic par microscopie sur prélèvement du vitré (pan-uvéïte).

Il y avait peu de données sur l'évolution sous traitement. Concernant les traitements, 5/8 patients ont eu un traitement par ceftriaxone de 10 jours à 3 semaines, 1/8 par céfazoline, nafcilline et gentamicine et 2/8 patients par doxycycline (dont 1 en échec) (175).

Commentaires : même si les techniques de diagnostic ne sont pas toutes spécifiques (comme le diagnostic microscopique), cette étude a l'intérêt de décrire les atteintes ophtalmologiques avec une documentation par prélèvement de tissu et non la description d'atteinte oculaire en même temps que le diagnostic de forme disséminée de BL. Cela confirme l'atteinte possible des différents tissus de l'œil même si cela reste très rare (niveau de preuve 4).

2.6. Troubles psychiatriques présents lors du diagnostic de BL

Seuls des cas cliniques et des séries de cas rapportent des manifestations psychiatriques comme signes spécifiques de BL. Aucune étude contrôlée n'a été publiée. Le dépistage systématique de la BL chez les patients hospitalisés en psychiatrie en zone endémique n'a pas montré d'intérêt aux États-Unis (176-178).

Dans les cohortes publiées récemment, la prévalence de pathologies psychiatriques post-BL est finalement comparable à celle retrouvée après d'autres infections dans la littérature, notamment la syphilis (179).

Depuis la publication de la recommandation de 2018, 4 études de cohorte ont évalué le risque d'apparition de pathologie psychiatrique post-BL.

Dans la première étude de cohorte danoise, tous les patients avec un diagnostic de BL et ayant été hospitalisés ont été comparés à une population témoin, et un surrisque de 28 % de pathologie psychiatrique a été retrouvé dans la population BL, pourcentage similaire retrouvé dans d'autres pathologies. Ce surrisque est surtout plus important dans les 6 mois suivant le diagnostic (179).

Dans la seconde étude de cohorte danoise, seuls les cas de NBL ont été inclus et aucune différence en termes de pathologie psychiatrique n'a été notée par rapport à la population contrôle. Néanmoins, il est à noter une surconsommation de médicaments anxiolytiques dans l'année qui suit le diagnostic de NBL (180).

Dans la 3^e étude de cohorte réalisée en France, les auteurs ont cherché à établir une association entre une sérologie *Borrelia* positive et l'apparition d'une pathologie psychiatrique (trouble cognitif, démence, symptômes dépressifs). Aucun lien n'a été mis en évidence (181).

Enfin, une 4^e étude de cohorte réalisée aux États-Unis (182) a évalué la pertinence du dépistage de la dépression par l'échelle BDI-II à l'inclusion puis à 6 et 12 mois. Il en résulte que si le score moyen BDI-II était plus élevé à l'inclusion pour les patients avec BL, aucune différence statistiquement significative n'était rapportée à 6 mois et que l'intensité des symptômes initiaux était corrélée au score BDI-II à l'inclusion. Le score initial élevé sur l'échelle de dépression de Beck est donc plus lié aux symptômes des patients à l'admission qu'à une atteinte psychiatrique de type dépression et l'utilisation du BDI-II n'est donc pas très utile pour le dépistage de la dépression chez les patients ayant une BL.

Au total, l'apparition de troubles psychiatriques n'est pas spécifiquement liée à la BL mais a déjà été rapportée dans de nombreuses infections (syphilis, EBV, CMV...) (183). Les symptômes dépressifs sont souvent liés aux symptômes de la maladie en elle-même et tendent à disparaître avec l'amélioration des symptômes dans l'année qui suit.

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Une étude de cohorte cas-témoin danoise (179) a évalué le risque d'apparition de pathologies psychiatriques dans les suites d'un diagnostic de BL. Tous les patients âgés d'au moins 3 ans ont été inclus entre 1994 et 2016. Les diagnostics de BL et de pathologies psychiatriques étaient recueillis grâce au codage ICD-10. Tous les patients ayant un diagnostic de BL fait aux urgences ou en hospitalisation étaient considérés comme cas. Les témoins étaient les personnes sans diagnostic ICD-10 de BL. Il a également été recherché les tentatives de suicide ou les suicides soit en diagnostic psychiatrique soit dans le registre des patients décédés. Tous les patients avec des antécédents psychiatriques ont été exclus. Parmi les 6 945 837 personnes inscrites dans les registres entre 1994 et 2016, 12 616 avaient un diagnostic de BL à l'hôpital et ont été comparées aux 6 933 221 personnes sans BL. Parmi les 12 616 personnes, l'âge moyen était de 44 ans (min. 3 – max. 104), 360 (3 %) avaient une méningite et 1 000 (7 %) avaient des manifestations neurologiques sans méningite. Parmi les 12 616 personnes, 831 avaient un diagnostic de pathologie psychiatrique, 324 des troubles affectifs, 67 ont fait une tentative de suicide et 25 personnes se sont suicidées. L'incidence du diagnostic de trouble psychiatrique était de 733/100 000 personnes-années dans le groupe BL contre 567/100 000 dans le groupe sans BL. Après ajustement sur les facteurs confondants (sexe, âge, période de l'année, le statut marital, le statut socio-économique et les comorbidités), le taux de pathologie psychiatrique était plus important (IRR = 1,28 [IC 95 % : 1,20-1,37]) parmi les patients avec BL comparés aux per-

sonnes sans BL. Cette augmentation était surtout marquée dans les 6 premiers mois après le diagnostic et était plus élevée dans la tranche d'âge 20-29 ans (IRR = 1,72 [IC 95 % : 1,40-2,12]). Une augmentation du taux de troubles affectifs était également démontrée (IRR = 1,42 [IC 95 % : 1,27-1,59]) chez les patients avec une BL comparés à la population contrôle. Les risques relatifs de suicide et de tentative de suicide étaient également plus élevés (IRR = 2,01 [IC 95 % : 1,58-2,55] et IRR = 1,75 [IC 95 % : 1,18-2,58], respectivement). Dans le sous-groupe de patients avec diagnostic de neuroborréliose, il n'y avait pas de surrisque de pathologie psychiatrique ou de tentative de suicide, mais il existait un surrisque de suicide par rapport à la population témoin (IRR = 2,4 [IC 95 % : 1,00-5,77]).

Commentaires : la prévalence de pathologies psychiatriques post-BL est finalement comparable à celle retrouvée après d'autres infections dans la littérature, notamment la syphilis (179). Le taux de suicide au Danemark est extrêmement faible, de l'ordre de 0,2 % sur la période d'étude. Le schéma de l'étude ne permet pas de conclure sur la causalité entre la BL et une pathologie psychiatrique. Toutes les infections et les maladies auto-immunes sont associées à un surrisque de pathologie psychiatrique. Limite de l'étude : seuls les cas hospitalisés de BL et de pathologies psychiatriques ont pu être inclus, ces résultats ne sont donc pas généralisables aux patients ayant des formes peu sévères de BL et ne nécessitant pas d'hospitalisation ou de contact avec l'hôpital. Les formes psychiatriques non sévères et ne nécessitant pas d'hospitalisation n'ont pas été prises en compte (niveau de preuve 3).

Une autre étude de cohorte danoise comparative sur registre (180) avait pour objectif d'évaluer le nombre de diagnostics psychiatriques, le nombre d'hospitalisations pour pathologies psychiatriques, ainsi que la consommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de neuroborréliose. Cette étude utilisait la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes ICD-10 avec appariement sur une population témoin. Les patients étudiés avaient une synthèse intrathécale positive d'immunoglobuline anti-*Borrelia* entre 1995 et 2015. Chaque patient étudié était comparé à 10 témoins issus de la population générale et apparié sur l'âge et le sexe. Au total, 2 897 patients avec NBL ont été inclus et appariés à 28 970 personnes sans NBL. L'âge médian était de 45,7 ans (IQR : 11,5-62,0) dans les 2 cohortes. Il n'y avait pas de différence en termes de pathologie psychiatrique à l'inclusion dans l'étude. Le risque global de développer une pathologie psychiatrique n'était pas supérieur chez les patients atteints de NBL par rapport à la population contrôle (HR = 1,1 [IC 95 % : 0,9-1,2]), de même que pour les pathologies psychiatriques spécifiques : troubles mentaux et du comportement dus à la consommation de substances psychoactives (HR = 1,0 [IC 95 % : 0,6-1,5]), schizophrénie (HR = 0,8 [IC 95 % : 0,4-2,0]), troubles de l'humeur (HR = 1,2 [IC 95 % : 0,9-1,6]), troubles anxieux (HR = 1,5 [IC 95 % : 1,0-2,2]) et troubles obsessionnels compulsifs (HR = 0,6 [IC 95 % : 0,2-1,6]). Néanmoins, la consommation d'anxiolytiques (7,2 % vs 4,7 % ; différence : 2,6 % ; [IC 95 % : 1,6-3,5]), d'hypnotiques/sédatifs (11,0 % vs 5,3 % ; différence : 5,7 % ; [IC 95 % : 4,5-6,8]) et d'antidépresseurs (11,4 % vs 6,0 % ; différence : 5,4 % ; [IC 95 % : 4,3-6,6]) était plus importante la première année après le diagnostic chez les patients ayant une NBL que la cohorte contrôle. Mais cette différence n'était plus présente après un an de suivi (niveau de preuve 3).

Dans une étude de cohorte prospective réalisée en France (181), les auteurs ont cherché à établir une association entre une sérologie *Borrelia* positive et l'apparition d'une pathologie psychiatrique (trouble cognitif, démence, symptômes dépressifs). Sur un suivi de 9 ans, 689 fermiers retraités âgés de plus de 65 ans dans le Sud-Ouest de la France ont été sélectionnés de manière aléatoire (d'après les données de l'Assurance maladie) pour réaliser une sérologie de BL ainsi qu'un suivi prospectif avec une évaluation cognitive et des symptômes dépressifs standardisée (MMSE, échelle de dépression CES-D, IADL tous les 3 ans). Le diagnostic de démence était réalisé en 3 étapes : le dépistage selon les critères du DSM III-R, puis, si positif, une consultation avec un neurologue ou un gériatre, et enfin, une validation du diagnostic par un comité indépendant de neurologues. Les patients ont été inclus

depuis 2007 et les données ont été analysées en 2019. Parmi les 689 patients, 62 % étaient des hommes et l'âge moyen était de 75,8 ans. La séroprévalence *Borrelia* était de 6,5 %. Les personnes qui avaient une sérologie positive étaient plus âgées (77,8 vs 75,7 ans ; $p = 0,02$), plus souvent de sexe masculin (86,7 % vs 60,5 % ; $p < 0,01$) et avaient moins de symptômes dépressifs à l'inclusion (4,2 % vs 6,2 % ; $p < 0,01$). Aucune association n'a été mise en évidence entre les patients ayant une sérologie positive et les témoins concernant les troubles cognitifs (risque estimé ajusté REa = 0,18 ; $p = 0,61$), les symptômes de dépression (REa = 7,83 ; $p = 0,62$) ou la dépendance (REa = 0,14 ; $p = 0,76$) après ajustement sur les facteurs confondants. Il n'y avait pas de surrisque de démence chez les patients présentant une sérologie positive (HR : 0,42 [IC 95 % : 0,1-1,17]).

Commentaires : il n'y avait pas de données sur les antécédents des patients, notamment sur les manifestations cliniques de BL et le traitement reçu. La séroprévalence était faible et le suivi de 9 ans (niveau de preuve 3).

Enfin, une dernière étude de cohorte prospective, aux États-Unis cette fois-ci, a été publiée en 2019. Les auteurs ont étudié si l'évaluation des symptômes dépressifs pouvait être réalisée par l'échelle de dépression de Beck (BDI-II) chez des patients ayant une BL (182). Au total, 52 patients ayant un EM ont été appariés à 104 patients du bras contrôle (appariement sur l'âge, le sexe et l'ethnie), avec une évaluation clinique de 12 symptômes somatiques et une évaluation par l'échelle BDI-II à l'inclusion, 6 et 12 mois après l'antibiothérapie. Le score moyen BDI-II était plus élevé à l'inclusion pour les patients avec BL que ceux du groupe contrôle (score moyen de 5,1 vs 2,3 ; $p = 0,002$), mais aucune différence statistiquement significative n'était rapportée à 6 mois (3,8 vs 1,9 ; $p = 0,09$) et à 12 mois (2,5 vs 2,0 ; $p = 0,53$). Au cours du suivi, le score de l'échelle de dépression diminuait d'environ 0,22 point par mois ($p < 0,0005$) pour les patients ayant une BL, mais ne changeait pas de manière significative pour les patients sans BL (- 0,002 par mois, $p = 0,5$). La présence des 12 symptômes évalués systématiquement par l'examen clinique était corrélée au score BDI-II à l'inclusion (le nombre de symptômes moyen présents à l'inclusion était de 3,1 pour les patients avec EM vs 1 pour les patients du groupe contrôle, coefficient de corrélation avec l'échelle BDI-II de 0,77 ; $p < 0,0001$).

Commentaires : le score initial élevé sur l'échelle de dépression de Beck est donc plus lié aux symptômes des patients à l'admission qu'à une atteinte psychiatrique de type dépression. L'utilisation de l'échelle de dépression de Beck n'est donc pas très utile pour le dépistage de la dépression chez les patients ayant une BL (182) (niveau de preuve 3).

2.7. Terrains particuliers

2.7.1. BL chez la femme enceinte

Les études comparatives, des revues de la littérature (184) et une récente méta-analyse (185) ont relaté les données suivantes :

- il n'y avait pas de surrisque de mauvaise issue de la grossesse (fausse couche spontanée, anomalie congénitale), quel que soit le statut sérologique de la mère ;
- le nombre d'issues défavorables (fausses couches) pendant la grossesse était significativement inférieur chez les femmes ayant été traitées pour une BL gestationnelle (11 % [IC 95 % : 7-16]) par rapport à celles qui n'avaient pas été traitées pendant la grossesse (50 % [IC 95 % : 30-70]). D'autres facteurs de risque ont été étudiés, mais aucun n'a été associé à une mauvaise issue de la grossesse parmi une infection au 3^e trimestre de grossesse, la durée d'évolution de la BL pendant la grossesse et une BL disséminée (185). Cette méta-analyse n'a pas permis de conclure quant aux effets de la BL sur le fœtus et le nouveau-né du fait de l'hétérogénéité des schémas des études incluses et des définitions de la BL.

Une étude ancienne a retrouvé deux cas de PCR *Bb* si positives dans le lait maternel de femmes allaitantes (PCR maison, et non validée dans le lait maternel), sans conséquence décrite sur leur nourrisson (186). Ces résultats n'ont été confirmés par aucune autre publication plus de 25 ans après. Ce travail avait été réalisé par PCR en point final, et rapporté des positifs à *B. valaisiana*, dont la pathogénicité est discutée maintenant. Il est tout à fait possible qu'il s'agisse d'une contamination lors de la manipulation PCR. La transmission sexuelle est une hypothèse évoquée, mais non prouvée à ce jour (187).

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Waddell *et al.* ont réalisé une revue systématique de la littérature dans l'objectif d'identifier les risques gestationnels de la BL. Le critère de jugement était l'issue défavorable de la grossesse définie par l'un des événements suivants : mort fœtale *in utero*, fausse couche, anomalies congénitales, complications lors de la grossesse et décès. Au total, 45 études ont été incluses dont 30 cas cliniques ou séries de cas, 4 études transversales, 9 études de cohorte et 2 études cas-témoins. Parmi les études évaluées, le risque de biais était faible pour 23/30 cas cliniques, 1/2 études cas-témoin, 2/4 études transversales et 4/9 études de cohorte. Les principaux biais retrouvés étaient les méthodes diagnostiques utilisées.

Concernant l'analyse de 29 séries de cas

Au total, 59 cas de BL gestationnelle avec les données d'évolution de la grossesse ont été décrits : 36/59 femmes (61 %) avaient une issue défavorable parmi fausse couche spontanée (n = 10), mort fœtale *in utero* (n = 2), décès à la naissance (n = 8, dont 4 pour prématurité) et développement fœtal anormal non relié à la BL (n = 16, avec hyperbilirubinémie, détresse respiratoire, syndactylie, anomalie cardiaque et des uretères). Néanmoins, un seul rapport fournit une description complète d'un cas (manifestations cliniques chez la mère, évolution clinique défavorable chez l'enfant et détection en laboratoire de *B. burgdorferi* chez l'enfant), suggérant une transmission verticale de *B. burgdorferi* avec des conséquences pour le fœtus. Le cas d'une femme âgée de 28 ans, mère de 2 enfants en bonne santé apparente qui en était à sa troisième grossesse, a été décrit. La notion d'exposition aux tiques via la participation aux activités en plein air dans une région de forte endémie (Wisconsin, États-Unis) a été étudiée. Au premier trimestre, une lésion cutanée annulaire au niveau de la région poplitée gauche, dont la taille était d'environ 20 x 30 cm, avait été observée par le médecin. La patiente a ensuite présenté des céphalées, une raideur de la nuque, des myalgies et des arthralgies qui ont disparu quelques semaines après leur apparition. Aucune antibiothérapie n'avait été prescrite durant la grossesse. La patiente a donné naissance à un nouveau-né (NN) de 3 000 g dont l'âge gestationnel avait été estimé à 35 semaines d'aménorrhée (SA). Le NN ne présentait pas de lésions cutanées. Cependant, il présentait une détresse respiratoire à sa naissance. L'échographie cardiaque avait fait état d'une dilatation du ventricule gauche sur une sténose des valves aortiques et une coarctation aortique. En dépit de la prise en charge urgente instaurée, le NN est décédé après 39 heures de vie. À J5 du post-partum, la mère a développé une polyarthrite (genou, poignet gauche et cheville). La NFS a montré une hyperleucocytose à 13 200 éléments/mm³ à prédominance neutrophile (93 %) ; l'hémoculture était négative, la sérologie de BL était positive en IgG (ELISA), tous les tests complémentaires réalisés sont revenus négatifs. L'autopsie post-mortem du NN a révélé des malformations des tissus cardiaques. Il n'y avait aucun signe d'inflammation d'organes. L'examen du placenta n'avait pas été réalisé. Quelques spirochètes morphologiquement compatibles au *B. burgdorferi* ont été retrouvés dans la rate, les reins et la moelle osseuse (188). Pour les 23 nouveau-nés en bonne santé, 10 étaient nés de mère ayant des signes cliniques de BL, 3 de mères ayant une sérologie positive isolée et 10 de mères ayant des signes cliniques et une sérologie BL positive. Pour 28/59 cas, il n'y avait pas de test diagnostique réalisé pour

le fœtus ou le nouveau-né, et la possible transmission materno-fœtale était suggérée par les symptômes (EM, arthrite de Lyme, méningite) et/ou la sérologie positive chez la mère. Ceci est donc un biais majeur.

Concernant l'analyse de 17 études comparatives

Au total, 17 études ont été analysées pour évaluer le risque de mauvaise issue de la grossesse en fonction des personnes exposées ou non aux piqûres de tique.

- Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée sur l'ensemble de ces 17 études au vu de l'hétérogénéité des études en termes de définition de mauvaise issue de la grossesse ou de définition de personnes exposées ou non.
- Une première méta-analyse a porté sur 6 de ces études. Elle n'a pas montré de surrisque de mauvaise issue de la grossesse (fausse couche spontanée, anomalie congénitale) selon le statut sérologique de la mère.
- Une autre méta-analyse a porté sur 9 de ces études. Son objectif était de définir les facteurs de risque d'issue défavorable de la grossesse dans les populations de femmes exposées et séparées en 3 groupes : patientes avec BL pendant la grossesse (clinique +/- sérologie) et traitées, patientes diagnostiquées avec BL, mais non traitées, et patientes avec une sérologie positive, mais sans signe clinique et donc non traitées. La méta-analyse a montré que le nombre d'issues défavorables (fausses couches) pendant la grossesse était significativement inférieur chez les femmes ayant été traitées pour une BL gestationnelle (11 % [IC 95 % : 7-16]) par rapport à celles qui n'avaient pas été traitées pendant la grossesse (50 % [IC 95 % : 30-70]). D'autres facteurs de risque ont été étudiés tels qu'une infection au 3^e trimestre de grossesse, la durée d'évolution de la BL pendant la grossesse, et une BL disséminée, mais aucun de ces critères n'était associé à une mauvaise issue de la grossesse. Cette méta-analyse n'a pas permis de conclure quant aux effets de la BL sur le fœtus et le nouveau-né du fait de l'hétérogénéité des schémas des études incluses et des définitions de la BL (185) (niveau de preuve 3).

2.7.2. Immunodépression

Les données de la littérature ne révèlent pas une aggravation des symptômes liés à la BL dans un contexte d'immunodépression. Six cas de co-infections VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et BL ont été décrits avec des symptomatologies peu sévères de BL, sauf un cas d'encéphalomyélite chronique progressive (189, 190) (niveau de preuve 4). Compte tenu d'un nombre limité de patients, il n'est pas possible de conclure de façon certaine même si le peu de données sont rassurantes.

Avis et recommandations du groupe de travail sur les formes cliniques de la BL

Érythème migrant unique ou multiple

L'érythème migrant (EM) est le signe clinique le plus fréquent de BL. Il est présent dans 80 % des cas de BL en Europe. Néanmoins, il peut passer inaperçu en cas de localisation au niveau du cuir chevelu ou du dos par exemple, et certains patients peuvent développer une autre forme d'emblée. Une inspection rigoureuse et régulière pendant les 4 semaines suivant l'exposition aux tiques ou la piqûre de tique avérée est donc importante pour ne pas méconnaître cette atteinte dans les 3 à 30 jours après la piqûre.

Description clinique

Un EM doit être évoqué devant les arguments suivants : macule de couleur rose à rouge, ovale, +/- avec éclaircissement central, de croissance régulière (taille souvent > 5 cm au moment du diagnostic), d'extension centrifuge, indolore, non prurigineuse habituellement, +/- avec trace de la piqûre centrale. La présence de plusieurs macules érythémateuses, notamment chez un enfant, évoque un EM multiple (EMM). L'EM et l'EMM peuvent s'accompagner de signes généraux dans 10 à 30 % des cas (asthénie, fébricule et polyarthromyalgies principalement).

Attention NB : l'apparition d'une fièvre élevée dans les suites d'une piqûre de tique doit faire évoquer en premier lieu d'autres MVT que la BL.

Les critères cliniques sont suffisants pour porter le diagnostic d'EM. Aucun autre examen complémentaire n'est justifié à ce stade (grade A).

En cas de doute clinique, il est recommandé de mesurer la lésion et de revoir le patient une semaine plus tard : une augmentation progressive du diamètre de la lésion restant indolore est suffisante pour affirmer le diagnostic et traiter (grade B).

L'érythème migrant régresse en 1 à 2 semaines sous traitement antibiotique. Sans traitement antibiotique, il régresse spontanément en 6 semaines en moyenne pour la majorité des patients, mais il existe un risque d'évolution vers une forme disséminée, justifiant un traitement antibiotique systématique.

Photos d'EM





Lymphocytome borrélien

Description clinique

Le lymphocytome borrélien est une lésion unique le plus souvent nodulaire ou en plaque, de couleur rouge ou violacée, +/- douloureuse, +/- prurigineuse. Il n'y a pas de modification de la surface cutanée (squame, croûte, ulcération). Elle est plus fréquente chez les enfants et les localisations préférentielles sont le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire, le scrotum, et plus rarement le tronc, le visage ou les membres.

L'évolution spontanée est la disparition après plusieurs semaines, voire mois. La sérologie de Lyme est indiquée devant une lésion évocatrice de lymphocytome borrélien (grade A), mais elle peut être négative dans 30 % des cas lorsque le lymphocytome est d'apparition récente (cf. chapitre test diagnostique). Sous traitement, la lésion disparaît en 3 semaines.

Photos de lymphocytome borrélien



Acrodermatite chronique atrophiante

Description clinique

L'ACA (phase tardive disséminée) doit être évoquée principalement chez un adulte de plus de 50 ans, devant une macule ou plaque, extensive et mal limitée, sur un segment de membre (plus souvent les membres inférieurs), de couleur variable (rouge sombre ou violacé), se renforçant en regard des surfaces osseuses, évoluant d'une phase initiale œdémateuse vers l'atrophie (grade A). Une allodynie peut être associée dans 20 à 60 % des cas.

La sérologie de Lyme est indiquée devant une lésion évocatrice d'ACA (grade A). La sérologie (ELISA confirmée en WB) est positive en IgG dans près de 98 % des cas. Une sérologie négative en IgG ou une sérologie positive isolément en IgM doivent faire envisager un autre diagnostic (grade A).

Il a été évoqué que contrairement aux autres manifestations de la BL, l'ACA ne guérit jamais spontanément en l'absence de traitement. Ainsi, des lésions cutanées biopsiées, présentes depuis plus de 10 ans, ont révélé par culture ou PCR *Borrelia* positive une infection active. Ces lésions répondent favorablement à une antibiothérapie, bien que l'atrophie puisse rester séquellaire.

Cette forme dermatologique tardive de BL peut justifier un avis spécialisé en dermatologie.

Photos d'acrodermatite chronique atrophiante





Atteintes neurologiques

Description clinique

Les atteintes neurologiques de BL, nommées neuroborrélioses (NBL), peuvent être centrales et périphériques. Ce sont les formes de BL les plus fréquentes en France (6,5 à 15 % des BL) après l'EM. **Elles surviennent dans plus de 90 % des cas durant la phase disséminée précoce (< 6 mois).**

Toute manifestation neurologique, telles que décrites ci-après, apparaissant dans l'année suivant un EM non traité ou une piqûre de tique avérée doit faire évoquer une NBL (grade A).

La sérologie de Lyme est indiquée devant toute suspicion de NBL (grade A).

L'analyse du liquide cébrospinal (LCS) est le seul moyen de confirmer le diagnostic de NBL avec atteinte centrale (grade B).

En pratique, l'analyse du LCS a pour avantage de confirmer le diagnostic de NBL, même à un stade très précoce quand la sérologie sanguine peut encore être négative.

Une méningite lymphocytaire avec synthèse intrathécale d'Ac anti-*Borrelia* est mise en évidence dans 99 % des cas après 6 à 8 semaines. Cela permet alors de confirmer le diagnostic de NBL avec atteinte centrale (grade A).

D'autres analyses peuvent être réalisées dans le LCS en cas de forme précoce à sérologie négative (voir chapitre 3).

Atteintes du système nerveux périphérique

La forme clinique la plus fréquente de NBL est une méningoradiculite atteignant les racines crâniennes et/ou spinales.

L'atteinte du nerf crânien VII (nerf facial) est la plus fréquente et se manifeste par une paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale. Le caractère bilatéral (dit « à bascule ») est très évocateur du diagnostic de PFP sur borréliose de Lyme. Les autres nerfs crâniens peuvent également être atteints (I, II, III, IV, V, VI, VIII) mais de façon beaucoup plus rare.

Les atteintes radiculaires spinales atteignent le tronc ou les membres de façon asymétrique et se développent en général à proximité du point de piqûre. Elles se manifestent par des douleurs intenses, insomniantes, inflammatoires, résistantes aux antalgiques usuels. Elles sont associées à des paresthésies et/ou hypoesthésies du territoire atteint ainsi qu'à une possible diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux du territoire et un déficit moteur. Un syndrome méningé est associé dans 90 % des cas, d'où le nom de « méningoradiculite de Lyme ». Ce syndrome méningé est souvent au second

plan et se traduit avant tout par des céphalées. Il existe néanmoins rarement des radiculites de Lyme isolées, non associées à un syndrome méningé, dans environ 10 % des cas.

Des atteintes multiradiculaires, multitrunculaires ou plexiques ont aussi été décrites. De même, plusieurs nerfs crâniens peuvent être atteints simultanément ou une atteinte des nerfs crâniens peut s'associer à une atteinte radiculaire spinale.

La ponction lombaire met le plus souvent en évidence une réaction méningée (méningite).

La réalisation d'un ENMG peut aider au diagnostic en mettant en évidence une neuropathie sensitive axonale. L'IRM peut également montrer un hypersignal des racines nerveuses, mais elle peut aussi rester normale.

Chez un patient présentant une atteinte radiculaire douloureuse, insomnante et résistante aux antalgiques habituels, une méningoradiculite de Lyme doit être évoquée (grade A). L'interrogatoire devra donc rechercher une exposition aux tiques dans l'année précédente pour orienter vers ce diagnostic.

Les douleurs radiculaires peuvent durer plusieurs mois en l'absence de traitement. L'antibiothérapie est typiquement très efficace en quelques jours sur la symptomatologie douloureuse, et la diminution franche de la douleur est le critère principal d'évaluation d'efficacité du traitement (grade B). Cependant, des douleurs résiduelles séquellaires peuvent persister à la suite du traitement antibiotique. Ces douleurs neuropathiques doivent être prises en charge par des antalgiques adaptés à leur type et leur intensité, telles que recommandé par la SFETD (grade AE) (191).

Chez un patient se présentant avec une PFP, le diagnostic de NBL doit être évoqué en priorité :

- s'il existe un antécédent de piqûre de tique ou d'exposition aux tiques dans les 3 mois ;**
- s'il existe un antécédent récent de BL (< 3 mois), notamment d'EM ;**
- s'il existe une PFP bilatérale ;**
- s'il existe des douleurs radiculaires et/ou des céphalées et/ou d'autres symptômes inhabituels associés (arthralgies, myalgies, asthénies...) ;**
- si la PFP survient en printemps/été/automne (transmission saisonnière) (grade B).**

Les PFP liées à la BL sont plus fréquentes chez l'enfant (30 %) que chez l'adulte (5 à 30 % selon les études).

Devant une PFP associée à un EM constaté par un médecin, le diagnostic de NBL est confirmé par la clinique (grade A). Il n'y a pas d'indication à analyser le LCS via une ponction lombaire (grade A).

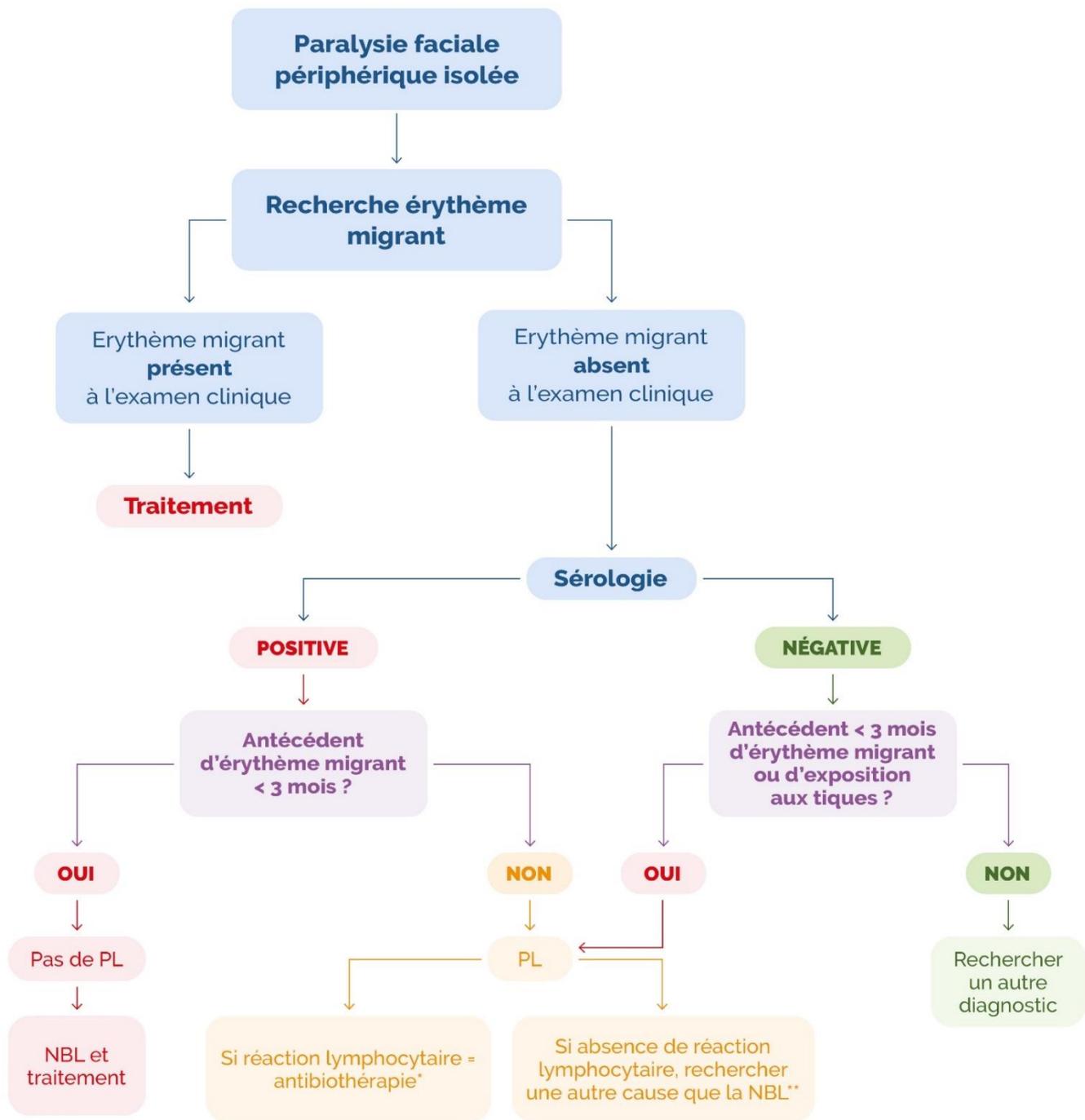
Devant une PFP associée à un antécédent récent (< 3 mois) d'EM non traité, le diagnostic de NBL est confirmé par la clinique et par une sérologie de Lyme positive en IgG (grade B). Il n'y a pas d'indication à analyser le LCS via une ponction lombaire (grade B).

Devant une PFP sans EM concomitant et présentant les caractéristiques cliniques décrites ci-dessus, une sérologie de Lyme est toujours indiquée (grade A). Celle-ci peut être toutefois négative en cas d'infection très récente et peut être répétée à 3 semaines (grade A). Devant une PFP sans EM concomitant, avec une séroconversion objectivée, le diagnostic de NBL est confirmé par la clinique et une sérologie de Lyme positive (grade B). Il n'y a pas d'indication à analyser le LCS via une ponction lombaire (grade B).

En cas de positivité de la sérologie de Lyme (en dehors du cas de la séroconversion objectivée), une ponction lombaire sera réalisée pour analyser le LCS et y rechercher une méningite lymphocytaire avec synthèse intrathécale d'Ac anti-*Borrelia*, qui confirmera le diagnostic de NBL (grade A). En cas de normalité du LCS (absence de réaction cellulaire et sérologie de Lyme négative), une NBL avec atteinte centrale sera peu probable et un diagnostic différentiel devra être recherché (grade A).

En cas de radiculite avec exposition récente aux tiques (< 12 mois) ET sérologie sanguine positive ET normalité du LCS, un diagnostic différentiel devra être recherché avant de conclure à une radiculite de Lyme sans méningite associée (10 % des cas de radiculite de Lyme) (grade B).

Le GT, en complément des recommandations de la Société française d'ORL, propose l'algorithme décisionnel ci-après pour le diagnostic d'une PFP de Lyme.



* Antibiothérapie à débiter en attente des résultats de la synthèse intrathécale.

** Dans le cas d'une radiculite, il peut néanmoins s'agir d'un des rares cas de radiculite de Lyme sans méningite associée.

Figure 11. Algorithme décisionnel proposé par le GT pour le diagnostic d'une PFP de Lyme

Atteintes du système nerveux central

Les atteintes méningées isolées sont souvent peu bruyantes, sans syndrome méningé franc et se manifestent par des céphalées isolées, surtout chez l'enfant. Elles sont confirmées par l'étude du LCS montrant une pléiocytose et un index positif de synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Bb* sl.

Les myélites et/ou encéphalites peuvent survenir de façon isolée ou associée à une méningite et/ou à une méningoradiculite. Une myélite est évoquée en cas de signes pyramidaux, de troubles sensitifs de topographie centrale, localisés aux membres et le plus souvent bilatéraux, éventuellement associés à des troubles sphinctériens. Une encéphalite peut être évoquée devant des signes pyramidaux, des signes sensitifs, des signes cérébelleux ou des troubles cognitifs. Dans les deux cas, la symptomatologie est d'apparition aiguë ou subaiguë, et le diagnostic repose sur l'étude du LCS et la réalisation d'une IRM médullaire ou cérébrale.

Les atteintes cérébrovasculaires sont très rares (< 1 % des NBL) et peuvent survenir à la phase disséminée précoce ou tardive.

Certaines NBL centrales peuvent survenir des mois après l'infection par *Bb* sl. Elles sont rares et sont principalement représentées par des tableaux d'encéphalite ou d'encéphalomyélite progressives. Elles sont définies par une évolution chronique, sur plus de six mois.

Les formes neurologiques centrales et tardives de BL justifient un avis spécialisé en neurologie (grade AE).

Évolution des neuroborrélioses

La résolution des symptômes peut prendre du temps, jusqu'à plusieurs semaines ou mois après le traitement, en particulier lorsque celui-ci est initié tardivement (> 6 mois).

L'évolution des patients atteints de NBL est favorable sous traitement en quelques semaines, voire mois (88 % de disparition des signes neurologiques objectifs à 12 mois et 95 % à 33 mois ; et disparition dans 50 à 90 % des signes subjectifs comme la fatigue à 5 ans). Les séquelles, telles que des douleurs neuropathiques résiduelles en lien avec une méningoradiculite, peuvent persister et ne doivent pas être considérées comme un échec du traitement antibiotique (grade C). Devant une manifestation clinique objective persistante, en cas de doute entre une séquelle de NBL et une NBL active ou un diagnostic différentiel, un avis neurologique doit être sollicité (grade AE) et une ponction lombaire pourra être réalisée pour rechercher une pléiocytose.

Parmi les symptômes résiduels pouvant exister après le traitement des atteintes neurologiques précoces de BL sont principalement décrits : pertes de mémoire, troubles de la concentration, humeur dépressive, asthénie et céphalées dans 10 à 50 % des cas selon les études (127, 192, 193). Dans l'étude d'Eikeland *et al.*, certains facteurs seraient prédictifs des séquelles ou symptômes résiduels de la NBL : le délai d'initiation du traitement > 6 mois après le début des symptômes, les manifestations neurologiques initiales sévères et des symptômes résiduels à 4 mois (28 % des patients, surtout si le diagnostic est incertain) (193). Une étude norvégienne a comparé divers indicateurs recueillis 5 ans après le traitement entre 2 067 patients présentant une NBL confirmée et 20 670 patients contrôles appariés.

En revanche, il n'a pas été trouvé de différence significative concernant la survie à long terme et l'état de santé global à 5 ans entre les patients ayant présenté une NBL et la population générale (Obel *et al.*, BMJ 2018 (136)).

Chez l'enfant, les séquelles d'une NBL précoce semblent très rares (194, 195).

Atteintes rhumatologiques

La manifestation articulaire caractéristique de la BL est une monoarthrite d'une grosse articulation, touchant dans plus de 90 % des cas le genou, et plus rarement une oligoarthrite.

C'est une arthrite subaiguë avec mise en charge possible, dans certains cas compatible avec la marche. Elle survient quelques semaines à 2 ans après la piqûre.

Les arthromyalgies diffuses et migratrices sont souvent présentes, mais toujours associées à des signes typiques de BL, comme l'EM, une NBL, etc. Lorsqu'elles sont présentes de façon isolée, elles doivent faire évoquer d'autres diagnostics que la BL, notamment rhumatologiques inflammatoires.

Devant une arthrite subaiguë non fébrile d'une grosse articulation, en l'absence de diagnostic différentiel, une BL doit être évoquée (grade A) et une sérologie de Lyme est indiquée (grade A). L'interrogatoire recherchera systématiquement une exposition aux tiques quelques semaines à 2 ans avant l'apparition des symptômes.

Devant des arthromyalgies diffuses et migratrices, sans arthrite (pas d'épanchement articulaire) et sans autre signe clinique évocateur de BL, la réalisation d'une sérologie de Lyme n'est pas recommandée (grade A). La recherche d'un diagnostic différentiel doit être effectuée et un avis rhumatologique peut être sollicité (grade AE).

En l'absence d'antibiothérapie adaptée, l'atteinte articulaire évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission aboutissant à la guérison spontanée en 4 ans en moyenne, et maximum en 8 ans. L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable. Après une antibiothérapie adaptée, l'atteinte articulaire peut toutefois continuer d'évoluer par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission plus longues et aboutissant à la guérison en un an environ. Aux États-Unis, environ 10 % des patients conservent des signes inflammatoires articulaires objectifs au moins 3 mois après 4 semaines d'une antibiothérapie en intraveineuse et/ou 8 semaines d'une antibiothérapie bien conduite par voie orale (146), ce qui est appelé « arthrite réfractaire ». Ces poussées seraient dues à des mécanismes auto-immuns et inflammatoires, et non à la persistance de la bactérie *Bb* sl. Cette forme est plus rarement décrite avec les souches de *Borrelia* européennes.

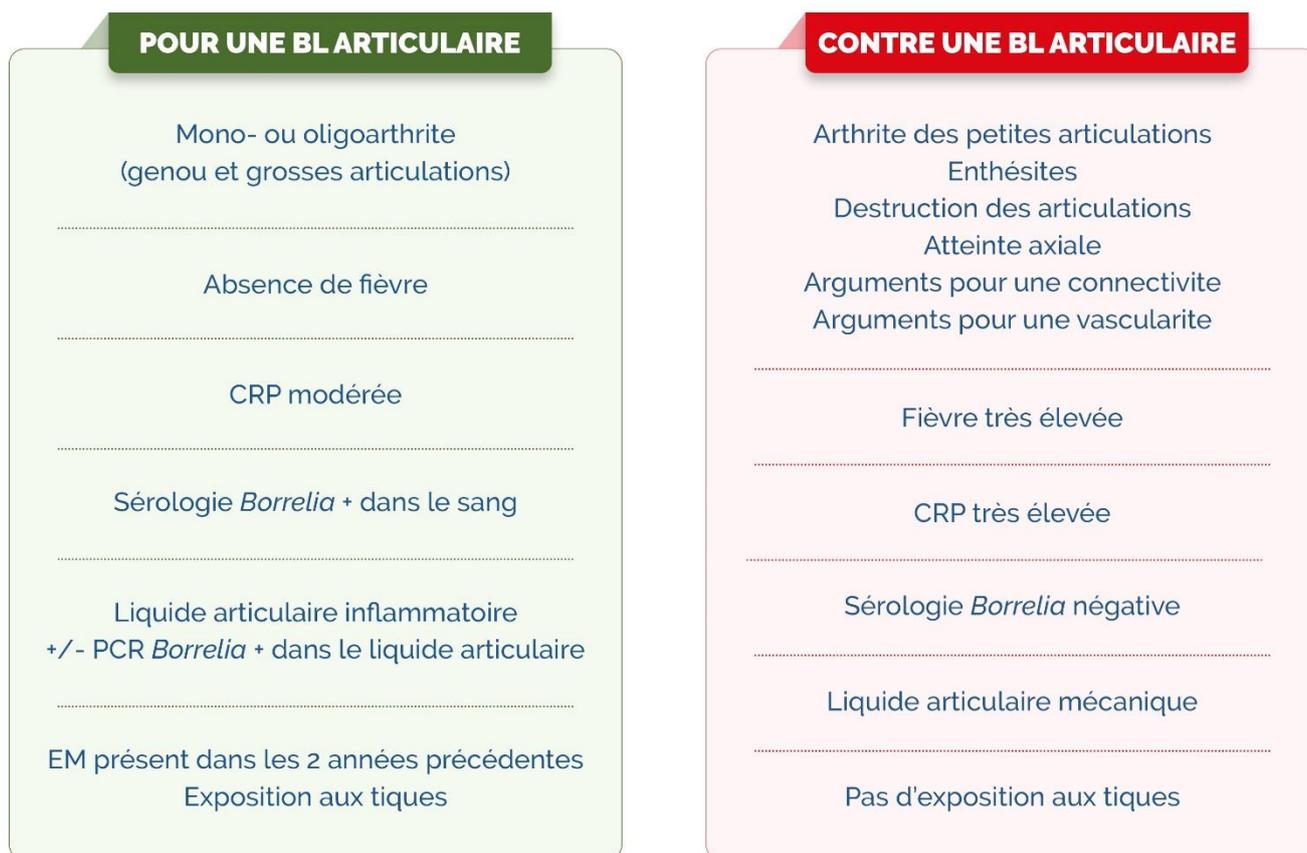


Figure 12. Éléments cliniques et biologiques d'orientation vers une arthrite de Lyme (d'après J. Schemoul et A. Raffetin)

Atteintes cardiaques

La forme cardiaque principale de BL est le bloc auriculo-ventriculaire, survenant dans les semaines suivant la piqûre de tique (manifestation précoce).

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

L'ECG peut trouver des troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire (BAV) ou des troubles du rythme.

Il a été rapporté des péricardites et des myocardites.

L'évolution est favorable dans 90 % des cas.

Devant une BL disséminée, quelle que soit sa manifestation clinique, il est recommandé de rechercher des manifestations cardiovasculaires (recherche de signes fonctionnels de type douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, recherche d'antécédents de malaises ou syncopes, examen clinique cardiovasculaire avec, en particulier, la mesure de la fréquence cardiaque, etc.) (grade AE). Il est recommandé de faire un ECG pour tout patient symptomatique au niveau cardiaque (grade AE).

En cas de diagnostic de trouble de la conduction (BAV-1, BAV-2 ou BAV-3), en l'absence de pathologie cardiaque prédisposante identifiée, et en présence d'une exposition aux tiques < 6 mois, il est indiqué de faire une sérologie de Lyme (grade AE).

Pour toute suspicion de BL avec atteinte cardiologique, un avis cardiologique devra être sollicité (grade AE).

Atteintes ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique semble très rare (1 % des formes disséminées) et la BL pourrait atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil. Elle est le plus souvent associée à d'autres manifestations cliniques de BL.

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

L'examen ophtalmologique peut retrouver classiquement une uvéite (antérieure, postérieure ou panuvéite) ou une neuropathie ophtalmique (rétrobulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé. Beaucoup plus rarement, et toujours associées à d'autres manifestations typiques de BL, ont été décrites une conjonctivite au stade précoce, une kératite, une rétinopathie, une épisclérite (sans savoir si ces manifestations sont réellement associées à une BL ou intercurrentes sans aucun rapport).

Toute suspicion d'atteinte ophtalmologique de BL doit faire l'objet d'un avis spécialisé en ophtalmologie (grade AE).

Ces formes étant très rares, c'est l'association d'une exposition récente aux piqûres de tique, d'autres signes associés évocateurs de BL disséminée et de l'absence d'autres causes possibles à l'atteinte ophtalmologique qui doit faire évoquer une BL oculaire (grade AE). Une sérologie de Lyme sera alors indiquée (grade AE) +/- une analyse du LCS et une PCR *Borrelia* dans l'humeur aqueuse (grade AE).

Troubles psychiatriques

Le dépistage systématique de la BL chez les patients hospitalisés en psychiatrie, même en zone endémique, n'a pas montré d'intérêt et n'est donc pas recommandé. Aucun lien n'a été mis en évidence entre une sérologie de Lyme positive et l'apparition d'un trouble psychiatrique.

Au total, l'apparition de troubles psychiatriques n'est pas spécifiquement liée à la BL mais a déjà été rapportée dans de nombreuses infections (syphilis, EBV, CMV...). Les symptômes dépressifs sont souvent liés aux symptômes de la maladie en elle-même et tendent à disparaître avec l'amélioration des symptômes dans l'année qui suit.

À ce jour, il n'y a pas de manifestations psychiatriques spécifiques de BL.

Devant une manifestation psychiatrique isolée, il n'est pas recommandé de faire une sérologie de Lyme (grade AE).

Terrains particuliers

Borréliose de Lyme de la femme enceinte

Les études épidémiologiques suggèrent l'absence d'impact d'une sérologie de Lyme positive sans signe clinique sur la grossesse. Néanmoins, en cas de BL avérée en cours de grossesse, une méta-analyse suggère que le traitement de l'infection réduit le risque de mauvaise évolution (fausse couche notamment). D'autres facteurs de risque ont été étudiés, aucun n'a été associé à une mauvaise issue de la grossesse, que ce soit une infection au 3^e trimestre de grossesse, la durée d'évolution de la BL pendant la grossesse ou une BL disséminée.

Il n'y avait pas de surrisque de mauvaise issue de la grossesse (fausse couche spontanée, anomalie congénitale), quel que soit le statut sérologique de la mère vis-à-vis de *Bb* sl.

Concernant la transmission materno-fœtale :

- il n'y a pas de risque de malformation démontré à ce jour ;
- un seul cas a été rapporté avec une description complète (manifestations cliniques chez la mère, évolution clinique défavorable chez l'enfant et détection par coloration argentique et culture en laboratoire de *B. burgdorferi* chez l'enfant, sans réaction inflammatoire associée), suggérant une transmission verticale possible de *B. burgdorferi* avec des conséquences pour le fœtus.

Il est recommandé de traiter sans délai une BL chez une femme enceinte (grade B).

Il est recommandé de la rassurer sur l'absence de surrisque de complications (fausses couches spontanées) par rapport à la population générale, dès lors qu'un traitement adapté a été suivi (grade B). Il est recommandé de la rassurer sur l'absence de risque malformatif (grade B).

Immunodépression

Les données de la littérature ne révèlent pas une aggravation des symptômes liés à la BL dans un contexte d'immunodépression. Compte tenu d'un nombre limité de patients, il n'est pas possible de conclure de façon certaine même si le peu de données sont rassurantes. Donc des études supplémentaires sont nécessaires pour répondre à la question.

3. Stratégies diagnostiques

3.1. Sérologie

Toutes les recommandations à niveau de preuve, nationales, européennes ou américaines, récemment réactualisées, préconisent un diagnostic sérologique de la BL en deux temps : un premier temps avec une technique immuno-enzymatique (ELISA ou apparentées (CMIA ou ELFA)) puis, en cas de résultat équivoque ou positif, un deuxième temps avec une technique d'immuno-empreinte (WB), pour confirmation car sa spécificité est meilleure (tableau 10).

Ces différents tests sont basés sur des techniques différentes dont la finalité est la même, c'est-à-dire détecter la présence d'anticorps spécifiquement dirigés contre *Borrelia* sensu lato.

Généralités

Définitions : ELISA et Western-Blot

La méthode immuno-enzymatique **ELISA** (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*, littéralement « technique d'immunoabsorption par enzyme liée ») est utilisée pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène (les deux étant des composés protéiques) dans un échantillon de liquide biologique. Elle consiste à mettre en présence du liquide biologique prélevé chez le patient avec les antigènes disposés sur un support au contact duquel la fixation des anticorps contenus dans le liquide biologique se fixant aux antigènes du support entraîne une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré dont la quantité est dosée par spectroscopie. Cette technique d'analyse biochimique entre dans le cadre plus général des techniques de détection immuno-enzymatique (ou EIA pour *enzyme immunoassays*), qui repose sur les mêmes principes. Cette méthode permet une quantification de l'anticorps dont la fixation est proportionnelle à celle de l'antigène présent sur le support. C'est cette quantité qui est déterminée par spectrométrie qui mesure la conversion en produit coloré induite par la fixation de l'anticorps sur son antigène.

Les techniques d'immunodosage permettent la recherche d'IgG totales ou séparées IgG et IgM. Elles reposent sur la reconnaissance antigène-anticorps.

Les préparations utilisées correspondent à des sonicats de cultures de *Bb* sl, des antigènes natifs purifiés, des antigènes recombinants ou des peptides synthétiques. Les tests les plus récents contiennent des antigènes recombinants ou des peptides synthétiques comprenant uniquement des régions hautement conservées d'un antigène de *Borrelia* comme le peptide C6 (région invariable de VlsE) et le pepC10 (partie C-terminale d'OspC) ou encore une combinaison de différents types d'antigènes.

Les méthodes de révélation du complexe immun sont différentes : tests ELISA (immuno-enzymatique), CLIA *ChemiLuminescence ImmunoAssay* (chimiluminescence), ELFA *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (fluorescence), IFA (fluorescence) et MMIA *Multiplexed Microbead ImmunoAssay* (immuno-enzymatique multiplexé sur microbilles).

Un *Western-Blot* est également une technique immuno-enzymatique dont l'objectif est de déterminer la présence d'une protéine dans un liquide biologique. Cette méthode implique la séparation des protéines du sérum pour migration électrophorétique, le transfert de ces protéines isolées depuis le gel d'électrophorèse vers une membrane par action capillaire (ce qu'on appelle le « blotting ») et finalement la détection de la protéine par action enzymatique similaire à l'ELISA.

Les techniques d'immunoblot : *Western-Blot* (protéines natives séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire), *line blot* (protéines purifiées) ou *dot blot* (protéines recombinantes fixées sur une membrane) permettent de visualiser la réponse anticorps vis-à-vis de différents antigènes spécifiques de *Bb* si précoces et/ou tardifs.

Définitions : spécificité et sensibilité, valeur prédictive positive et négative

La sensibilité représente la capacité d'un test à attribuer un résultat positif lorsque la personne testée est réellement malade. La spécificité est la capacité d'un test à attribuer un résultat négatif lorsque la personne ne présente pas la maladie. La réalisation d'une courbe ROC qui évalue la sensibilité d'une technique en fonction de (1-spécificité) permet de définir le seuil de positivité d'une technique avec le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité.

Les performances des tests dépendent aussi des valeurs prédictives positive et négative fortement liées à la prévalence de la maladie.

Le test idéal est celui qui permet de séparer totalement et sans erreur tous les positifs des négatifs. Ce test serait donc caractérisé par une sensibilité et une spécificité égales à 1.

Il est important de noter que la sensibilité et la spécificité ne tiennent pas compte de la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Pour intégrer cette prévalence en plus de la sensibilité et de la spécificité pour définir la qualité d'un test diagnostique, on parle de valeur prédictive. La **valeur prédictive positive** (VPP) est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif. La **valeur prédictive négative** (VPN) est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif. En cas de test avec une bonne valeur prédictive négative (plus de 95 %), un résultat négatif permet d'exclure cette maladie avec confiance. En cas de valeur prédictive positive (plus de 95 %), un résultat positif permet de confirmer le diagnostic avec confiance.

Une formulation simple de la VPP est la suivante : $VPP = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux positifs}} \times 100 \%$.

Synthèse de la littérature sur les indications de la sérologie

En 2019, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont mis à jour leurs recommandations sur la sérologie *Bb* si et ont proposé, après évaluation des différentes techniques de sérologie disponibles sur le marché américain, de poursuivre la stratégie de dépistage en deux temps en introduisant, pour le deuxième temps, l'utilisation de certains tests immuno-enzymatiques à la place du WB. Cette démarche a été validée par la *Food and Drug Administration* (FDA) (196). Les recommandations canadiennes publiées en 2019 rappellent que la sensibilité de la sérologie en deux temps dans le dépistage des BL très précoces (< 6 semaines) est faible (environ 50 %) et ne doit donc pas faire exclure le diagnostic de BL. En revanche, dans les formes disséminées évoluant depuis plus de 6 semaines, la sérologie a une sensibilité proche de 100 %. Chez les patients ayant des symptômes évoluant depuis plusieurs mois avec une sérologie négative, il est indiqué de rechercher d'autres diagnostics que la BL (197).

En France, des études de comparaison des caractéristiques et performances des tests sérologiques commercialisés, avec le détail des antigènes utilisés, de la population étudiée et des stades de la maladie, sont publiées sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et du centre national de référence (CNR) des *Borrelia*, dans le but de guider le choix des biologistes, d'harmoniser l'utilisation des tests en France et d'optimiser le diagnostic des patients (198) ([Résultats du contrôle du marché des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme – ANSM \(sante.fr\)](#)).

À noter que seules les recommandations anglo-saxonnes du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (199) préconisent de pouvoir réaliser un WB si le test ELISA préalable est négatif,

dans le cadre de symptômes évoluant depuis plus de 12 semaines attribuables à une BL, en ayant éliminé un diagnostic différentiel. Il est précisé dans les recommandations du NICE que la très grande majorité de ces patients n'ont pas de BL et que le test supplémentaire vise à les aider à éliminer définitivement ce diagnostic et à l'accepter, et que d'autres diagnostics devraient donc être envisagés.

Nigrovic *et al.* ont évalué l'intérêt du test immuno-enzymatique basé sur le peptide C6 (EIA C6) pour le diagnostic d'arthrite de Lyme de l'enfant dans une étude prospective multicentrique observationnelle aux États-Unis dans une zone de forte endémie de BL.

Commentaires : cette étude a été réalisée aux États-Unis avec une épidémiologie différente de l'Europe, une prévalence supérieure d'arthrite de Lyme et dans une zone de forte endémie de BL, en utilisant un ELISA ne séparant pas les IgG et les IgM, ce qui n'est pas la pratique française ni européenne en général et qui limite donc la transposabilité de cette étude au contexte français (200) (niveau de preuve 4).

Zannoli *et al.* ont récemment évalué la performance du test EIA C6 seul dans le diagnostic de la BL comparativement à la méthode de référence en deux temps (ELISA et WB) dans une étude multicentrique en Italie dans trois régions de faible, moyenne et forte endémie de la BL (201). Au total, 804 échantillons ont été testés, dont 695 (86,4 %) ont donné des résultats concordants entre le test C6 et la méthode de référence (564 négatifs, 131 positifs), avec un coefficient Kappa de Cohen égal à 0,619 (201). Le test EIA C6 a montré une bonne sensibilité pour la BL précoce, mais les résultats montraient une spécificité légèrement inférieure à celle de la méthode de référence. Intégré dans un test sérologique standard en deux temps, le test EIA C6 pourrait s'avérer être une alternative utile dans le diagnostic de la BL (201). À notre connaissance, il s'agit d'une des rares études menées en Europe avec ce test (niveau de preuve 4).

Davis *et al.* ont comparé la performance diagnostique de la méthode modifiée des tests sérologiques *Bb* sl en deux temps (test ELISA « classique » puis test EIA C6 à la place du WB) à la méthode de référence (ELISA et WB) dans une étude rétrospective dans la région de la Nouvelle-Écosse au Canada. Sur 10 253 patients testés pour la BL, 447 ont été positifs pour *Bb* sl. La méthode modifiée avait détecté 25 % de cas de BL (stade précoce localisé et précoce disséminé) en plus, par rapport à la méthode de référence ; avec une spécificité de 99,56 % (99,41-99,68 %). Cette première étude menée dans une région de forte endémie du Canada a démontré que la méthode modifiée des tests sérologiques en deux temps avait une meilleure sensibilité que la méthode de référence dans les formes précoces localisées et précoces disséminées de BL et conservait une très bonne spécificité (202) (niveau de preuve 4).

Hachette *et al.* ont également comparé les deux méthodes d'approche diagnostique sérologique *Bb* sl à travers une revue des études menées aux États-Unis et au Canada (203). De multiples combinaisons différentes d'EIA ont été utilisées dans cette « approche à double EIA », notamment un EIA à base de SCE suivi d'un EIA basé sur le peptide C6, un EIA basé sur la protéine VlsE suivi d'un EIA basé sur le peptide C6, un EIA basé sur le peptide C6 suivi d'un EIA basé sur la protéine VlsE et un EIA basé sur la protéine VlsE et le peptide C10 suivi d'un EIA à base de SCE. Les échantillons utilisés dans le cadre de ces études provenaient de petites cohortes de patients atteints d'une BL, ou des comparaisons étaient réalisées au moyen d'échantillons bien caractérisés issus de la banque de sérums pour la BL des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies infectieuses (CDC). Les études portaient sur des échantillons d'enfants et d'adultes. Les résultats de cette analyse ont montré une meilleure sensibilité pour le diagnostic de la BL précoce (localisée ou disséminée) comparativement à la méthode de référence, l'interprétation des résultats était moins subjective. Bien que la méthode modifiée présente une meilleure sensibilité que la méthode de référence, celle-ci demeure inférieure à 90 %. La

sensibilité et la spécificité de la méthode modifiée étaient les mêmes que celles de la méthode de référence pour le stade tardif de la BL (203) (niveau de preuve 2).

Une autre réponse technique semble également prometteuse pour optimiser la spécificité et la sensibilité des outils de détection, avec l'utilisation de plusieurs antigènes différents multiplexés sur différents supports afin de multiplier les cibles antigéniques à détecter, pour renforcer la convergence des informations (204-206).

Limites des sérologies et difficultés d'interprétation

Les ELISAs utilisés dans la maladie de Lyme donnent des résultats sous forme de probabilités de type bayésiennes (EUROCALB, https://web.archive.org/web/20051228100049/http://www.oeghmp.at:%2080/eucalb/diagnosis_serology-minstandards.html). Ce ne sont donc pas des valeurs pondérales d'anticorps spécifiquement dirigés contre *Borrelia* qui sont mesurées, mais bien une probabilité.

Cela est dû à une absence de standard étalonné pondéralement, lors des mesures. Les valeurs étant calibrées lot par lot, par rapport à l'ensemble des sérums, connus comme étant séropositifs. De ce fait, on peut observer théoriquement des variations de sensibilité et de spécificité d'un lot à un autre, lors des mesures. Ceci explique une des limites d'interprétation de la sérologie *Bb* sl.

Les anticorps IgM dirigés contre *B. burgdorferi* peuvent être utiles pour détecter une infection précoce (entre 2 et 6 semaines post-piqûre de tique), mais leur détection ne contribue pas au diagnostic de BL évoluant depuis plus de 6 semaines. De manière plus générale, les faibles valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN) de la recherche d'IgM anti-*Borrelia*, notamment quand ces IgM sont isolément positifs, font que cette dernière tend à être abandonnée dans un certain nombre de pays d'Europe (207) dont la France (208, 209). Chez certains individus, la présence d'anticorps de type IgM peut persister pendant des mois, voire des années après un traitement ou une infection, bien qu'elle ne soit pas associée à une infection (persistante) par *B. burgdorferi*. Les IgM (+) persistantes isolées sont en général des faux positifs, même si elles sont confirmées par WB (86).

3.2. Synthèse intrathécale

En cas de suspicion clinique de NBL, une sérologie sanguine ainsi qu'une analyse du LCS doivent être réalisées de manière concomitante. L'analyse du LCS doit comporter une analyse cytologique, biochimique et la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiques anti-*Borrelia*. Par conséquent, il est fondamental de prévoir le volume nécessaire de LCS afin de pouvoir pratiquer l'ensemble de ces explorations (au moins 4 tubes de 10 à 20 gouttes de LCS chacun).

La synthèse intrathécale est déterminée par la comparaison du taux d'anticorps spécifiques anti-*Bb* sl dans le LCS par rapport au taux d'anticorps dans le sérum. Les méthodes pour déterminer la synthèse intrathécale doivent prendre en compte l'analyse de la perméabilité de la barrière hémato/méningée en réalisant un dosage d'IgG totales et de l'albumine dans le sang et dans le LCS.

Les modalités de détermination de cet index doivent être clairement explicitées dans la notice par les fabricants.

Il existe une nécessité d'évaluer les réactifs utilisés pour la synthèse intrathécale.

Une NBL certaine est définie chez un patient présentant des signes neurologiques évocateurs, par la présence d'une pléiocytose à prédominance de lymphocytes et la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti-*Borrelia*. La synthèse intrathécale d'anticorps est positive après 6 à 8 semaines pour 99 % des patients.

Une synthèse intrathécale sans pléiocytose et sans antibiothérapie récente doit faire poser la question d'un autre diagnostic. En effet, la synthèse intrathécale peut rester positive des années après la guérison d'une NBL (210).

La sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques dans la NBL sont rapportées dans le tableau 9.

Tableau 9. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des tests diagnostiques rapportés dans la littérature

Références	EM	NBL précoce	NBL tardive	Cardiaque	Lymphocytome	Articulaire	ACA	Oculaire
Dessau <i>et al.</i> (86) (niveau de preuve 4)	Sérologie ELISA : Se 50 % (40-61)	< 6 sem : 77 % (67-85) > 6 sem : 99 %	Synthèse intra thécale > 99 %	Se > 80 %	Se > 80 %	Se 96 % (93-100)	Se 98 % (84-100)	-
Gocko <i>et al.</i>, Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (110) (niveau de preuve 4)	Sérologie : Se : IgG : 36 % (29-43) IgM : 42 % (36-49) Sp : IgG : 96 % (94-97) IgM : 95 % (92-97) PCR : Se 69 % (35-81)	Sérologie IgG + IgM : < 6 semaines Se 67-85 % Sp 92-97 % > 6 semaines Se 90-99 % Sp 92-97 %	IgG : Se 99 % Sp 92-97 %	IgG + IgM Se > 80 % Sp 92-97 %	IgG + IgM Se ≥ 80 % Sp 92-97 %	Se IgG 94 % (86-98) IgM 39 % (28-52) Sp IgG 97 % (94-98) IgM 95 % (88-98)	Se IgG 99 % (82-99) IgM 18 % (9-34) Sp IgG 97 % (95-98) IgM 97 % (93-98)	IgG + IgM : Se : variable selon les symptômes Sp : 92-97 %
IDSA, 2020, États-Unis (85) (niveau de preuve 4)	Se 20 % à 1 semaine de l'EM Se 86 % à 4 semaines de l'EM ou EMM RT-PCR cutanée sensibilité 40-60 % PCR sang sensibilité 30-50 %	-	-	-	-	Sérologie : Se 95-100 % Culture plasma : Se 8 % PCR sang : Se 45 % PCR tissu synovial ou liquide articulaire : Se 71-100 %	-	-
Rauer <i>et al.</i>, Conférence de consensus des sociétés savantes allemandes, Allemagne, 2020 (132) (niveau de preuve 4)	Sérologie : Se 20 à 50 %	Sérologie : Se 70 à 90 %	Sérologie : Se 100 %	-	-	-	-	-

Tableau 10. Synthèse des recommandations sur le diagnostic de BL (selon Eldin *et al.*, 2019 (211))

Référence	EM	Lymphocytome	NBL précoce	NBL tardive	Articulaire	Cardiaque	Oculaire	ACA
Gocko <i>et al.</i>, Conférence de consensus des sociétés savantes, France, 2019 (110, 212)	Pas de sérologie	Sérologie en 2 temps +/- biopsie pour PCR	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale	Sérologie en 2 temps +/- analyse du liquide articulaire : cytologie et PCR ou biopsie synoviale	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps +/- PCR dans l'humeur aqueuse +/- synthèse intrathécale et pléiocytose	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour analyse histologique/PCR
IDSA, 2020, États-Unis (85)	Pas de sérologie sauf si atypie +/- répétée à 2-3 semaines	Sérologie en 2 temps	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR mais peu sensible	Synthèse intrathécale	Sérologie en 2 temps Analyse liquide articulaire : cytologie +/- PCR	Sérologie en 2 temps		Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour analyse histologique
European Federation of Neurological Societies, 2010, Europe (140)	-	-	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR/culture mais peu sensible	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR/culture mais peu sensible	-	-	-	-
Polish Society of epidemiology and infectious diseases, 2015, Pologne (213)	Pas de sérologie +/- PCR sur biopsie cutanée	Sérologie en 2 temps	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR sur LCS	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR sur LCS	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour histologie

Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique, 2016, Belgique (214)	Pas de sérologie	Sérologie en 2 temps +/- biopsie	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR sur LCS	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale	Sérologie en 2 temps Analyse liquide articulaire : PCR	Sérologie en 2 temps	-	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour histologie
ESGBOR, 2017, Europe (86)	Pas de sérologie	Sérologie en 2 temps	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR sur LCS	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale +/- PCR sur LCS	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	-
NICE guidelines, 2018, Royaume-Uni (87)	Pas de sérologie	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps Puis adresser à un spécialiste	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps	Sérologie en 2 temps
German Society of Hygiene and Microbiology, 2017, Allemagne (215)	Pas de sérologie +/- culture et PCR sur biopsie cutanée	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée	Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale, +/- PCR sur LCS +/- synthèse de bandes oligoclonales Si absence de pléiocytose : évoquer un autre diagnostic	Cytologie du LCS Synthèse intrathécale d'AC +/- synthèse de bande oligoclonale	Sérologie en 2 temps Analyse liquide articulaire : cytologie +/- PCR	Sérologie en 2 temps +/- PCR	Sérologie en 2 temps +/- PCR sur LCS	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour histologie et PCR
German Dermatology Society, 2017, Allemagne (216)	Pas de sérologie. Si doute : sérologie (+/- répétée) et biopsie cutanée avec PCR/culture	Sérologie en 2 temps +/- biopsie si atypique (PCR, histologie, culture)	-	-	-	-	-	Sérologie en 2 temps +/- biopsie cutanée pour histologie

Rauer et al., Conférence de consensus des sociétés savantes allemandes, Allemagne, 2020 (132)

-

-

Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale si pléiocytose +/- PCR ou CXCL13 sur LCS si suspicion de NBL précoce et pas de méningite ou pas de synthèse intrathécale

Analyse du LCS : cytologie, biochimie, synthèse intrathécale si pléiocytose

-

-

-

-

PCR = *Polymerase Chain Reaction* ; LCS = liquide cébrospinal ; CXCL13 = *Chemokine C-X-C motif ligand 13*.

3.3. PCR *Borrelia burgdorferi sensu lato*

La PCR *Borrelia burgdorferi sensu lato* a une sensibilité variable selon les sites anatomiques analysés. Sur le LCS, elle a une sensibilité de 10 à 30 % et est surtout positive au début des NBL précoces.

Sur le LCS, la PCR *Bb* sl a une sensibilité très variable selon les études, de 12 à 100 % pour les neuroborrélioses européennes (médiane 23 %) (217). La sensibilité varie selon la durée des symptômes au moment de la réalisation de la PL : 50 % si les symptômes dataient de moins de 15 jours *versus* 13 % si les symptômes duraient depuis plus de 2 semaines (218) d'où une sensibilité habituellement un peu meilleure chez les enfants, souvent atteints de paralysie faciale et diagnostiqués plus précocement que les adultes. En l'absence de pléiocytose, la PCR aurait une très mauvaise sensibilité (219).

La PCR *Bb* sl peut être effectuée sur biopsie cutanée en cas d'ACA ou de lymphocytome borrélien et dans le liquide articulaire/biopsie synoviale en cas d'atteinte articulaire pour aider au diagnostic, en complément de la sérologie. La sensibilité de la PCR varie de 36 à 85 % pour l'atteinte articulaire, et de 16 à 92 % pour l'ACA dans les études européennes (86, 217).

La PCR *Bb* sl n'est pas recommandée dans le sang ni dans les urines pour diagnostiquer une BL car sa sensibilité est quasi nulle.

Des études doivent être encouragées pour préciser les sensibilités et spécificités des PCR utilisées à des fins de diagnostic clinique.

Il y a une variabilité des protocoles des PCR utilisées sur le marché. Il y a par conséquent une variabilité sur la sensibilité de ces PCR et une possibilité de réactions croisées. **Une des principales limites de certains tests PCR utilisés est de détecter certaines *Borrelia* agents de fièvres récurrentes et *Bb* sl sans les différencier. Ces deux PCR doivent être distinctes. Les tests PCR positifs peuvent éventuellement être adressés au CNR *Borrelia* pour confirmation avec utilisation d'une deuxième cible.**

Études analysées depuis la recommandation de 2018

Une étude norvégienne réalisée chez des enfants atteints de NBL d'âge médian de 7 ans a montré une sensibilité de la PCR 16S et OspA de 46 % [IC 95 % : 35-58 %] et une spécificité de 100 % [IC 95 % : 85-100 %]. La PCR était positive chez 7/12 (58 %) des enfants sans synthèse intrathécale et présentant des symptômes neurologiques récents (< 6 semaines) (220) (niveau de preuve 4).

Dans l'étude descriptive rétrospective multicentrique de Corre *et al.* dont l'objectif était de décrire les caractéristiques de l'arthrite de Lyme, sa prise en charge et son évolution en Europe de l'Ouest, la PCR sur liquide synovial ou biopsie synoviale réalisée chez 41 patients avait un taux de positivité de 39 % (16/41 patients), avec 40 % de taux de positivité sur le liquide synovial (15/37 patients) et 25 % sur la biopsie synoviale (1/4 patients). Les patients avec une PCR positive présentaient une CRP et un pourcentage de polynucléaires neutrophiles significativement plus élevés comparativement aux patients avec une PCR négative, soit 78,5 vs 45,8 mg/L avec $p = 0,04$ et 89 % vs 79 % avec $p < 0,001$ respectivement (144) (niveau de preuve 4).

L'étude descriptive rétrospective de Grillon *et al.* avait pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques, ainsi que l'évolution après traitement des patients avec arthrite de Lyme confirmée par une PCR sur le liquide synovial. Dans cette étude, tous les liquides articulaires envoyés au CNR *Borrelia* ont été analysés, quelle que soit la cause initiale ($n = 357$), et 37 liquides articulaires étaient positifs à *Bb* sl (10,4 %). Les liquides articulaires positifs à *Borrelia* ont été inclus ensuite dans l'étude. Parmi les PCR positives à *Borrelia*, 51 % (19/37 patients) étaient positives à *B. burgdorferi*

sensu stricto, 29 % (10/37 patients) à *B. afzelii* et 17 % (6/37 patients) à *B. garinii*. La sérologie *Bb* si était positive en ELISA dans 100 % des cas (33/33 patients) et WB dans 97 % des cas (32/33 patients). La CRP médiane était de 45 mg/L (P25-P75 : 3-182). Sur 18 cytologies de liquide synovial disponibles, le nombre médian des leucocytes était de 25 000 éléments (1 400-300 000)/mm³ et le taux médian de PNN de 90 % (65-99). L'étude rapporte une corrélation moyenne positive entre le taux de CRP et le nombre des leucocytes dans le liquide synovial ($r = 0,423$, $p = 0,003$) (142) (niveau de preuve 4).

3.4. Culture et histologie

La culture est le diagnostic biologique de référence, avec une spécificité de 100 %, mais sa sensibilité est médiocre, compte tenu du faible nombre de bactéries présentes aux différents sites de prélèvement (50 % dans une biopsie d'EM, 10 % dans le LCS (4/48 patients slovènes avec un diagnostic établi de neuroborréliose (221)), < 5 % dans le liquide articulaire, 10-20 % dans une biopsie d'ACA), et sa réalisation est longue et difficile. **Elle est réalisée dans le cadre de la recherche uniquement.**

L'histologie est utile au diagnostic d'ACA ou de lymphocytome borrélien, notamment pour le diagnostic différentiel, mais ne permet pas d'affirmer de manière univoque le diagnostic de BL.

3.5. Autres tests biologiques

3.5.1. La chimiokine 13 à motif C-X-C (CXCL13)

La chimiokine ligand 13 à motif C-X-C (CXCL13), produite par les cellules présentatrices d'antigènes, attire sélectivement les lymphocytes B et certaines sous-populations lymphocytaires T. Dans la NBL, CXCL13 est libérée dans le LCS par les cellules mononuclées, déclenchant un flux de cellules B dans le LCS, ce qui entraîne la pléiocytose.

Le niveau de CXCL13 est généralement élevé dans le LCS. CXCL13 est détectable de quelques jours à quelques semaines avant les anticorps dans le LCS, et son niveau diminue rapidement après une antibiothérapie, ce qui suggère un rôle possible comme marqueur thérapeutique.

Dans deux méta-analyses, incluant 961 patients atteints de NBL et 3 282 témoins, le CXCL13 du LCS a montré une spécificité de 96 % [IC 95 % : 92-98] et une sensibilité allant de 89 à 97 % (222, 223) (niveau de preuve 2).

L'étude rétrospective de Markowicz *et al.* avait pour objectif de comparer les performances de deux tests (recomBead CXCL13 et ELISA CXCL13) afin de déterminer le niveau de concentration du CXCL13 permettant de discriminer la NBL à d'autres affections neurologiques (comme la neurosyphilis, la cryptococcose, le neuro-VIH, les méningites à entérovirus, les méningites carcinomateuses et la SEP) et aussi de décrire les potentiels facteurs associés à la concentration du CXCL13 parmi les variables démographiques, cliniques et biologiques retenues pour l'étude. L'étude a été menée sur les échantillons de LCS de 100 patients répartis en 4 groupes de 25 patients : les patients avec une NBL prouvée, les patients avec une suspicion de NBL, les patients avec une autre infection (à TBEV) et les patients avec une méningite/méningo-encéphalite aseptique. Le groupe des patients avec NBL constituait les cas tandis que les 3 autres groupes constituaient les témoins. En considérant les valeurs seuils conformes aux instructions des fabricants des tests, la sensibilité et la spécificité étaient de 98 % [IC 95 % : 86-100] et 100 % [IC 95 % : 93-100] pour ELISA CXCL 13 ; et de 92 % [IC 95 % : 74-99] et 98 % [IC 95 % : 89-100] pour recomBead CXCL 13. En considérant les valeurs seuils optimales déterminées à l'aide de l'analyse de la courbe ROC, la sensibilité et la spécificité étaient de 84 % [IC 95 % : 63-95] et 98 % [IC 95 % : 89-100] pour ELISA CXCL 13 ; et de 88 % [IC 95 % : 69-97] et 94 % [IC

95 % : 83-99] pour recomBead CXCL 13. Les analyses ont également montré une association linéaire statistiquement significative entre le niveau de concentration du CXCL13 et le nombre des lymphocytes/monocytes dans le LCS (coefficient de régression = 0,55 ; $p = 0,014$), ainsi que la synthèse intrathécale à IgG (coefficient de régression = 1,34 ; $p = 0,001$) (222) (niveau de preuve 4).

Une méta-analyse portant sur 18 études (7 études transversales rétrospectives et 11 études cas-témoins), incluant 618 patients atteints de NBL (cas) et 2 326 patients atteints d'autres affections neurologiques (témoins), avait comme objectif d'évaluer l'intérêt du CXCL 13 dans le diagnostic de la NBL. La sensibilité regroupée du CXCL 13 dans le diagnostic de la NBL était de 89 % [IC 95 % : 85-93] et la spécificité regroupée était de 96 % [IC 95 % : 92-98] en considérant la valeur seuil optimale à 162 pg/mL. Pour la valeur seuil de 91 pg/mL utilisée dans les 7 études transversales, la sensibilité regroupée du CXCL était de 96 % [IC 95 % : 92-98] et la spécificité regroupée était de 94 % [IC 95 % : 86-97]. Pour la valeur seuil de 164 pg/mL utilisée dans les 11 études cas-témoins, la sensibilité regroupée du CXCL était de 85 % [IC 95 % : 78-91] et la spécificité regroupée était de 95 % [IC 95 % : 90-98] (niveau de preuve 2).

Une étude rétrospective menée sur 1 410 patients a montré une sensibilité du CXCL13 du LCS de 96,6 % [IC 95 % : 80,4-99,8] et une spécificité de 94,9 % [IC 95 % : 93,5-95,9] ; la valeur seuil optimale était de 55,5 pg/mL (224). Les valeurs seuils optimales ont été déterminées comme étant 162 pg/mL en utilisant la plateforme Luminex et > 259 pg/mL pour la méthode ELISA. La détermination du seuil est un problème majeur pour l'utilisation de CXCL13, car il n'existe pas encore de recommandation officielle. Le taux de CXCL13 dans le LCS est également élevé dans d'autres anomalies du système nerveux central, comme la neurosyphilis, le VIH, la cryptococcose, la trypanosomiase, les méningites/méningo-encéphalites virales, la sclérose en plaques et les lymphomes cérébraux. Une attention particulière doit être portée à l'interprétation des résultats dans ces situations (223) (niveau de preuve 4).

Dans une étude rétrospective monocentrique réalisée aux Pays-Bas, 2 tests de mesure des concentrations du CXCL13 dans le LCS ont été évalués sur une cohorte de patients consécutifs ayant eu une ponction lombaire. Les critères de NBL étaient ceux de l'EFNS (NBL certaine ou possible). Pour être inclus, les patients devaient avoir 2 ponctions lombaires à plus de 28 jours d'écart, ainsi qu'un prélèvement sanguin dans les 24 h maximum suivant la ponction lombaire. Sur les 1 243 ponctions lombaires réalisées entre 2013 et 2016, 150 prélèvements ont finalement pu être inclus ainsi que 6 prélèvements de patients inclus dans une étude antérieure. Il n'y avait pas de différence en termes de caractéristiques démographiques entre les 156 patients inclus et les 1 087 autres. Seuls 7 patients sur les 156 avaient les critères de NBL certaine (6 avaient une radiculite, dont un avec une PFP, et le dernier patient avait une myélite transverse). Les 7 patients ont été traités par C3G pour une durée de 14 à 28 jours selon les recommandations allemandes. Huit patients avaient une NBL possible : radiculite ($n = 1$), atteinte paire crânienne ($n = 6$), neuropathie périphérique ($n = 1$). Tous les patients ont été traités par C3G sauf un par doxycycline.

En utilisant le test CXCL13 Quantikine ELISA : le taux médian de CXCL13 était de 500 pg/mL [138-500] en cas de NBL prouvée, 30,9 pg/mL [7,81-500] en cas de NBL possible, et de 7,81 pg/mL [7,81-500] en cas d'absence de NBL. La différence était statistiquement significative entre les NBL prouvées et possibles ($p = 0,05$) et entre les NBL prouvées et l'absence de NBL ($p < 0,001$).

Pour le test recomBead CXCL13, le taux médian de CXCL13 était de 1 000 pg/mL [260-1 000], en cas de NBL prouvée, 94,9 pg/mL [9-1 000] en cas de NBL possible et de 9 pg/mL [9-982] en cas d'absence de NBL ($p < 0,001$).

Pour le test Quantikine ELISA avec une valeur seuil de 85,9 pg/mL, la sensibilité était de 100 %, la spécificité de 98,6 %, la VPP de 77,8 % et la VPN de 100 %. Pour le test recomBead avec une valeur

seuil optimale de 252 pg/mL, la sensibilité était de 100 %, la spécificité de 97,2 %, la VPP de 63,6 % et la VPN de 100 %. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les performances diagnostiques des deux tests.

Malgré le faible nombre de patients avec NBL inclus dans l'étude, le dosage de CXCL13 dans le LCS semble être un marqueur intéressant pour le diagnostic de NBL. La valeur seuil du CXCL13 varie en fonction des tests utilisés (225) (niveau de preuve 4).

Synthèse des données de la littérature

Il existe une corrélation entre la pléiocytose et le taux de CXCL13.

Afin de positionner ce test, des études complémentaires sont en cours pour :

- déterminer la valeur seuil optimale selon le test utilisé ;
- déterminer la place de son utilisation dans les NBL tardives et dans les cas de réinfections (peu de données à ce jour).

Le CXCL13 semble être un bon complément dans le diagnostic des NBL, avec une sensibilité élevée et une spécificité moyenne dans la NBL aiguë non traitée, mais très dépendante du seuil utilisé et encore non standardisé. La valeur prédictive négative du CXCL-13 semble être de 100 % quelle que soit la technique utilisée.

Le test du CXCL-13 peut être utilisé en seconde intention en cas de doute diagnostique d'une neuroborréliose précoce (< 6 semaines) :

- lorsqu'il existe une pléiocytose sans synthèse intrathécale ;
- lorsqu'il existe une synthèse intrathécale sans pléiocytose.

Il doit aussi être évalué dans les cas des NBL tardives et des réinfections.

3.5.2. Autres tests diagnostiques de la BL

Une revue systématique de la littérature publiée en 2020 (226) (niveau de preuve 2) avait pour objectif d'analyser les données disponibles sur les tests alternatifs pour diagnostiquer et suivre la BL. Les études publiées entre 1983 à 2018, menées chez des adultes, dans des schémas contrôlés ou non, et dans lesquelles les cas de BL étaient définis selon les définitions de l'ESGBOR ou fortement suspectés cliniquement ont été étudiées. Au total, 40 études ont été incluses.

Les résultats de cette revue systématique sont les suivants :

- les tests déjà disponibles pour lesquels une utilité clinique dans le diagnostic de BL a été prouvée : le CXCL13 dans la neuroborréliose, mais nécessité d'une standardisation du seuil de positivité ;
- les tests d'intérêt potentiel qui nécessitent encore des études complémentaires et ne peuvent être utilisés en pratique courante : le CCL19, l'OspA et l'IFN alpha ;
- les tests pour lesquels il a été impossible de conclure en raison de résultats controversés et/ou de la mauvaise qualité méthodologique des études : les tests de transformation lymphocytaire, l'IFN gamma, et l'ELISPOT ;
- les tests présentant une faible sensibilité et/ou spécificité qui ne doivent pas être utilisés dans le diagnostic de BL : les tests de transformation lymphocytaire, l'IFN gamma et l'ELISPOT, les cellules NK CD57, les tests de diagnostic rapide, et la microscopie à fond noir. À noter, l'analyse du frottis sanguin par microscopie à contraste de phase a été évaluée et a démontré l'absence d'intérêt diagnostique dans la BL et le taux élevé de faux positifs (227) ;

- les tests qui ne doivent être utilisés uniquement qu'à des fins de recherche : le xénodiagnostic (226) ;
- tests non encore évalués ne pouvant pas être utilisés actuellement : les phages.

Aase *et al.* ont évalué l'apport de l'analyse du frottis sanguin par microscopie modifiée dans le diagnostic de BL et de la babésiose en Norvège. Les patients inclus dans l'étude avaient déjà été testés positifs pour *Borrelia* et/ou *Babesia* par la méthode de microscopie modifiée (227). Un groupe témoin composé de patients en bonne santé sans souvenir d'une notion de piqûre de tique par le passé a aussi été testé. Les échantillons sanguins des 2 groupes de l'étude ont été analysés à l'aveugle dans 2 laboratoires par microscopie, soit par la méthode de microscopie modifiée (recherche de *Borrelia* et *Babesia* soit par la méthode conventionnelle (recherche de *Babesia* par coloration) ; les analyses par PCR ont été réalisées dans 5 autres laboratoires indépendants. Au total, les échantillons des 62 patients (21 dans le groupe des patients précédemment positifs et 41 dans le groupe des patients témoins) ont été analysés par la méthode de microscopie modifiée. Dans le groupe des patients précédemment positifs, les éléments microscopiques interprétés comme étant des *Borrelia* étaient observés sur 11 échantillons (52 %) et comme étant des *Babesia* sur 12 échantillons (57 %). Sur 7 échantillons (33 %), aucun élément n'a été observé ; des éléments semblables à d'autres bactéries ont été observés sur 5 échantillons. Dans le groupe témoins, les éléments considérés comme étant des *Borrelia* ont été observés sur 25 échantillons (61 %) et comme étant des *Babesia* sur 35 échantillons (85 %) ; 24 échantillons (59 %) ont été interprétés comme étant doublement positifs pour *Borrelia* et pour *Babesia*. Les éléments semblables à d'autres bactéries étaient observés sur 6 échantillons (15 %).

Conclusion : l'analyse du frottis sanguin par microscopie modifiée évaluée dans cette étude n'a pas montré de supériorité statistiquement significative en termes de sensibilité par rapport aux tests diagnostiques préexistants. Il est important de noter que cette méthode a également une très mauvaise spécificité. Les auteurs ne recommandent pas son utilisation dans le diagnostic de la BL (227) (niveau de preuve 4).

Dans une étude ancillaire néerlandaise, réalisée chez des patients ayant une NBL certaine ou possible selon l'EFNS, active (non encore traitée) ou non (déjà traitée), comparativement à des patients sains contrôles avec ou sans antécédent de traitement, le test LymeSpot ainsi qu'un ELISpot « maison » déjà validé ont été analysés. Les résultats montrent une sensibilité allant de 44,4 à 66,7 %, une spécificité allant de 42,0 à 72,5 %, une VPP allant de 21,8 à 33,3 % et une VPN allant de 80,5 à 87 % (228) (niveau de preuve 4). Cette étude ancillaire n'avait pas été prévue initialement pour réaliser ces tests. L'interprétation de ces résultats est donc limitée.

En revanche, l'étude Victory (étude prospective cas-témoins de Baarsma *et al.* (229, 230)) (niveau de preuve 3) réalisée aux Pays-Bas a évalué la sensibilité et la spécificité de 3 tests cellulaires pour le diagnostic de la BL : le test de transformation lymphocytaire LTT-MELISA, le *Spirofind Revised* et l'iSpot Lyme. Cette étude a été réalisée en collaboration avec les associations néerlandaises de patients, dans un contexte où de nombreux patients arrivaient en consultation avec des tests non recommandés, très coûteux pour eux, avec l'*a priori* que ces tests seraient de meilleure sensibilité au stade précoce ou qu'ils permettraient de différencier les infections actives des infections guéries. Cependant, comme rappelé ci-dessus, les tests cellulaires présentent des résultats discordants dans les études, ce qui ne permet pas de recommander leur utilisation rationnelle en routine. Ainsi, un panel de tests biologiques non recommandés mais fréquemment réalisés par certains laboratoires ont été choisis avec les représentants de patients pour être comparés aux sérologies de référence (C6 ELISA et STTT).

Les patients majeurs atteints de BL confirmée par un médecin selon les critères de l'IDSA et de l'ESGBOR, et ayant reçu moins de 7 jours d'antibiothérapie ont été inclus dans l'étude comme cas. Les témoins étaient les personnes majeures issues de la population générale sans symptômes évocateurs de BL (témoins sains) et sans immunodépression. Un autre groupe de témoins, dont les conditions cliniques pouvaient entraîner de possibles réactions croisées avec un test diagnostique de la BL (maladie auto-immune), a été constitué.

Ces 3 tests cellulaires (*Spirofind Revised*, iSpot Lyme et LTT-MELISA) ont été comparés au test standard (sérologie en deux temps, STTT). Les données cliniques ont été recueillies lors du suivi médical à J0 et à S12, et les données biologiques (prise de sang) à J0, S6 et S12.

540 participants ont été inclus dans l'étude dont 271 cas (245 EM, 11 ACA, 10 arthrites, 4 NBL et 1 atteinte cardiaque) et 269 témoins (228 témoins sains et 41 patients avec de potentielles réactions croisées). Parmi les patients avec une BL, le délai médian entre la survenue des symptômes et la prise de sang était de 10 jours.

Les résultats concernent donc principalement la phase très précoce de la BL. Les tests recommandés avaient de faibles sensibilités, de 28,1 % (STTT C6/blot) à 50 % (ELISA C6), et de bonnes spécificités, de 94,7 % et 93 % respectivement.

Les tests cellulaires avaient de faibles spécificités : Spirofind (140/171 (81,9 % [IC 95 % : 76,1-87,2])), iSpot Lyme (32/103 (31,1 % [IC 95 % : 21,5-40,3])) et LTT-MELISA (100/190 (52,6 % [IC 95 % : 44,9-60,3])) ; et de faibles sensibilités : Spirofind (88/204 (43,1 % [IC 95 % : 36,4-50,4])), iSpot Lyme (51/94 (54,3 % [IC 95 % : 44,5-63,7])) et LTT-MELISA (66/218 (30,3 % [IC 95 % : 23,8-36,7])). Leurs performances à S6 et S12 n'étaient pas améliorées contrairement aux tests standards.

Les résultats de cette étude témoignent d'une faible performance des tests cellulaires dans le diagnostic de la BL comparativement à celle du test sérologique standard. La faible spécificité de ces tests est particulièrement problématique car ils entraînent de nombreux faux positifs et donc de nombreuses erreurs diagnostiques avec des conséquences réelles pour les patients (augmentation du délai diagnostique et de prise en charge pour la pathologie réellement présentée, risque d'effet secondaire, exposition à des antibiothérapies inutiles). Une autre étude est en cours pour répondre à la même question dans le contexte des formes tardives et des formes persistantes.

Des tests diagnostiques utilisant des phages sont proposés par certains laboratoires mais n'ont pas fait l'objet d'évaluation reproductible. Shan *et al.* 2021 (231) proposent d'utiliser comme matériel génétique cible des gènes de prophages de *Borrelia*. Les prophages cp32 sont en effet présents dans le genre *Borrelia*.

La PCR cible la région la plus conservée de terL présente en mult copie sur le plasmide cp32. Cette PCR permet la détection de toutes les espèces de *Bb* sl à l'exception de *B. spielmanii*, y compris dans le sang, en raison de sa sensibilité analytique en situation expérimentale. La validation clinique de ce test diagnostique n'a pas encore été réalisée à ce jour. Si cette approche est prometteuse, elle devra être évaluée sur une population clairement définie de patients atteints de BL et de patients sains. Il faudra également confirmer qu'elle est applicable à l'ensemble des souches européennes et américaines (232).

Ces tests prophages diagnostiques sont en cours d'évaluation en centre national de référence allemand.

Tout nouveau test doit être évalué et validé avec publication des résultats de sensibilité et de spécificité, de VPP et VPN, avant sa mise sur le marché. En cas de performances insuffisantes, ces tests ne doivent pas être utilisés en pratique courante, au risque d'exposer les patients à un retard diagnostique et thérapeutique délétère.

Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées

Type d'étude	Référence	PCR/culture sur biopsie cutanée ou sang	PCR sur urines dans EM	Sérologie
Études prospectives	Goodman <i>et al.</i> 1995 (233) (niveau de preuve 4)	76 patients avec EM : 4 positifs en culture sang (5 %), 14 positifs en PCR sur sang (18 %)	-	-
	Kuiper <i>et al.</i> 1994 Pays-Bas (99) (niveau de preuve 4)	62 biopsies d'EM : culture positive à 84 %	-	-
	Picken <i>et al.</i> 1997 (234) (niveau de preuve 4)	Étude sur deux ans sur 758 EM : 24 à 38 % de cultures positives, et 25 % en PCR	-	-
	Hofhuis <i>et al.</i> 2013 Pays-Bas (80) (niveau de preuve 3)	-	-	256 EM avec suivi sérologique : 63 % négatifs
Études rétrospectives	Berger <i>et al.</i> 1992 (235) (niveau de preuve 4)	Biopsie chez 13 patients sous doxycycline : 0 culture positive au site de l'EM	-	-
	Berger <i>et al.</i> 1992 (236) (niveau de preuve 4)	Culture positive sur biopsie chez 18/21 (86 %) patients avec EM non traités	-	-
	Schutzer <i>et al.</i> 2013 (105) (niveau de preuve 4)	PCR positive dans 10/14 d'EM atypique, sans aspect annulaire	-	-
	Ruzic-Sabljić <i>et al.</i> 2013 (237) (niveau de preuve 4)	235 biopsies cutanées : 43 % avec <i>Modified Kelly–Pettenkofer</i> (MKP) et 25 % avec <i>Barbour–Stoenner–Kelly-H</i> (BSKH)	-	-
	Strle <i>et al.</i> 1995 (100) (niveau de preuve 4)	Biopsie cutanée au site d'une lésion antérieure d'EM chez 48 patients (39 symptomatiques et 9 asymptomatiques) : culture positive chez 3 patients symptomatiques	-	-
	Mercier <i>et al.</i> 1997 (238) (niveau de preuve 4)	-	PCR sur urines positives pour 12 patients avec EM. Pas de contrôle	-
	Aberer <i>et al.</i> 2007 (239) (niveau de preuve 4)	-	PCR sur urines chez 70 patients avec EM (79 % positives) et 20 avec ACA (63 % positives). Pas de contrôle	-
	Robertson <i>et al.</i> 1999 May (240) (niveau de preuve 4)	9 biopsies cutanées : 5 positives en culture (56 %)	-	-
	Nowakowski <i>et al.</i> 2001 (241) (niveau de preuve 4)	47 patients : PCR sur biopsie cutanée positive à 80 %, culture peau à 51 %, et hémocultures à 44 % (étude comparative)	-	28/47 (60 %) à distance, 19/47 (40 %) en phase aiguë

Rijpkema <i>et al.</i> 1996 (242) (niveau de preuve 4)	Sur 20 EM : 15 biopsies cutanées positives en PCR	-	-
Schwartz <i>et al.</i> 1992 (243) (niveau de preuve 4)	44 patients avec EM (dont 9 sous ATB) : 37 % positifs en culture, 59 % en PCR	-	-
Lebech <i>et al.</i> 2000 (218) (niveau de preuve 4)	71 % des biopsies cutanées positives sur EM en PCR, et 29 % en culture	13 % PCR sur urines positives dans EM	41 % positifs en sérologie
Liveris <i>et al.</i> 2012 (244) (niveau de preuve 4)	66 patients avec EM, biopsies cutanées : 44,6 % positifs en PCR et 61,8 % positifs en culture	-	-
O'Rourke <i>et al.</i> 2013 (245) (niveau de preuve 4)	Sur 121 EM : 77,7 % PCR positives, 55 % de cultures positives	-	-
Breitschneider <i>et al.</i> 1998 (246) (niveau de preuve 4)	31 patients EM, pas de contrôle : PCR positive sur biopsie à 88 %	27 % de PCR positives	Positives dans 74 % des EM
Moter <i>et al.</i> 1994 (247) (niveau de preuve 4)	22 échantillons de biopsies sur EM ou ACA : 80 % PCR positive sur EM et 92 % PCR positive sur ACA	-	Positives dans 50 % des EM et 33 % des ACA
Cerar <i>et al.</i> 2008 (221) (niveau de preuve 4)	Sur 150 EM : culture positive à 49 %, PCR nichées à 71 % et PCR autre à 24 %	-	-
Jahfari <i>et al.</i> 2016 (248) (niveau de preuve 4)	Deux PCR positives dans le sang chez 626 personnes piquées par une tique ou avec EM	-	-
Moniuszko <i>et al.</i> 2015 (249) (niveau de preuve 4)	93 patients avec EM, biopsie cutanée et sang : 48 % de PCR positives sur biopsie cutanée, 2 % dans le sang (70 % des patients avec une PCR positive avaient été piqués 14 jours avant)	-	35 % positifs en IgM, 30 % positifs en IgG
Eshoo <i>et al.</i> 2012 (250) (niveau de preuve 4)	21 patients avec EM : 62 % PCR positive sur sang avec technique de pré-amplification	-	-
Liveris <i>et al.</i> 2012 (244) (niveau de preuve 4)	64 patients avec EM : 45 % avaient une PCR positive par Nested ou qPCR dans le sang	-	-
Stupica <i>et al.</i> 2015 (251) (niveau de preuve 4)	121 biopsies cutanées sur EM : 77,7 % PCR positives, 55 % cultures positives	-	-
Strle <i>et al.</i> 1996 (101) (niveau de preuve 4)	-	-	< 50 % de sérologie positive
Lipsker <i>et al.</i> 2002 (113) (niveau de preuve 4)	-	-	35 % de sérologie positive
Smith <i>et al.</i> 2002 États-Unis (115) (niveau de preuve 4)	-	-	En phase aiguë 27 % IgM, 4 % IgG. 65 % de positifs en sérologie 2 à 4 semaines après début de l'EM
Branda <i>et al.</i> 2011 États-Unis (252)	-	-	63 EM : 37 % de positifs en phase aiguë, 89 % de positifs 4 semaines après

	(niveau de preuve 4)			
	Wormser <i>et al.</i> 2013 États-Unis, C6 ELISA (253) (niveau de preuve 4)	-	-	64 % de positifs en C6 ELISA sur 298 EM, 73 % en phase de convalescence
	Molins <i>et al.</i> 2014 (254) (niveau de preuve 4)	-	-	40 % de positives en phase aiguë, 60 % en post-EM
	Wormser <i>et al.</i> 2013 États-Unis (255) (niveau de preuve 4)	-	-	38 % en phase aiguë, 27 % en post-EM

EM = érythème migrant ; PCR = *Polymerase Chain Reaction*

3.6. Imagerie

Il n'y a pas d'examen d'imagerie ayant permis d'identifier des lésions spécifiques de BL. Une imagerie pouvant être strictement normale en cas de BL, elle n'est pas utile au diagnostic de BL et ne doit pas faire éliminer le diagnostic.

Une imagerie peut être réalisée dans le but de rechercher un diagnostic différentiel et doit être systématique en cas de signes d'encéphalite.

Une étude danoise prospective observationnelle a évalué les caractéristiques des patients avec NBL ayant eu une TDMc et/ou une IRM cérébrale et/ou médullaire ainsi que les résultats de ces examens entre 2015 et 2019. Au total, 368 patients ont été inclus, 272 NBL certaines et 96 NBL possibles, 198 patients avec imagerie cérébrale/médullaire et 170 sans imagerie cérébrale. Finalement, 280 imageries chez 198 patients ont été analysées :

- 98 scanners cérébraux : 65 normaux (66 %), 1 vascularite (1 %), 32 anomalies autres que NBL (33 %) ;
- 131 IRM cérébrales : 66 normales (50 %), 19 compatibles avec une NBL (14 %) (6 avec une atteinte méningée, 8 avec une atteinte leptoméningée, 2 avec une myélite, 1 névrite, 2 avec une encéphalite), 46 anomalies autres que NBL (36 %) ;
- 51 IRM médullaires : 15 normales (29 %), 6 atteintes compatibles avec une NBL (12 %) (2 névrites, 2 atteintes méningées, 1 lésion démyélinisante, 1 myélite), 30 anomalies autres (59 %).

Au total, 23 patients ont eu une IRM montrant des anomalies compatibles avec une NBL. Les patients ayant des symptômes de plus de 44 jours ou des signes cliniques d'encéphalite avaient plus souvent des anomalies à l'IRM (OR 3,6 [IC 95 % : 1,2-10,7] ; $p = 0,002$ et OR 10,6 [IC 95 % : 2,0-57,3] ; $p = 0,006$ respectivement). Il n'y avait pas d'association entre anomalie à l'IRM et pléiocytose dans le LCS (OR 0,99 [IC 95 % : 0,98-1,02] ; $p = 0,95$) (256) (niveau de preuve 3).

Avis et recommandations du groupe de travail partie « Stratégies diagnostiques »

Le diagnostic de l'EM est uniquement clinique (grade A).

Le diagnostic d'une BL au stade disséminé repose sur un trépied diagnostique : une exposition aux tiques, des signes cliniques évocateurs et une sérologie de Lyme positive (grade A).

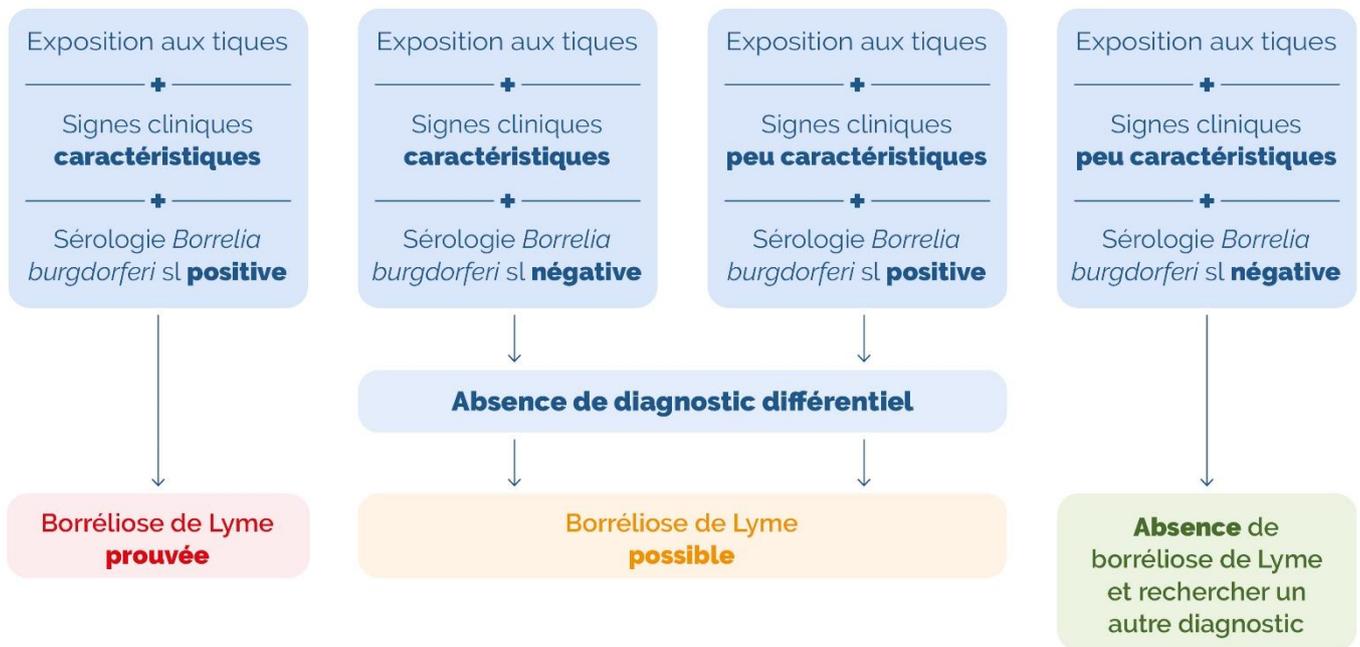


Figure 13. Algorithme de réflexion diagnostique à partir du trépied diagnostique de la borréliose de Lyme disséminée, chez un patient n'ayant jamais reçu d'antibiothérapie anti-*Borrelia*

NB 1 : une sérologie *Borrelia* est dite positive en cas d'IgG positives en ELISA confirmées par *Western-Blot*, les IgG apparaissant en 6 semaines environ après la piqûre de tique.

NB 2 : pour les borrélioses disséminées, des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic (analyse du LCS avec cytologie et sérologie pour les neuroborrélioses, ou analyse du liquide articulaire avec cytologie et PCR pour les arthrites de Lyme, etc.).

Tests diagnostiques disponibles pour la borréliose de Lyme

Sérologie *Bb* sl

- La sérologie de Lyme en deux temps est le test biologique de référence pour le diagnostic des formes disséminées de la BL (grade A). Elle consiste, dans un premier temps, en une technique immuno-enzymatique (ELISA) ou apparentée (CMIA, ELFA) puis, en cas de positivité, dans le second temps, en une confirmation par une technique d'immuno-empreinte (WB), dont la spécificité est meilleure (grade A).
- Elle est prescrite uniquement dans le cadre de signes cliniques évocateurs de BL disséminée. Elle n'est pas recommandée au stade d'EM en raison de sa faible sensibilité à ce stade précoce localisé (grade A).

- Une sérologie de Lyme négative au stade d'EM, si elle était réalisée, ne doit pas remettre en cause le diagnostic de BL (grade A).
- Une sérologie de Lyme négative en IgG en présence de signes cliniques évocateurs évoluant depuis moins de 6 semaines ne doit pas remettre en cause le diagnostic de BL possible (grade A). D'autres tests diagnostiques peuvent alors être réalisés pour préciser le diagnostic tels que décrits ci-dessous (grade B). La sérologie doit être répétée à partir de 3 semaines après la recherche d'une séroconversion (grade B). Néanmoins, de rares cas de séronégativité avec BL active ont été rapportés chez des patients sous traitement anti-CD20 (257-260).
- Les IgM isolément positives sont à interpréter avec prudence, notamment dans les BL disséminées, car le risque de réaction croisée avec d'autres pathologies infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires est important (grade B). Des IgM isolées au-delà de 6 semaines après le début des signes cliniques sont à considérer comme des faux positifs (grade B). Il est donc recommandé de ne pas tenir compte des résultats des IgM au-delà de 6 semaines d'évolution des signes cliniques (grade AE). Pour rappel, parmi les faux positifs possibles de la sérologie de Lyme en IgM, on note les réactions croisées avec les sérologies VIH, syphilis, leptospirose, EBV, CMV, toxoplasmose, parvovirus B19, facteurs rhumatoïdes, et anticorps antinucléaires par exemple.
- Une sérologie positive en IgG sans signe clinique évocateur de BL est une cicatrice sérologique et n'est pas en rapport avec une BL active (grade A).
- Les données actuelles sur les tests C6-EIA et les méthodes microfluidiques sont insuffisantes pour recommander leur utilisation en pratique courante (grade AE).

Autres tests

Synthèse intrathécale d'IgG anti-*Bb* sl

En cas de suspicion clinique de NBL avec indication à une analyse du LCS, une sérologie sanguine ainsi qu'une analyse du LCS doivent être réalisées de manière concomitante (grade A). L'analyse du LCS doit comporter une analyse cytologique, biochimique (protéïnorachie, IgG totales et albumine) et la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiques anti-*Borrelia* (grade A). Par conséquent, il est fondamental de prévoir au moment du prélèvement le volume nécessaire de LCS afin de pouvoir pratiquer l'ensemble de ces explorations (au moins 4 tubes de 10 à 20 gouttes de LCS) (grade AE).

La synthèse intrathécale est déterminée par dosage quantitatif comparatif du taux d'anticorps spécifiques anti-*Bb* sl dans le LCS par rapport au même taux d'anticorps dans le sérum. Les méthodes pour déterminer la synthèse intrathécale doivent prendre en compte l'analyse de la perméabilité de la barrière hémato-méningée en réalisant un dosage d'IgG totales et de l'albumine dans le sang et dans le LCS (grade B).

Les modalités de détermination de cet index doivent être clairement explicitées dans la notice par les fabricants (grade A).

Il existe une nécessité d'évaluer les réactifs commerciaux utilisés pour la synthèse intrathécale (grade AE).

Une NBL certaine est définie chez un patient présentant des signes neurologiques évocateurs, par la présence d'une pléiocytose à prédominance de lymphocytes associée à la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti-*Bb* sl (grade A). La synthèse intrathécale

d'anticorps est positive après 6 à 8 semaines pour 99 % des patients (261). La sensibilité diagnostique avant traitement de la synthèse intrathécale *Bb* sl est de 74 % lorsque la durée des symptômes était < 6 semaines et de 100 % au-delà de 6 semaines.

Une synthèse intrathécale sans pléiocytose doit faire poser la question d'un autre diagnostic (grade B). En effet, la synthèse intrathécale peut rester positive des années après la guérison d'une NBL.

Par ailleurs, une présence isolée d'Ac anti-*Bb* sl IgG dans le LCS (et absence dans le sang) peut correspondre à une neuroborréliose très précoce (< 2 semaines après la piqûre de tique) ou à un faux positif dans le cadre d'une autre pathologie neurologique (grade B).

Toute situation de résultats atypiques ou discordants des tests réalisés dans le sang et le LCS doit faire l'objet d'une discussion entre clinicien et microbiologiste (grade AE).

Tests PCR

- La PCR *Bb* sl a des sensibilités et des spécificités variables selon les sites anatomiques. C'est un test de seconde intention pour confirmer une BL en cas de doute diagnostique (grade B).
- La PCR *Borrelia* peut être effectuée sur biopsie cutanée en cas d'ACA ou de lymphocytome borrélien et dans le liquide articulaire/biopsie synoviale en cas d'atteinte articulaire (grade B) pour aider au diagnostic, en complément de la sérologie en général positive à ces stades (grade AE).
- La PCR *Borrelia* n'est pas recommandée dans le sang ni dans les urines pour diagnostiquer une BL car sa sensibilité est quasi nulle (grade A).

Des études doivent être encouragées pour préciser les sensibilités et spécificités des PCR utilisées à des fins de diagnostic clinique (grade AE).

Il y a une variabilité des protocoles de PCR utilisées sur le marché, affectant la sensibilité de ces PCR avec une possibilité de réactions croisées. Une des principales limites de certains tests PCR est de détecter *Borrelia* des fièvres récurrentes et *Bb* sl sans les différencier. Ces deux PCR doivent être distinctes (grade B). Les tests PCR positifs peuvent éventuellement être adressés au CNR *Borrelia* pour confirmation avec utilisation d'une deuxième cible et détermination précise de l'espèce causale de *Borrelia* (grade AE).

Culture et histologie

La culture est réalisée dans le cadre de la recherche uniquement (grade A).

L'histologie est utile au diagnostic d'ACA ou de lymphocytome borrélien, notamment pour le diagnostic différentiel, mais ne permet pas d'affirmer de manière univoque le diagnostic de BL (grade AE).

CXCL13

Le dosage de CXCL13 dans le LCS semble être un bon complément dans le diagnostic des NBL, avec une sensibilité élevée et une spécificité satisfaisante dans la NBL aiguë non traitée, mais très dépendante du seuil utilisé et encore non standardisé (grade AE). La valeur prédictive négative du dosage de CXCL-13 dans le LCS semble être de 100 %, quelle que soit la technique utilisée, pour les patients présentant une méningite lymphocytaire.

Le dosage de CXCL-13 dans le LCS peut être utilisé en seconde intention en cas de doute diagnostique d'une neuroborréliose précoce (< 6 semaines) et absence d'une antibiothérapie préalable (grade C) :

- lorsqu'il existe une pléiocytose sans synthèse intrathécale ;
- lorsqu'il existe une synthèse intrathécale sans pléiocytose.

Il doit être évalué dans les NBL tardives et les réinfections (grade AE).

Cet examen n'est actuellement pas inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale et n'est donc pas pris en charge pour les patients. En cas d'indication, le prélèvement pourra être envoyé au CNR *Borrelia*.

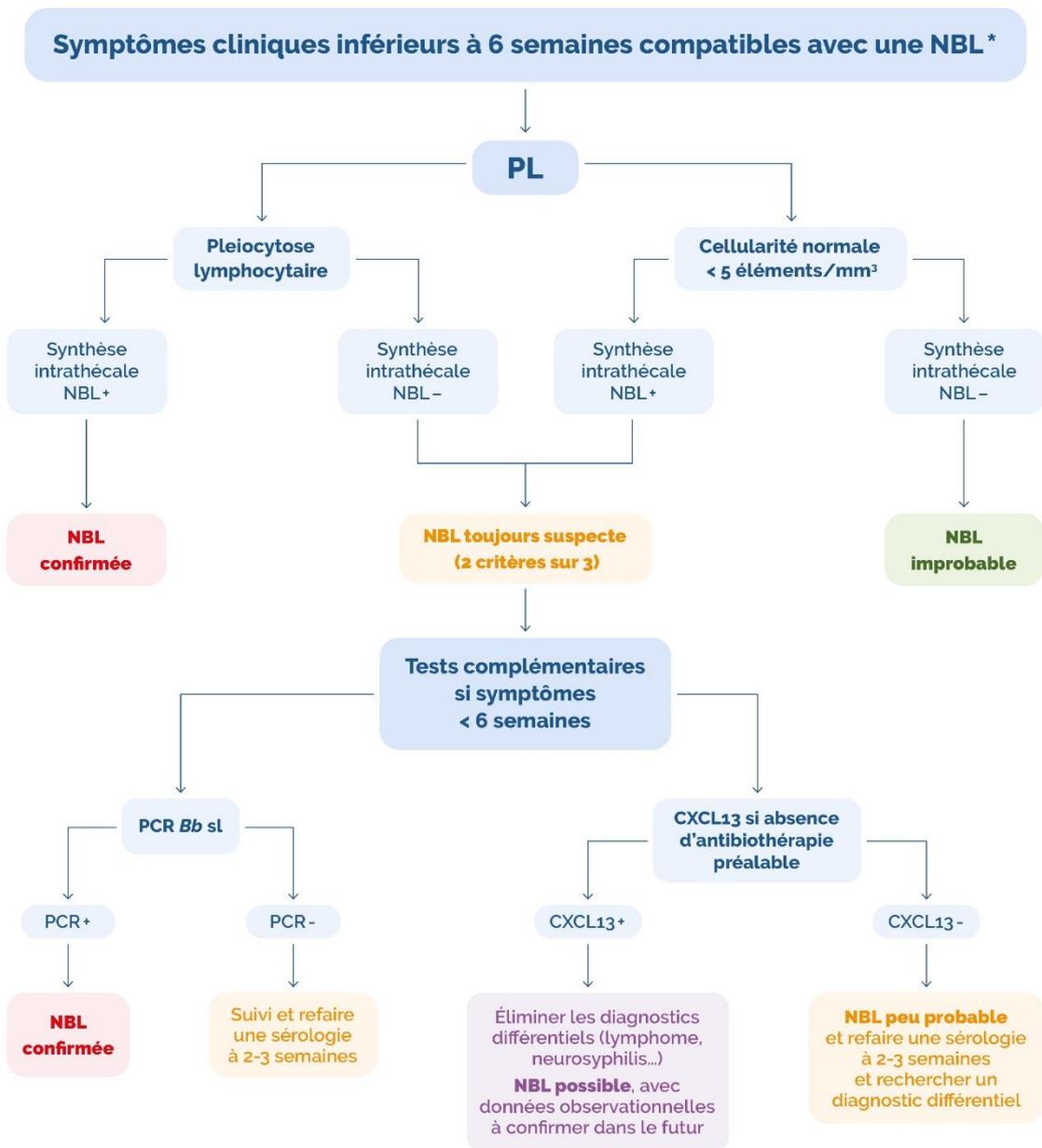
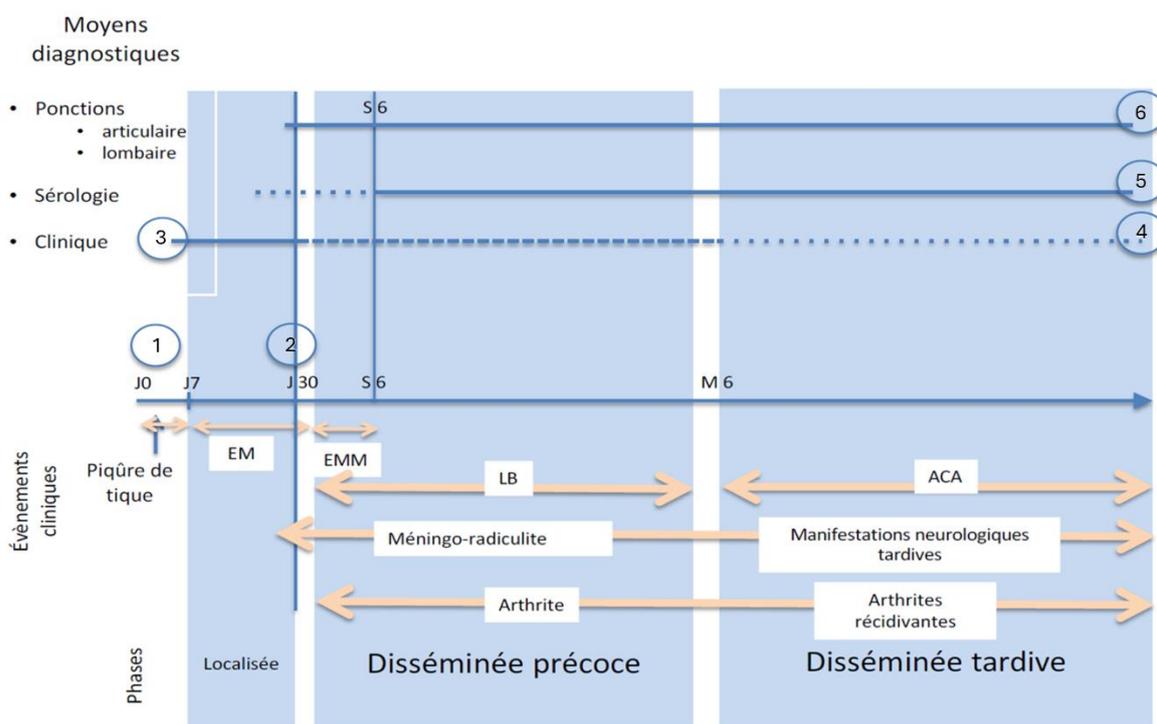


Figure 14. Algorithme décisionnel proposé par le GT concernant les tests diagnostiques utilisés dans le cas d'une NBL très précoce (< 6 semaines)

Aucun autre test que la sérologie, la synthèse intrathécale, la PCR et le CXCL13 n'est actuellement réalisable en pratique courante (grade A).

À ce jour, en dehors de la culture et de la PCR, qui ont toutes deux leurs limites, il n'y a pas de test diagnostique direct d'infection active à *Bb* sl. De nombreuses recherches sont en cours et devraient être encouragées pour progresser dans ce domaine (grade AE).

Tout nouveau test doit être évalué et validé avec publication des résultats de sensibilité et de spécificité, de VPP et VPN avant la mise sur le marché (grade A). En cas de performances insuffisantes, ces tests ne doivent pas être utilisés en pratique courante (grade A), au risque d'exposer les patients à un retard diagnostique et thérapeutique délétère (grade AE).



- 1 La piqûre de tique dure 4 à 7 jours selon le stade de la tique
- 2 L'érythème migrant peut encore être présent au début de la méningoradiculite
- 3 Le diagnostic repose uniquement sur la clinique en phase précoce
- 4 Les signes cliniques sont moins spécifiques lors des phases disséminées et surtout tardives
- 5 La sérologie peut être négative dans les phases précoces, mais sa sensibilité devient satisfaisante à partir de la 6^{ème} semaine
Pour les phases tardives elle a un excellent pouvoir prédictif négatif
- 6 L'identification de *Borrelia* dans le liquide articulaire voire le LCS et la présence d'une réaction méningée associée à une synthèse intrathécale d'Ac spécifiques affirme le diagnostic
- 7 Dans 50 à 75% des cas les formes disséminées ne sont pas précédées d'un EM et la piqûre de tique peut être oubliée ou être passée inaperçue

Figure 15. Indications pour les tests diagnostiques d'après Figoni *et al.*, 2019 (25)

Source : Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, *et al.* Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises (Argumentaire I) : prévention, épidémiologie, circonstances du diagnostic. « Figure 4. Histoire de la maladie et tests diagnostiques » *Med Mal Infect* 2019;49(5):318-34.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381>

Imagerie

Aucun examen d'imagerie n'est recommandé pour affirmer le diagnostic d'une BL (grade AE).

La normalité d'un examen d'imagerie ne doit pas remettre en cause le diagnostic de BL (grade AE).

L'imagerie peut être utilisée dans la recherche d'un diagnostic différentiel (grade AE). Par exemple, une IRM cérébrale pourrait être demandée pour rechercher un diagnostic différentiel de NBL.

Stratégies diagnostiques pour chaque manifestation clinique de borréliose de Lyme

- La sérologie de Lyme n'est pas recommandée devant un érythème migrant (grade A).
- Devant une suspicion de phase disséminée de BL, sauf érythème migrant multiple, il est recommandé de réaliser une sérologie par ELISA dans un premier temps (grade A).
- En cas d'ELISA positif ou équivoque, il est recommandé de réaliser une sérologie par *Western-Blot* ou équivalent (grade A).
- En cas de négativité et de forte suspicion d'une forme disséminée précoce (durée des symptômes < 6 semaines), le test sera répété 3 semaines plus tard (grade B).
- En cas de négativité confirmée de la sérologie, le diagnostic de BL disséminée est très peu probable et des diagnostics différentiels doivent être recherchés d'emblée (grade B).
- Suivi sérologique :

Après traitement d'une BL, aucun suivi sérologique n'est recommandé (grade A). Le succès thérapeutique est évalué sur la clinique (grade A). Chez les patients traités, des titres élevés d'anticorps peuvent être observés plusieurs années après la guérison. Ils ne doivent pas conduire à une reprise du traitement (grade A). Il n'existe pas actuellement en pratique courante de tests sérologiques ou non sérologiques permettant de faire la différence entre une cicatrice sérologique et une infection active (grade A).

En cas de difficulté d'interprétation de la sérologie de Lyme dans le cadre d'une suspicion de réinfection, un avis spécialisé en CR MVT ou CNR *Borrelia* est recommandé (grade AE).

Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à *Bb* si (grade B).

Tableau 12. Indication des tests diagnostiques selon les manifestations cliniques de BL suspectées

Suspicion clinique	Sérologie sanguine ELISA +/- WB	Ac anti-Bb si dans le LCS	Cytologie	PCR*	CXCL-13*	Anatomopathologie	Imagerie à discuter pour éliminer un diagnostic différentiel
Piqûre de tique	-	-	-	-	-	-	-
Érythème migrant	- (grade A)	-	-	+ sur biopsie cutanée, si doute diagnostique (grade AE)	-	+ sur biopsie cutanée, si doute diagnostique (grade AE)	-
Neuroborréliose < 6 sem	+ (grade A)	+ (grade A)	+ dans le LCS (grade A)	+ (grade AE)	+ (grade AE)	-	IRM cérébrale/médullaire
Neuroborréliose > 6 sem	+ (grade A)	+ (grade A)	+ dans le LCS (grade A)	-	-	-	IRM cérébrale/médullaire
Lymphocytome borrélien	+ (grade A)	-	-	+ sur biopsie cutanée (grade B)	-	+ sur biopsie cutanée (grade AE)	-
Arthrite de Lyme	+ (grade A)	-**	+ sur liquide articulaire (grade B)	+ sur liquide articulaire (grade B) (+/- biopsie synoviale)	-	+ sur biopsie synoviale (grade AE)	+
Atteintes oculaires	+ (grade A)	+ (grade AE)	-	+ dans l'humeur aqueuse (grade AE)	-	-	+
Atteintes cardiaques	+ (grade A)	-	-	-	-	-	+
Acrodermatite chronique atrophiante	+ (grade A)	-	-	+ sur biopsie cutanée (grade B)	-	+ sur biopsie cutanée (grade AE)	-

Légendes : + = test indiqué ; - = test non recommandé ; * En seconde intention ; ** Pas de sérologie recommandée dans le liquide articulaire

Érythème migrant

La sérologie de Lyme n'est pas recommandée en présence d'un érythème migrant (grade A).

Lymphocytome borrélien

En cas de suspicion de lymphocytome borrélien, il est recommandé de réaliser une sérologie par ELISA (grade A).

Si la sérologie de Lyme est négative, un avis dermatologique est recommandé, qui conduira généralement à la réalisation d'une biopsie cutanée pour analyse histologique et un test PCR *Bb* sl (grade AE).

En cas de doute diagnostique dans un contexte de sérologie de Lyme positive, un avis dermatologique est recommandé (grade AE).

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

Acrodermatite chronique atrophiante

En cas de suspicion d'acrodermatite chronique atrophiante, il est recommandé de réaliser une sérologie de Lyme (grade A).

L'absence d'IgG anti-*Bb* sl n'est pas en faveur d'une BL et doit faire évoquer un diagnostic différentiel (grade A). Si la sérologie de Lyme est négative ou en cas de doute diagnostique, un avis dermatologique est recommandé (grade AE).

En cas de biopsie cutanée, l'histologie pourra être non spécifique ou montrer des anomalies du collagène, des télangiectasies ou encore un infiltrat interstitiel avec plasmocytes. La biopsie cutanée sera complétée par une PCR *Bb* sl (grade B).

Neuroborréliose

Une sérologie sanguine de Lyme est recommandée en cas de suspicion d'atteinte neurologique de BL précoce ou tardive (grade A).

Les éléments évocateurs d'une NBL sont un antécédent de piqûre de tique ou d'EM non traité dans l'année précédant l'apparition des signes cliniques et symptômes neurologiques (grade AE).

Une ponction lombaire est recommandée en cas de suspicion de NBL, sauf si PFP avec EM concomitant, avec cytologie et biochimie du LCS et établissement de l'index anticorps anti-*Bb* sl (comparatif LCS/sérum) selon un protocole validé (grade A). Une ponction lombaire nécessite donc de refaire de façon concomitante la sérologie de Lyme dans le sang (c'est-à-dire avec moins de 24 h de différence) (grade A).

La présence d'une méningite lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie (modérée) doit faire évoquer le diagnostic de NBL (grade B). La positivité de l'index d'anticorps spécifiques associée à une méningite lymphocytaire confirme le diagnostic de NBL précoce et tardive (grade A).

La présence d'une synthèse intrathécale sans méningite lymphocytaire est en général une cicatrice sérologique et non une neuroborréliose active (grade B). Elle doit faire rechercher un diagnostic différentiel (grade B).

Par ailleurs, une présence isolée d'Ac anti-*Bb* sl IgG dans le LCS (et absence dans le sang) peut correspondre à une neuroborréliose très précoce (< 2 semaines après la piqûre de tique) ou à un faux positif dans le cadre d'une autre pathologie neurologique (grade B).

L'absence d'Ac sériques et/ou dans le LCS n'élimine pas le diagnostic en phase très précoce (< 6 semaines) (grade A). Cependant, en cas de tests négatifs (sérologie sanguine et LCS et/ou cytologie négatives), des diagnostics différentiels doivent être évoqués (grade AE).

En cas de radiculite avec exposition récente aux tiques (< 12 mois) ET sérologie sanguine positive ET normalité du LCS, un diagnostic différentiel devra être recherché avant de conclure à une radiculite de Lyme sans méningite associée (10 % des cas de radiculite de Lyme) (grade B).

En cas de signes d'encéphalite et/ou de myélite, une IRM cérébrale et/ou médullaire doit être réalisée (grade AE). En cas de symptômes persistants après traitement, une IRM cérébrale et/ou médullaire pourra se discuter, notamment dans la recherche de diagnostics différentiels (grade AE).

La PCR *Bb* si n'est pas recommandée en première intention en cas de neuroborréliose même débutante compte tenu d'une sensibilité médiane de 23 % (grade B).

Cas particuliers : NBL chez les enfants

En cas d'antécédent d'érythème migrant < 3 mois, la ponction lombaire n'est pas indiquée devant une paralysie faciale périphérique isolée chez l'enfant avec une sérologie de Lyme positive dans le sang (grade AE).

Chez l'enfant, en cas de PFP isolée et unilatérale, sans notion d'antériorité d'EM et sans signe méningé, même fruste :

- la ponction lombaire n'est pas recommandée en première intention (grade A) ;
- il est recommandé de pratiquer en première intention une sérologie sanguine de Lyme (grade A) :
 - en cas de sérologie de Lyme positive, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite et d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Bb* si (grade B),
 - en cas de sérologie de Lyme initiale négative, il est recommandé de faire (en décision partagée avec les parents) un suivi clinique rapproché (recherche d'autres causes ou d'apparition de nouveaux signes neurologiques), de même qu'une sérologie de Lyme de contrôle dans le sang à trois semaines (grade B). En cas de séroconversion, la ponction lombaire ne sera pas réalisée (grade B).

Arthrite de Lyme

En cas de suspicion de BL articulaire, une sérologie de Lyme est toujours indiquée (grade A).

L'absence d'IgG anti-*Bb* si n'est pas en faveur d'une BL et doit faire évoquer un diagnostic différentiel (grade A).

Les éléments cliniques devant faire systématiquement évoquer une BL articulaire sont (grade B) :

- une mono ou oligoarthrite d'une grosse articulation ;
- non fébrile.

Devant ces signes cliniques (mono ou oligoarthrite d'une grosse articulation non fébrile), on retiendra le diagnostic de borréliose de Lyme articulaire devant (grade A) :

- une exposition aux tiques, ou un EM, survenus dans les deux années précédentes ;
- et une sérologie de Lyme positive dans le sang ;
- associée à une analyse du liquide articulaire montrant un examen cyto bactériologique inflammatoire (> 2 000 leucocytes/mm³), stérile (en culture standard), avec une absence de cristaux ;

- +/- avec une PCR *Bb* si positive dans le liquide articulaire.

Une PCR *Bb* si positive dans le liquide articulaire permettra de confirmer le diagnostic.

La réalisation d'une PCR *Bb* si est donc recommandée en cas de liquide articulaire inflammatoire (grade B) et de sérologie de Lyme positive dans le sang.

On retiendra le diagnostic de BL articulaire devant les cas de figure suivants (grade B) :

- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire négative, et en l'absence d'autre cause infectieuse ou rhumatologique après avis spécialisé ;
- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire non faite, et en l'absence d'autre cause infectieuse ou rhumatologique après avis spécialisé ;
- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire positive à *Bb* si.

En cas de polyarthralgies/polymyalgies diffuses et migratrices, sans arthrite, ce qui est peu évocateur de BL, la réalisation d'une sérologie de Lyme n'est pas recommandée (grade A).

Autres manifestations cliniques

Dans le cas de suspicion de forme cardiaque ou ophtalmologique isolée, un avis spécialisé devra être demandé (grade AE).

Une suspicion d'atteinte ophtalmologique de BL nécessite de réaliser une sérologie sanguine de Lyme et, en cas de positivité, de poursuivre les explorations selon la localisation anatomique de l'atteinte de l'œil (par exemple, rechercher des anticorps anti-*Bb* si dans le LCS avec un index de synthèse intrathécale en cas d'uvéite postérieure, ou PCR *Bb* si sur humeur aqueuse en cas d'uvéite antérieure) (grade AE).

Une suspicion d'atteinte cardiaque de BL nécessite de réaliser une sérologie sanguine de Lyme et un ECG (voire un holter-ECG) à la recherche de troubles de la conduction et de troubles de rythme (grade AE).

Une sérologie de Lyme négative en IgG chez des patients ayant des symptômes non spécifiques évoluant depuis plus de 6 semaines, même dans les suites d'une piqûre de tique, doit remettre en cause le diagnostic de BL et incite à rechercher d'autres diagnostics, infectieux ou non (grade A).

4. Traitement de la borréliose de Lyme

Le traitement de la borréliose de Lyme (BL) repose sur l'antibiothérapie curative, quelle que soit la forme clinique. En revanche, l'utilisation d'une antibioprofylaxie post-piqûre de tique pour prévenir la BL n'est pas recommandée (grade B) [voir partie 1. Épidémiologie et prévention].

4.1. Recommandations générales relatives à l'antibiothérapie

L'objectif du traitement antibiotique est l'éradication complète de l'infection à *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb* sl) dans tous les tissus infectés. La forme précoce cutanée de la BL, l'érythème migrant (EM), disparaît souvent spontanément en quelques semaines/mois sans traitement, et peut donc passer totalement inaperçue. Si la guérison de la borréliose de Lyme peut être spontanée, il est possible que l'infection à *Bb* sl ne soit pas totalement contrôlée par le système immunitaire seul et reste évolutive avec une dissémination secondaire de la bactérie vers d'autres tissus, notamment articulaire et neurologique conduisant aux formes cliniques disséminées tardives. **L'antibiothérapie est donc indispensable, quelle que soit la forme clinique initiale de BL, et est d'autant plus efficace qu'elle est débutée le plus précocement possible après l'apparition des signes cliniques (grade A)** (115, 262). **L'objectif de l'antibiothérapie est la résolution complète de l'ensemble des symptômes en relation avec l'infection active à *Bb* sl. Le suivi post-thérapeutique est avant tout clinique (grade A). La persistance de symptômes doit faire l'objet d'une évaluation clinique approfondie pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique par des médecins spécialisés en centre de compétence ou de référence, en lien avec le médecin traitant (grade AE).**

La persistance d'une sérologie positive signe le développement d'une réaction immunitaire spécifiquement dirigée contre *Bb* sl. La persistance des anticorps ne signifie pas un échec de l'antibiothérapie. Le suivi sérologique ne permet donc pas d'évaluer l'efficacité du traitement et ne doit pas être réalisé (grade A). C'est la clinique qui prime dans le suivi.

Le choix du traitement antibiotique repose à la fois sur sa capacité à éradiquer l'infection et sur la balance bénéfiques/risques qui découle de son utilisation. Le choix de la molécule, sa posologie, la durée du traitement dépendront donc de la forme clinique, du terrain du patient (âge, grossesse, allaitement, interactions médicamenteuses potentielles), des allergies médicamenteuses et du profil des effets secondaires. Un tableau récapitulatif des effets indésirables et interactions médicamenteuses à prendre en compte pour les différentes molécules utilisées pour le traitement de la BL est présent en annexe. Des guides d'usage et fiches d'information patient sont également disponibles en annexe.

Le principal effet secondaire des antibiotiques est de favoriser la sélection de souches de bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux et au niveau des flores commensales de l'individu traité. C'est ce que l'on appelle « l'impact écologique » de l'antibiothérapie. Le choix raisonné d'un traitement antibiotique pour le traitement d'une BL doit donc tenir compte :

- de l'efficacité antibactérienne *in vitro* connue de la molécule antibiotique vis-à-vis de *Bb* sl, c'est-à-dire sa capacité à inhiber la croissance bactérienne (on parle de concentration minimale inhibitrice (CMI)) dans un milieu de culture ;
- de l'efficacité antibactérienne *in vivo* de la molécule antibiotique déterminée par ses propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD), ainsi que sa capacité de diffusion dans les tissus infectés pour atteindre la CMI nécessaire. L'efficacité *in vitro* n'est donc pas forcément corrélée à une efficacité *in vivo* de la molécule concernée, des essais cliniques sont donc indispensables pour déterminer si un antibiotique efficace *in vitro* conservera son activité *in vivo* ;

- du spectre antibactérien de la molécule antibiotique, c'est-à-dire son activité sur d'autres espèces bactériennes. L'impact écologique de l'antibiotique sera d'autant plus élevé et délétère que ce spectre sera large sur les bactéries des flores commensales de l'individu, notamment sur les bactéries anaérobies prédominantes au sein du microbiote intestinal.

Les CMI *in vitro* de la pénicilline G, des aminopénicillines, des céphalosporines de 2^e et 3^e génération, des cyclines et des macrolides sont souvent basses, traduisant la sensibilité de la bactérie à ces molécules (263-265). Plusieurs études ont montré qu'il n'existait pas de différence significative de sensibilité *in vitro* des différentes espèces de *Bb* sl vis-à-vis des principaux antibiotiques actifs (266).

Toutes les *Bb* sl sont **naturellement** (constitutionnellement) **résistantes** *in vitro* à certains antibiotiques, dont les **fluoroquinolones, la rifampicine et les aminoglycosides**. Ces molécules ne doivent donc pas être utilisées pour le traitement de la BL.

Les *Bb* sl **ne sont pas sensibles aux antimycobactériens (antituberculeux, antilépreux (comme la dapsonne))**, dont l'utilisation difficile (nombreux effets secondaires potentiellement graves) doit être réservée exclusivement au traitement des maladies pour lesquelles ils sont recommandés (tuberculose, lèpre et autres mycobactérioses). En tant que bactéries, **elles ne sont pas sensibles ni aux antifongiques, ni aux antiviraux, ni aux antiparasitaires comme les dérivés de l'artémisinine**, dont la prescription doit être réservée aux accès palustres uniquement, ce d'autant que l'émergence de résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine est très préoccupante puisqu'il s'agit du dernier rempart contre le paludisme, maladie vectorielle la plus fréquente dans le monde et responsable de la première cause de mortalité par maladie vectorielle (267). Pour cette même raison de limitation du risque d'émergence de résistance aux dérivés de l'artémisinine, les tisanes d'*Artemisia* doivent être proscrites (268).

Il est aussi à noter qu'à ce jour, il n'y a pas de mécanisme moléculaire de résistance acquise aux antibiotiques décrit chez des souches isolées de patients présentant un échec de traitement de leur forme clinique de BL (263, 266, 269, 270). Ainsi, la résistance bactérienne aux antibiotiques de *Bb* sl ne constitue pas, pour le moment, un problème pour l'efficacité thérapeutique des traitements antibiotiques validés et utilisés en pratique clinique.

Concernant la diffusion tissulaire, les bêta-lactamines, les cyclines et les macrolides ont une diffusion satisfaisante au niveau cutané et articulaire. La diffusion des céphalosporines de 3^e génération est meilleure que les cyclines et les macrolides au niveau du parenchyme cérébral, mais toutes ces molécules ont un profil de diffusion satisfaisant au niveau du LCS inflammatoire. Les macrolides et les cyclines ont une excellente diffusion intracellulaire. Ces paramètres doivent être pris en compte pour le choix de la molécule et de la posologie à administrer en fonction de la forme clinique à prendre en charge (265, 271, 272).

Les spectres antibactériens de ces différentes molécules sont variables. En dehors de leur activité sur *Bb* sl, les céphalosporines de 3^e génération et les macrolides sont également actifs sur un grand nombre de bacilles à Gram négatif aéro- et anaérobie commensaux du microbiote intestinal. La doxycycline ne possède pas d'activité anti-anaérobie, ce qui en fait la molécule ayant le plus faible impact écologique parmi les molécules efficaces contre *Bb* sl.

En pratique clinique, dès 1980, l'équipe nord-américaine de Steere *et al.* a comparé l'efficacité, *in vivo* chez les patients, de la pénicilline G, l'érythromycine et la tétracycline, qui représentaient les traitements les plus prescrits pour la prise en charge de cette pathologie. Cet essai a montré que la pénicilline et la tétracycline réduisaient la durée de l'EM par rapport à l'érythromycine qui, elle, ne permettait pas d'amélioration significative par rapport à l'absence de traitement malgré la mise en évidence de son efficacité *in vitro*. Deux autres essais cliniques non contrôlés publiés en 1983 puis 1987, menés

par le même auteur, retiennent tout de même un certain degré d'efficacité de cette molécule, moindre que celui des tétracyclines. La roxithromycine s'est également avérée inefficace dans un essai randomisé prospectif datant de 1992 qui a dû être arrêté précocement en raison des échecs sous roxithromycine. Cette constatation souligne le risque encouru à s'appuyer uniquement sur les données de sensibilité aux antibiotiques *in vitro* pour obtenir des informations sur les résultats cliniques des infections à *Bb* sl, comme cela a été également rapporté par des auteurs ayant analysé l'activité anti-bactérienne *in vitro* et *in vivo* (273). Concernant la classe des macrolides, la clarithromycine (274) et l'azithromycine (262, 275) ont en revanche montré une efficacité *in vivo* dans certains essais cliniques. Ainsi, actuellement, les molécules dont l'activité clinique a été démontrée sur *Bb* sl dans des essais thérapeutiques appartiennent à trois classes :

- les β -lactamines : pénicilline G (276, 277), phénoxyéthylpénicilline (278-280) (106, 107, 281, 282), amoxicilline (107, 275, 277, 282-285), céfuroxime-axétil (276, 277, 282-284, 286, 287), ceftriaxone (277, 279, 282, 288-290), céfotaxime (277) ;
- les cyclines : tétracyclines doxycycline (107, 262, 277, 280, 282, 284, 289-291), minocycline (292) ;
- les macrolides : clarithromycine (274), azithromycine (101, 262, 275, 277, 280-282, 284, 291).

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

En dehors des molécules citées ci-dessus, il n'y en a pas d'autre à ce jour qui a démontré son efficacité clinique *in vivo* sur *Borrelia*.

Les molécules qui n'ont pas démontré leur efficacité et leur non-infériorité par rapport aux molécules recommandées dans le cadre d'essais cliniques de haut niveau de preuve ne doivent pas être prescrites pour traiter une BL (grade A).

Le choix entre les différentes molécules recommandées doit être adapté selon la forme clinique, les doses et les durées selon les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de l'antibiotique et selon les principes de bon usage des antibiotiques en termes de prévention de l'émergence des résistances et de la survenue d'effets indésirables liés au traitement (grade AE).

Concernant l'utilisation de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans et chez la femme enceinte :

- il n'y a pas de surrisque démontré dans les études, notamment au niveau de la coloration dentaire ;
- il existe peu de données de sécurité sur l'utilisation de la doxycycline pendant plus de 21 jours chez l'enfant de moins de 8 ans ;
- chez les enfants de moins de 6 ans, chez qui l'utilisation de comprimé est contre-indiquée, une administration sous forme de comprimé orodispersible est en revanche possible (doxycycline **orodispersible**, seule galénique disponible non substituable EFG) ;
- elle est donc envisageable au même titre que chez l'adulte.

4.2. Initiation de l'antibiothérapie pour le traitement d'une borréliose de Lyme

L'initiation d'une antibiothérapie pour le traitement d'une BL est systématique en cas de diagnostic certain de BL, quelle qu'en soit la forme (même pour l'érythème migrant). Ce diagnostic de certitude

repose sur un trépied diagnostique : une exposition aux tiques, des signes cliniques caractéristiques correspondant aux formes cliniques décrites dans le chapitre 2 de ces recommandations, étayés d'une sérologie de Lyme positive dans les formes disséminées (donc hors érythème migrant) (voir chapitres 2 et 3).

Dans les cas complexes où le trépied diagnostique serait incomplet (1 critère manquant), la décision d'initier une antibiothérapie repose sur la réalisation d'examens complémentaires pour étayer le diagnostic et rechercher des diagnostics différentiels. En cas de doute diagnostique, un circuit rapide de demande d'avis aux CC/CR MVT a été mis en place afin de faciliter le lien ville-hôpital dans ces prises de décisions complexes (téléexpertise, adresse mail d'avis spécialisés, numéro de téléphone direct sur une ligne dédiée, etc.).

L'algorithme suivant fournit des éléments d'orientation en cas de diagnostic incertain de BL.

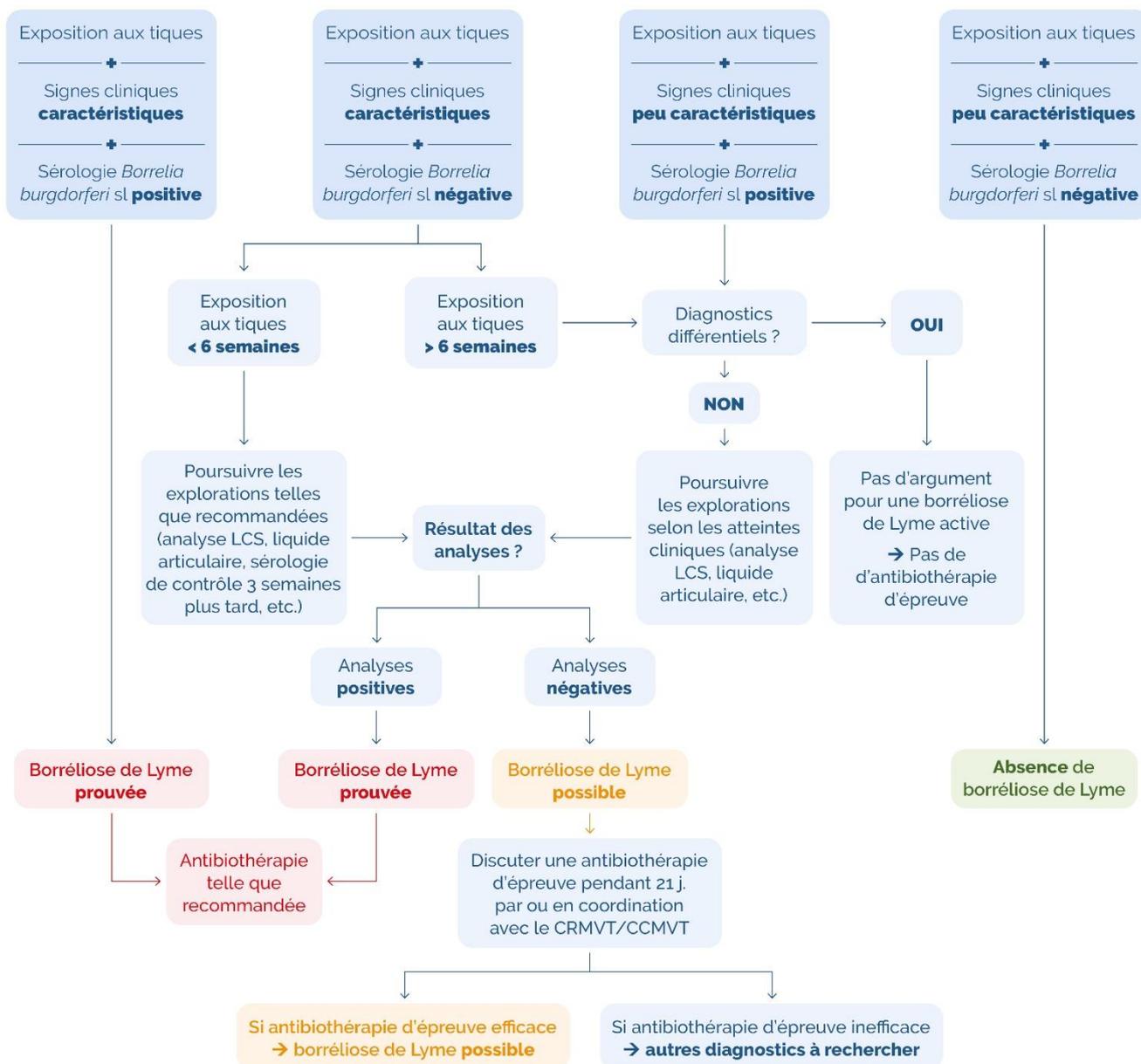


Figure 16. Algorithme décisionnel de prescription d’une antibiothérapie pour la borréliose de Lyme prouvée et dans les cas complexes où le trépied diagnostique de BL n’est pas vérifié (1 critère manquant)

Pour les borrélioses disséminées, des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic (analyse du LCS pour les neuroborrélioses ou analyse du liquide articulaire pour les arthrites de Lyme, etc.).

Dans ces situations complexes où le trépied diagnostique de BL n’est pas vérifié, le recours à l’avis d’un centre de compétence ou de référence est nécessaire.

Les signes cliniques caractéristiques sont ceux décrits dans le chapitre 2.

4.3. Traitements selon les formes cliniques

4.3.1. Les formes cutanées

4.3.1.1. Érythème migrant unique (EM) ou multiple (EMM)

L'objectif d'un traitement antibiotique précoce au stade de l'EM, qu'il soit unique ou multiple, au-delà de la guérison de la lésion cutanée, est d'éviter la dissémination secondaire et l'apparition de nouveaux symptômes de la maladie. Les antibiotiques ayant fait la preuve de leur efficacité et utilisés pour le traitement de la BL précoce au stade d'EM unique ou multiple sont la doxycycline, l'amoxicilline, le céfuroxime-axétil (céphalosporine de 2^e génération) et l'azithromycine. L'efficacité de ces différentes molécules antibiotiques sur cette forme clinique a été prouvée dans des études prospectives, randomisées, contrôlées, avec des effectifs suffisants, toutes ayant fait la preuve du même niveau d'efficacité.

Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant unique ou multiple

Les recommandations concernant le traitement antibiotique de l'EM sont résumées dans le tableau 1.

Dans les recommandations européennes et américaines récemment mises à jour, la durée du traitement de l'EM unique varie de 5 à 14 jours. La doxycycline (100 mg x 2/j) et l'amoxicilline (500 mg x 3/j) étaient les principaux traitements recommandés de l'EM pendant 10 à 14 jours. L'azithromycine à différentes doses et durées (500 mg/j, pendant 5 à 10 jours), la céfuroxime-axétil (500 mg x 2/j, pendant 14 jours) et la phénoxyéthylpénicilline (14 jours) ont été également recommandées (tableau 1). Seuls l'ILADS et le NICE proposent des durées plus prolongées pour ces trois molécules : 4 à 6 semaines de traitement pour l'ILADS et 21 jours pour le NICE. **Les études incluses dans les recommandations n'ont pas noté de différence significative majeure entre la doxycycline, l'amoxicilline et l'azithromycine dans l'efficacité du traitement de l'EM**, quelles que soient la durée et la posologie utilisée. La plupart des recommandations ne faisaient pas de différence entre l'EM unique et l'EMM, notamment dans la durée de prescription. Les recommandations françaises de 2018 et les recommandations allemandes préconisaient pour l'EMM d'allonger la durée de traitement à 21 jours, au lieu de 14 jours.

Dans les pays scandinaves (Suède, Norvège et Danemark), la pénicilline est le premier choix pour le traitement de l'EM, mais chaque pays propose des posologies et durées différentes (293, 294). L'état des lieux des recommandations européennes réalisées par le programme européen *NorthTick* propose soit la pénicilline, soit la doxycycline pour une durée de 10 jours pour le traitement de l'EM isolé sans signe associé.

Les différences de traitement sont probablement basées sur des traditions thérapeutiques différentes dans chaque pays, plus que sur des connaissances fondées sur la recherche, notamment concernant les durées des traitements.

Chez l'enfant, une actualisation des recommandations américaines pédiatriques (295) a été publiée en 2022. Les recommandations de traitement pour l'EM restent inchangées. Dans la plupart des cas, un enfant de moins de 8 ans est traité par voie orale avec de l'amoxicilline (50 mg/kg/jour en 3 doses équivalentes, maximum 500 mg/dose) et un enfant de plus de 8 ans est traité avec de la doxycycline (4,4 mg/kg/jour en 2 doses égales (maximum 200 mg/dose)). Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2018 (282) et détaillée ci-dessous a confirmé une utilisation sans risque de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, sous réserve de la possibilité d'administration *per os*.

Il serait souhaitable d'établir un consensus européen pour les posologies et les durées de traitement des différentes molécules positionnées pour la prise en charge de l'EM en Europe sur la base d'essais thérapeutiques internationaux.

Synthèse des données récentes de la littérature sur le traitement de l'EM (unique ou multiple)

Concernant le choix des molécules

Méta-analyses et revues de la littérature

Dans une méta-analyse publiée en 2018, toutes les études randomisées évaluant le traitement de l'EM unique ou multiple ont été analysées à partir des bases de recherche (Ovid Medline, Embase, Cochrane) jusqu'à 2015 (avec une mise à jour en 2017) : 19 études (2 532 patients) ont été incluses, dont 7 aux États-Unis et 12 en Europe. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements. La durée médiane de suivi dans les études était de 12 mois (6-30). Aucune étude randomisée intervention contre placebo n'a été retrouvée. La doxycycline était le traitement antibiotique le plus étudié (909 patients) et a été retenue comme traitement de référence dans les analyses comparatives. Les autres traitements antibiotiques étudiés étaient l'azithromycine, la pénicilline V, le céfuroxime-axétil et l'amoxicilline. La ceftriaxone a été étudiée dans une seule étude. Deux études ont utilisé l'amoxicilline associée au probénécide pour améliorer les concentrations d'amoxicilline. L'évaluation du risque de biais a montré que 5 études avaient un risque de biais de sélection élevé à la suite d'une procédure de randomisation peu définie. Un biais de mesure (étude en ouvert) était noté dans 4 études. L'absence de réponse complète n'a pas pu être catégorisée par manque de données chez près de 15 % des patients. Aucune différence statistiquement significative de l'évolution à M2 (10 études, 1 435 patients) et à M12 (6 études, 908 patients) n'a été rapportée entre les différentes antibiothérapies analysées, indépendamment de la dose et de la durée. Une réponse au traitement était observée à 2 mois chez 84 % [IC 95 % : 80-88] des patients et à 12 mois de la fin de l'antibiothérapie chez 80 % [IC 95 % : 74-85], avec plus de 15 % de perdus de vue à 12 mois (résultat à 12 mois non interprétable). Les échecs du traitement (5 % des patients) se présentaient sous la forme d'une BL disséminée principalement des NBL. Les effets secondaires (ES) étaient présents dans 31 % des cas (25-37 %) et étaient notés comme légers pour la plupart. La pénicilline V était la molécule associée au plus faible pourcentage d'effets secondaires comparativement aux autres molécules, indépendamment de la dose et de la durée du traitement. Le pourcentage d'ES cutanés était de 3 % (IC 95 % [2-6]), les ES digestifs étaient de 14 % (IC 95 % [10-20]), les ES hématologiques de 1 % pour l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse, sans différence significative, quelles que soient les molécules, les posologies ou les durées. Les réactions de Jarisch-Herxheimer étaient reportées dans 15 % des cas, sans différence selon les antibiotiques. **La principale information de l'étude est que l'on ne peut conclure à la supériorité en termes de réponse au traitement et de tolérance d'aucune molécule par rapport aux autres sous réserve d'un niveau de preuve très faible, principalement en raison de la qualité très variable des études incluses (imprécisions) et du risque important de biais** (282) (niveau de preuve 2).

Une revue de la littérature publiée en 2018 (284) a analysé 19 études dans lesquelles l'évolution vers des formes de NBL a été observée malgré le traitement par antibiotiques chez des patients pris en charge pour un EM. En poolant ces études, une évolution vers une NBL a été signalée chez 8/828 (0,97 % ; IC 95 % [0,42-1,89]) patients traités par la doxycycline contre 6/1 022 (0,59 % ; IC 95 % [0,22-1,27]) patients traités par d'autres antibiotiques (céfuroxime-axétil, amoxicilline et azithromycine) ($p = 0,42$), ce qui suggère que toutes ces molécules ont la même efficacité en termes de prévention de l'évolution vers une NBL et que cette évolution est très rare (niveau de preuve 2).

Essais contrôlés randomisés

Stupica *et al.* en 2018 ont réalisé une étude randomisée ouverte pour évaluer l'efficacité du traitement de l'EMM par doxycycline 100 mg 2 fois/j pendant 14 jours *versus* ceftriaxone 2 g/j pendant 14 jours chez 200 patients adultes (100 dans chaque bras). Le suivi des patients était prévu à M2, M6 et M12. La réponse complète au traitement a été définie comme un retour à l'état de santé antérieur à la BL. La réponse partielle était définie comme la présence de symptômes généraux (céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie) malgré la disparition des lésions cutanées, alors que l'apparition de forme secondairement disséminée de BL et/ou la persistance de *Bb* si détectées par culture sur biopsie cutanée et/ou la persistance de l'EM à M2 post-traitement étaient définies comme un échec. À l'analyse des données, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement. La durée des lésions cutanées était similaire dans les deux groupes après le début de l'antibiothérapie (doxycycline (7 j, IQR [7-12]) et ceftriaxone (7 j, IQR [7-10]) ; $p = 0,15$). La grande majorité (environ 80 %) des patients des deux groupes de traitement ont présenté une réponse complète à partir de 2 mois, revenant à leur état de santé antérieur à Lyme. À M12, la proportion de patients ayant présenté une réponse partielle était faible et similaire entre les deux groupes : 4/82 (4,9 %) dans le groupe doxycycline et 6/88 (6,8 %) dans le groupe ceftriaxone. Ces symptômes généraux résiduels de faible intensité n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne et ne répondant donc pas à la définition du PTLDS se trouvaient présents à la même fréquence dans un groupe contrôle de 192 patients n'ayant pas eu une borréliose de Lyme. Un cas d'échec, défini comme la persistance d'un érythème résiduel 2 mois après la fin du traitement, était constaté dans chaque groupe, chez deux patients qui n'avaient pas développé d'autres signes de la maladie. Un nouveau traitement par doxycycline pendant 14 jours permettait la guérison complète (290) (niveau de preuve 2).

À noter que la ceftriaxone a plus d'effets secondaires, notamment digestifs (diarrhées), qui peuvent être potentiellement sévères, comme les colites à *Clotridium difficile*. Son large spectre sur les bactéries anaérobies du microbiote colique est responsable d'un **impact écologique fort**, avec la création de niches microbiologiquement « vacantes » propices à la colonisation par des bactéries résistantes aux céphalosporines qui vont ensuite proliférer chez le patient et diffuser dans l'environnement. **La colonisation individuelle du patient, du foyer familial, et la dissémination à l'ensemble de la population** par ses souches résistantes exposent secondairement chaque individu au développement d'une infection liée à ces souches pour lesquelles il existe un risque **d'impasse thérapeutique pouvant conduire au décès du patient atteint**. De plus, la ceftriaxone doit être administrée en intraveineux, ce qui peut donner lieu à des complications locales (notamment thrombose, infection au point d'injection). Ainsi, elle doit être privilégiée pour le traitement des atteintes neurologiques et cardiaques (bloc auriculo-ventriculaire) et **ne devrait pas être utilisée pour traiter l'EM non compliqué en raison d'une balance bénéfices/risques défavorable**.

Un essai contrôlé randomisé multicentrique en simple aveugle norvégien publié en 2018, intégré dans la méta-analyse de Torbahn *et al.* (282), ayant comparé le traitement de l'EM chez l'adulte par phénoxyéthylpénicilline (PCV) 650 mg (2 comprimés x 3/j) ($n = 56$) *versus* amoxicilline 500 mg (1 comprimé x 3/j) ($n = 64$) ou doxycycline 100 mg (1 comprimé x 2/j) ($n = 68$), pour une durée de traitement de 14 jours chez 188 patients, a montré qu'il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,277$) d'évolution des symptômes (durée de l'EM en jours) entre les trois groupes de l'étude (durée médiane de l'EM de 14 jours (IQR [3-293] jours)). Les patients ont rapporté en moyenne 2 symptômes associés concomitants durant les 14 premiers jours de traitement (auto-questionnaires). Les symptômes principaux étaient la fatigue 31 % (58/186), les céphalées 30,1 % (56/186) et les nausées 19,6 % (37/186).

À J28, 75 % (141/188) des patients avaient une guérison complète de l'EM. Au moins un effet secondaire était rapporté par 46 % (86/186) des patients. Aucun patient n'avait développé de forme disséminée de BL durant le suivi (107) (niveau de preuve 1).

Conclusion

Les traitements antibiotiques PO ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'EM. Le traitement IV par ceftriaxone ne doit pas être utilisé pour la prise en charge de cette forme clinique de BL. Parmi les traitements PO, la doxycycline a montré une efficacité équivalente à l'amoxicilline, la pénicilline V, le céfuroxime-axétil et l'azithromycine. La doxycycline reste la molécule préférentielle d'utilisation pour l'érythème migrant.

Concernant les durées d'antibiothérapie

Essais contrôlés randomisés

Récemment, une étude contrôlée randomisée monocentrique ouverte comparant la non-infériorité de 7 *versus* 14 jours de doxycycline à 100 mg 2 fois/j pour le traitement d'un EM unique chez 300 patients adultes a été réalisée en Slovénie (150 patients dans chaque bras de traitement) (296). Les critères d'inclusion étaient : l'âge \geq 18 ans, une notion d'un EM unique définie par une lésion érythémateuse \geq 5 cm d'extension centrifuge avec ou sans éclaircissement central survenant à quelques jours ou à quelques semaines d'une piqûre de tique, et résider dans une zone endémique de BL (Slovénie). Étaient exclus les femmes enceintes, les immunodéprimés, un traitement antibiotique actif sur *B. burgdorferi* reçu dans les 10 jours précédents, la présence d'autre(s) signe(s) ou manifestations de BL. Un quart des patients inclus avaient des signes généraux (asthénie, céphalées, myalgies, arthralgies...). Le critère de jugement principal était la différence de proportion des échecs du traitement (la différence entre les limites supérieures des IC à 95 % $>$ 6 points) entre les deux groupes à M2 de suivi en analyse *per protocol* (la population qui a suivi le régime de doxycycline assigné selon le protocole de l'étude et n'a reçu aucun autre antibiotique avec une activité anti-*Borrelia* avant la visite de M2). Les critères d'échec à M2 étaient : la persistance de l'EM, l'apparition de nouvelles manifestations cliniques caractéristiques de BL disséminées (neurologique, rhumatologique, cardiologique) et/ou la présence de *Borrelia* sur une nouvelle biopsie cutanée. Les critères de jugement secondaires étaient la durée médiane de résolution de l'EM et l'évolution clinique à M2 de suivi (réponse complète au traitement, c'est-à-dire le retour à l'état de santé antérieur à l'épisode infectieux, ou réponse partielle, c'est-à-dire la présence de symptômes généraux (céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie) malgré la disparition des lésions cutanées ; ou échec du traitement). Les patients étaient suivis à J14, M2, M6 et M12 après l'inclusion dans l'étude. Un groupe contrôle de patients sans antécédents de BL issus de la population générale a été constitué dans le but de comparer la proportion de symptômes non spécifiques et la qualité de vie (*RAND 36-Item Health Survey 1.0 (SF-36)*) dans cette population et les patients avec BL cutanée précoce. Un examen physique complet était réalisé à chaque visite médicale et un questionnaire évaluant la qualité de vie (*RAND 36-Item Health Survey 1.0 (SF-36)*) a été complété à M12. Un prélèvement sanguin et une biopsie cutanée ont été réalisés à l'inclusion chez les patients ayant fourni leur consentement, ainsi qu'à M2. Au total, 300 patients ont été enrôlés dans l'étude, soit 150 par groupe. Le délai moyen entre apparition de l'EM et début du traitement était de 15 jours et 16 jours respectivement dans les groupes 7 jours et 14 jours. À M2 de suivi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux d'échec entre les deux groupes : 5/147 (3,4 %) dans le groupe 7 jours contre 3/147 (2,0 %) dans le groupe 14 jours ($p = 0,64$). Tous les échecs étaient dus à la persistance de l'EM. Aucune apparition de nouveaux symptômes de BL n'a été observée dans les deux groupes de l'étude. La durée médiane de la résolution de l'EM unique était similaire dans les deux groupes après le début de l'antibiothérapie (11 j, IQR [7-14] *versus* 11 j, IQR [7-16] ; $p = 0,90$). L'arrêt de la doxycycline pour

événement indésirable n'est survenu que chez 2 (1 %) patients dans le groupe 7 jours (un pour vomissement à J1 du traitement, un pour céphalées à J2) et chez 1 (1 %) patient dans le groupe 14 jours (dyspepsie, arrêt du traitement à J11). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'occurrence d'effets indésirables (28 % des patients dans le bras 7 jours, 34 % dans le bras 14 jours) malgré la réduction de la durée d'exposition à la molécule dans le premier bras). **À M12, aucun patient n'avait développé de nouvelle manifestation caractéristique de la BL disséminée. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie et de persistance de symptômes généraux résiduels à un an entre la population malade et le groupe contrôle.**

Commentaire

À notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée en Europe, qui fournit une information robuste et utile avec des résultats encourageants pour raccourcir la durée du traitement de l'EM à 7 jours et obtenir la régression de cet EM (non-infériorité de 7 jours de doxycycline *versus* 14 jours). Cette étude répond également, par son suivi à M12, à l'absence de survenue de nouvelles manifestations de BL disséminée après la fin du traitement, que celui-ci ait été de 7 ou 14 jours de doxycycline. Cependant, l'absence de l'aveugle est la principale limite de cette étude et a pu influencer la déclaration des symptômes lors des suivis. **Des études similaires de type essais contrôlés randomisés dans des groupes de patients similaires, mais aussi dans des populations différentes doivent être réalisées dans d'autres pays européens afin de pouvoir confirmer la reproductibilité de ces premiers résultats et recommander de réduire la durée du traitement de l'EM à 7 jours** (296) (niveau de preuve 2).

Concernant les posologies

La plupart des études américaines sur l'efficacité de l'amoxicilline ont utilisé cet antibiotique à la posologie de 500 mg x 3/j chez l'adulte sans tenir compte du poids, et les recommandations proposent souvent une posologie standard d'antibiotiques sans prendre en considération ce paramètre. Ceci entraîne une grande hétérogénéité des posologies recommandées, notamment pour l'amoxicilline.

Pourtant, de nombreux paramètres physiologiques sont modifiés en fonction du poids : la distribution tissulaire et le taux de liaison aux protéines varient en fonction des propriétés lipo ou hydrophiles des molécules d'antibiotiques et donc de la composition corporelle individuelle (masse grasse).

La distribution tissulaire est variable selon le caractère hydrophile ou lipophile des molécules antibiotiques. Les molécules hydrophiles ne se dissolvent pas bien dans le tissu adipeux et peuvent se retrouver avec un volume de distribution plus élevé chez les patients en surpoids, car environ 30 % du tissu adipeux est constitué d'eau. Ceci peut donc conduire à un sous-dosage en antibiotiques hydro-solubles. À l'inverse, les molécules liposolubles vont avoir un volume de distribution plus large du fait de la plus grande quantité de cellules adipeuses, ce qui peut conduire à un surdosage particulièrement délétère s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite (dont le surdosage a un effet toxique sévère). Il y a toutefois de nombreux autres paramètres à prendre en compte, notamment des modifications du débit cardiaque ainsi que des fonctions rénales et hépatiques induites par le surpoids, ce qui modifie la pharmacocinétique des traitements avec une clairance plus rapide, ce qui peut entraîner des sous-dosages. Les patients ayant subi des chirurgies bariatriques peuvent également présenter des réponses variables au traitement antibiotique selon la chirurgie (par exemple, les chirurgies de résection stomacale vont modifier les fonctions physiologiques de l'estomac et avoir une conséquence sur l'absorption *per os*, notamment du fait d'une augmentation du pH gastrique qui influence la solubilisation des molécules, le délai d'absorption va être allongé, les chirurgies de dérivation de type bypass

qui vont avoir elles une conséquence sur l'absorption du traitement). Chez ces patients, un monitoring (dosage) des antibiotiques devrait être effectué en cas d'effets indésirables ou d'inefficacité.

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques plutôt hydrophiles tandis que les cyclines et les macrolides sont plutôt lipophiles. De plus, l'absorption digestive des bêta-lactamines est moyenne (30-70 %) alors qu'elle est de 90 à 100 % pour les tétracyclines. Des interactions médicamenteuses peuvent venir altérer davantage cette absorption, il est donc nécessaire de prendre en compte les autres traitements habituels du patient lors de l'initiation du traitement antibiotique.

En France, les doses recommandées pour l'amoxicilline dans les RCP disponibles dans la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) sont de 500 mg à 1 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 4 g/j. Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de cet antibiotique, afin de s'assurer d'obtenir chez chaque patient une concentration d'antibiotique suffisante à traiter l'infection à *Bb* sl, il est préférable de recommander d'adapter la posologie de cet antibiotique au poids en proposant une posologie de 50 mg/kg/j sans dépasser les 4 g/j, à répartir en dose équivalente sur l'ensemble du nycthémère en raison de l'activité temps-dépendante de cet antibiotique (toutes les 6 h ou 8 h).

Populations spécifiques

Chez l'enfant

Très peu d'études portent spécifiquement sur le traitement des manifestations cutanées de la BL chez l'enfant. Il n'y a pas eu de nouvelles publications sur cet item depuis les dernières recommandations de 2018. Dans la méta-analyse publiée en 2018 décrite plus haut, concernant les enfants, les auteurs n'ont pas retrouvé de données prouvant l'avantage de la doxycycline en termes d'efficacité et de sécurité pour le traitement de la BL, quelle que soit sa manifestation clinique (cutanée, neurologique ou articulaire) chez les enfants ou les adultes.

L'amoxicilline (50 mg/kg/jour en 3/j), le céfuroxime-axétil (20-30 mg/kg/j en 2/j), l'azithromycine (20 mg/kg le premier jour puis 10 mg/kg/j pendant 4 jours), la clarithromycine (15 mg/kg/j en deux prises pendant 14 jours) et la phénoxy méthylpénicilline (50 000-100 000 UI/kg/jour en 3/j) ont tous montré une bonne tolérance et une efficacité dans ce groupe d'âge dans des études contrôlées (106, 274, 276, 283). Le céfuroxime-axétil et l'azithromycine ayant des impacts écologiques élevés devraient être évités le plus possible en raison des effets délétères connus des altérations du microbiote intestinal chez l'enfant (notamment l'obésité).

Chez l'enfant âgé de moins de 8 ans, la doxycycline était jusqu'à présent contre-indiquée compte tenu d'effets secondaires rapportés pour la tétracycline au niveau de la coloration de l'émail des dents. Toutefois, une revue récente de la littérature publiée en 2023 (297), dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'exposition aux antibiotiques pendant la petite enfance sur la santé dentaire, a retrouvé que l'exposition de la petite enfance à la doxycycline (à n'importe quelle dose) n'était pas associée à la coloration dentaire et qu'il n'y avait aucune preuve que les nouvelles formulations de tétracycline (doxycycline et minocycline) aux doses actuellement recommandées entraînaient des effets indésirables sur la santé dentaire. Il est donc possible, dans le cadre d'une balance bénéfices/risques favorable (molécule efficace, fréquence d'administration plus faible (2 fois par jour *versus* 3 fois par jour pour l'amoxicilline), moindre impact écologique sur les microbiotes) et après information des parents et de l'enfant sur cet effet secondaire potentiel mais rare, de prescrire un traitement par doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans pour la prise en charge de l'EM où la durée de traitement est courte (le risque potentiel de coloration dentaire étant directement lié à l'exposition cumulative) (298), dès lors que celui-ci est capable d'avaler des comprimés car il n'existe pas à ce jour de formulation pédiatrique de cette molécule.

Les durées étudiées chez l'enfant dans les études sont de 14 jours, sauf pour l'azithromycine. Il n'a pas été trouvé d'essais ayant étudié des durées plus courtes chez l'enfant, notamment 10 jours, probablement parce que la doxycycline n'est pas l'antibiotique de première intention, surtout chez les enfants de moins de 8 ans, chez lesquels elle était contre-indiquée jusqu'à récemment, mais la stratégie thérapeutique est amenée à évoluer dans les années à venir.

Chez la femme enceinte

Aucune étude portant spécifiquement sur le traitement de l'EM chez les femmes enceintes ou allaitantes n'a été trouvée.

Rien ne suggère qu'il faille traiter différemment les femmes enceintes du reste de la population. Le centre de référence sur les agents tératogènes (crat.fr) indique qu'il est possible d'utiliser la doxycycline au premier trimestre. Au-delà du premier trimestre, dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable car le risque de coloration des dents de lait n'a pas été mis en évidence avec cette molécule, à la différence des autres tétracyclines qui peuvent induire une coloration des dents de lait du futur enfant, sans hypoplasie de l'émail ni de prédisposition aux caries, et sans conséquences pour les dents définitives dont la calcification ne commence qu'après la naissance. Aucun effet malformatif particulier n'a été mis en évidence à ce jour. Ainsi, du fait d'une balance bénéfices/risques favorable (durée de traitement moins longue, 2 prises seulement par jour, impact écologique faible, efficacité équivalente aux autres molécules) et après information de la femme enceinte, la prescription de doxycycline peut être proposée pour la prise en charge de l'EM chez la femme enceinte, quel que soit le stade de la grossesse. Chez la femme allaitante, pour les traitements de courte durée, l'utilisation de la doxycycline, si elle est réellement nécessaire, est envisageable. L'amoxicilline est la meilleure alternative thérapeutique dans les situations où la prescription de doxycycline ne serait pas acceptée par la patiente.

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

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Grades
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) États-Unis, 2014 (299)	Amoxicilline (1,5-2,0 g/j) ou céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j) ou doxycycline (100 mg × 2/j) pendant 4-6 semaines ou azithromycine 250-500 mg/j (10 mg/kg, max 500 mg) pendant 21 j minimum	Privilégier doxycycline si co-infection à <i>Anaplasma</i> ou <i>Ehrlichia</i> envisagée Choix de l'ATB, de la dose et de la durée selon la durée et la sévérité des symptômes, de la tolérance, de l'âge, du terrain, de l'utilisation de corticoïdes, du prix, de la qualité de vie, et de la préférence du patient En cas de rechute/progression de l'infection sous traitement : traitement avec la même molécule ou un autre traitement oral ou Peni G IV ou ceftriaxone IV	2b 2e (traitement rechute ou progression de la maladie)
Swiss Society of Infectious Diseases, 2016 (300)	Ceftriaxone ou doxycycline (dose et durée non précisées)	-	NA
Belgium guidelines Belgique, 2016 (214)	Doxycycline (100 mg × 2/j) pendant 10 j	Amoxicilline (1,5-2 g/j) ou céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j) ou clarithromycine (500 mg × 2/j) pendant 14 j ou azithromycine (1 g à J1, puis 500 mg/j) pendant 4 j ou (500 mg/j) pendant 7 j	NA
Guideline of the German Dermatology Society, 2017 (103)	Doxycycline 100 mg × 2/j ou 200 mg/j pendant 10-14 j (> 9 ans 4 mg/kg/j) ou amoxicilline 500-1 000 mg × 3/j pendant 10-14 j (50 mg/kg/j) ou céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j) pendant 14 j ou azithromycine (250 mg × 2/j) pendant 5 à 10 j Si EM multiple ou signes associés (syndromes pseudo-grippaux), durée 14-21 j		A1
ESGBOR, 2017 (86)	Doxycycline pendant 10 j ou amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou phénoxyméthylpénicilline, pendant 14 j	Azithromycine pendant 5 à 10 j, si contre-indications pour les β-lactamines ou les tétracyclines	NA
NICE guideline, 2018 (87)	Doxycycline 100 × 2/j ou 200 mg/j pendant 21 j (2,5 mg/kg en 1 ou 2 doses ou 5 mg/kg si infection sévère)	Amoxicilline 1 g × 3/j (30 mg/kg × 3/j) pendant 21 j Azithromycine 500 mg/j (10 mg/kg) pendant 17 j	A1 E1 (alternative)
HAS, 2018 (301)	Doxycycline (100 mg × 2/j ou 200 mg/j) ou amoxicilline (1 g × 3/j), pendant 14 j	Azithromycine (1 g à J1, puis 500 mg/j) pendant 7 j	-

Recommandations sociétés savantes françaises, 2019 (25) (88)	Doxycycline (100 mg x 2/j) pendant 14 j	Amoxicilline (1 g x 3/j) pendant 14 j	A1 E1 (alternative)
<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i> États-Unis, 2020 (85)	Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg x 1/j pendant 10 j (CI grossesse, âge < 8 ans) ou amoxicilline 500 mg x 3/j (50 mg/kg) pendant 14 j ou céfuroxime-axétil 500 mg x 2/j (30 mg/kg/j en 2 prises) pendant 14 j	Azithromycine 500 mg/j pendant 5-10 j	A1 E1 (alternative)

Tableau 14. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusion et d'exclusion	Nombre de patients inclus	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations
Études chez le sujet de plus de 12 ans					
Barsic et al., 2000 (Croatie) (262) Étude bicentrique, contrôlée, ouverte, randomisée Niveau de preuve 2	Inclusion : Âge > 12 ans, > 45 kg, EM (> 5 cm, évolution centrifuge, centre clair) Exclusion : femme enceinte ou allaitante Allergie doxycycline ou azithromycine, ATB actif sur <i>Borrelia</i> < 10 j, maladie hépatique/digestive interférant dans la PK/PD	N = 88 Azithromycine (n = 48) Doxycycline (n = 40)	- Azithromycine 500 mg x 2 à J1 puis 1 x/j. pendant 4 j - Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j Examen clinique, ECG à J14, S8, M6, M12	Guérison complète = disparition EM et atteintes associées à J14 après le début du traitement, sans récurrence durant le suivi Guérison partielle : persistance de signes cliniques à J14 et guérison complète lors du suivi Échec : pas de guérison de l'EM ou des autres signes, ou récurrence, ou effet secondaire	Guérison complète : azithromycine 42/48 (87,5 %) ; doxycycline 29/40 (72,5 %) Guérison partielle : azithromycine 4/48 (8,3 %) ; doxycycline 4/40 (10 %) Échecs : azithromycine 2/48 (4,2 %), 1 pdv et 1 EM ; doxycycline 7/40 (17,5 %), 2 manifestations sévères cardiaques à M6, 1 diarrhée, 4 pdv (p = 0,0731) Disparition EM : azithro 5,6 j vs 7,9 j doxy (p = 0,00021) Limites : effectif faible ; pas de p-value pour les guérisons complètes et partielles, ni d'IC. Mais analyse en ITT.
Cerar et al., 2010 (Slovénie) Étude prospective, monocentrique, ouverte, randomisée (302) Niveau de preuve 2	Inclusion : Âge > 15 ans, consultation dans le centre spécialisé de BL, entre juin 2006 et septembre 2006, EM unique selon la définition CDC Ou EM < 5 cm + piqûre de tique récente + intervalle entre EM et piqûre + évolution centrifuge Exclusion : antécédent de BL, femme enceinte, allaitement, immunodéprimé, allergie aux	285 patients Doxycycline n = 145 Céfuroxime n = 140	Doxycycline 100 mg x 2/j Céfuroxime-axétile 500 mg x2/j Durée : 15 jours Examen clinique à J14, M2, M6 et M12	Efficacité du traitement à J14, M2, M6, M12 Réponse complète : disparition de l'EM avec retour à l'état antérieur Réponse partielle : soit disparition incomplète de l'EM ou apparition ou majoration des symptômes	Doxycycline vs céfuroxime Réponse complète J14 : 73,1 % vs 75 % (p = 0,82) M2 : 86 % vs 89,6 % (p = 0,49) M6 : 95,1 % vs 93,5 % (p = 0,87) M12 : 97,4 % vs 96,5 % (p = 0,72)

	bêta-lactamines ou tétracyclines, ATB avec activité anti- <i>Borrelia</i> > 10 jours, manifestation extracutanée de BL			Échec : persistance de l'EM ou rechute	
Stupica et al., 2018 (Slovénie) Étude contrôlée, randomisée, en ouvert, monocentrique (290) Niveau de preuve 2	Inclusion : 2010 à 2015 Patients ≥ 18 ans reçu en consultation pour un EMM (défini selon les critères européens)	200 patients soit 100 dans chaque groupe : 94 hommes et 106 femmes	- Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j - Ceftriaxone 2 g/j en intraveineux pendant 14 j	- Durée de l'EMM - Évaluation clinique à J14, M2, M6 et M12	Durée médiane de l'EMM : doxycycline (7 j, IQR 7-12 j) versus ceftriaxone (7 j, IQR 7-10 j) p = 0,15 La majorité des patients dans les deux groupes ont retrouvé leur état de santé avant la maladie de Lyme à M2 À M12, 10/170 (5,9 %) ont présenté une amélioration partielle de leurs symptômes. Le risque d'avoir une amélioration partielle à M12 était plus faible dans le groupe doxycycline, mais ce risque était non significatif (OR = 0,52, IC 95 % : 0,26-1,04)
Eliassen et al., 2018 (Norvège) Étude contrôlée, randomisée, en ouvert, monocentrique (107) Niveau de preuve 2	Inclusion : 2011 à 2013 Patients ≥ 18 ans, diagnostic d'un EM (définition de Stanek et al.)	188 patients : 75 hommes et 113 femmes	- Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j - Phénoxyéthylpénicilline (PCV) 650 mg x 3/j pendant 14 j - Amoxicilline 500 mg x 3/j pendant 14 j	- Durée de l'EMM - Proportion des symptômes persistants, tolérance et observance du traitement	- Durée EM : doxycycline (14 j, IQR 3-293 j) versus amoxicilline (13 j, IQR 4-159 j) versus PCV (14 j, IQR 5-91 j) p = 0,277 - 141/188 (75 %) EM ont disparu en moyenne à 28 j, il n'y avait pas de différence significative d'évolution des symptômes entre les 3 groupes de l'étude
Stupica et al., 2022 (Slovénie) Étude contrôlée, randomisée de non-infériorité en ouvert, monocentrique (296)	Inclusion : février 2021 à septembre 2021, Patients ≥ 18 ans reçus en consultation pour un EM (défini selon les critères européens)	150 patients : 66 hommes et 84 femmes	- Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 j - Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j	- Proportion des patients avec échec thérapeutique à M2 de suivi - Persistance de l'EM à M2	- Durée résolution de l'EM après instauration du traitement : doxycycline 7 j (7 j, IQR 7-14 j) versus doxycycline 14 j (14 j, IQR 7-16 j) p = 0,9

Niveau de preuve 2					- Proportion mauvaise évolution à M2 : 3,4 % versus 2,0 %, p = 0,64
Étude chez l'enfant de moins de 15 ans					
Arnez <i>et al.</i>, 2002 (Slovénie) Étude prospective, unicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert (106) Niveau de preuve 2	Du 01/01/1998 au 31/12/1999 Enfant < 15, EM > 5 cm ou < 5 cm mais piqûre de tique et intervalle de temps	84 enfants (40 garçons, 44 filles) : 42 azithro, 42 peniV	- Azithromycine 20 mg/kg/j (max 1 000 mg/j) le 1 ^{er} jour puis 10 mg/kg/j (max 500 mg/j) pendant 4 jours - PeniV 100 000 UI/kg/j (max 3 MUI/j) en 3 prises toutes les huit heures pendant 14 jours Évaluation clinique : J7, J14, M1, M3, M6, M12	Efficacité clinique : durée de l'EM et des symptômes associés Apparition de symptômes majeurs ou mineurs Tolérance du traitement	Durée de l'EM après TTT (moy) : azithro 5,6 j ; peniV 6,3 j ; p = 0,247 Durée SC systémiques associés (moy) : azithro 7 j ; peniV 11,8 j ; p = 0,875 Apparition de SC majeur durant TTT : n = 2/81 (2,5 %) Azithro : apparition d'un EMM à J14 (PL négative) PeniV : apparition d'une méningite lymphocytaire avec PF à J3 de traitement Durée de l'EM avant TTT 3 j (azithro) vs 4 j (peniV) p = 0,032
Eppes SC <i>et al.</i>, 2002 Étude randomisée en ouvert, 3 bras parallèles Niveau de preuve 2 (283)	Enfants > 6 mois à 12 ans avec un érythème migrant	Quarante-trois enfants : n = 13 amoxicilline, n = 15 dans chaque groupe céfuroxime-axétil	Céfuroxime-axétil 2 dosages différents (20 mg/kg/j et 30 mg/kg/j) vs amoxicilline (50 mg/kg/j), 20 jours	Évaluations de suivi de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité J10 et J20, 6 mois et 1 an	39 ont terminé les 12 mois de suivi Régression complète de l'EM à la fin du traitement chez 67 % des patients du groupe amoxicilline, 92 % des patients du groupe céfuroxime 20 mg/kg/j et 87 % des patients du groupe céfuroxime 30 mg/kg/j Absence de problèmes à long terme associés à la BL chez tous les enfants, quel que soit le bras
Nizič <i>et al.</i>, 2012 (Slovénie)	Inclusion : 2004 à 2005, enfant < 15 ans, consultation en maladie infectieuse, EM unique (critère modifié CDC),	135 enfants : 68 filles et 67 garçons	- Clarithromycine 15 mg/kg en deux fois par jour (max 500 mg/12 h)	Durée de l'EM et disparition des symptômes associés	Durée de l'EM et des symptômes associés [médiane de 7 j] [IC : 1-

<p>Étude prospective monocentrique, contrôlée, randomisée, ouverte (274)</p> <p>Niveau de preuve 2</p>	<p>ou EM unique < 5 cm si piquûre de tique récente et apparition de symptômes après un intervalle libre ou lésion cutanée d'évolution centrifuge</p>	<p>EM traité : 66 clarithro, 69 amox</p>	<p>- Amoxicilline 50 mg/kg en trois fois par jour (max 500 mg/12 h)</p> <p>Durée totale : 14 jours</p> <p>Suivi J7, J14, M1, M3, M6, M12</p>	<p>Apparition de symptômes mineurs ou majeurs</p> <p>Effets secondaires des médicaments</p>	<p>30] dans le groupe clarithro <i>versus</i> 10 j [IC : 2-40] dans le groupe amox ; p = 0,188</p> <p>Symptômes mineurs (céphalées, arthralgies) : 11 enfants (clarithro) vs 16 enfants (amox) p = 0,507</p> <p>Symptômes majeurs (arthrite, méningite lymphocytaire) : aucun (clarithro), 2 (amox) p = 0,496</p> <p>Pas en ITT (122 enfants analysés, 3 enfants dans le groupe amox perdus de vue)</p>
--	---	--	--	---	---

EM = érythème migrant ; EMM = érythème migrant multiple ; PF = paralysie faciale périphérique ; TTT = traitement ; ATB = antibiothérapie ; j = jour ; SC = signes cliniques

Avis et recommandations du groupe de travail sur le traitement de l'EM

Avis du groupe de travail

Les données récentes de la littérature de haut niveau de preuve permettent de retenir (grade A) :

- d'une part l'absence de différence d'efficacité entre la pénicilline V, l'amoxicilline, le céfuroxime-axétil, la doxycycline et l'azithromycine en termes d'évolution favorable (= disparition de l'EM < 2 mois, sans PTLDS) ;
- et d'autre part une efficacité comparable de la doxycycline d'une durée de 10 jours versus 14 jours (retrouvée dans plus de 3 essais contrôlés randomisés).

Ainsi, le groupe de travail, en accord avec les pratiques de bon usage des antibiotiques, choisit de proposer la doxycycline en première intention pour le traitement de l'EM chez tous les patients, y compris les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes, en raison d'une prise en 1 ou 2 fois par jour, du profil d'effets indésirables moindre, d'un impact plus faible sur le microbiote intestinal, des possibilités de durée de traitement raccourcie, de son activité sur d'autres agents pathogènes éventuellement transmis par les tiques et du plus grand nombre d'études disponibles par rapport aux autres molécules (grade AE).

L'amoxicilline constitue l'alternative de première intention à privilégier en raison de sa tolérance, sa disponibilité en sirop chez l'enfant, son impact raisonnable sur le microbiote intestinal (grade AE).

L'azithromycine n'est positionnée qu'en seconde alternative en raison des effets indésirables potentiellement sévères (allongement du QT, diarrhée post-antibiotique, impact sur le microbiote intestinal) (grade AE).

Les céphalosporines de 3^e génération parentérale doivent être évitées dans la prise en charge de l'EM en raison de leur absence d'efficacité supérieure aux traitements *per os* (même pour l'EMM) et des effets indésirables (diarrhée post-antibiotique, complication du traitement intraveineux et impact sur le microbiote intestinal) (grade AE).

Dans la majorité des cas (> 90 %), la réponse au traitement est excellente, avec une disparition rapide et complète de l'EM entre une semaine et un mois après le début de l'antibiothérapie. L'efficacité du traitement doit faire l'objet d'un suivi clinique exclusivement, la sérologie n'étant pas indiquée pour le diagnostic et le suivi de l'EM. Cette évaluation clinique de suivi permettra de détecter une éventuelle évolution atypique, la présence de symptômes persistants ou l'apparition de nouveaux symptômes.

Recommandations

En cas d'EM isolé ou multiple, l'antibiothérapie est indispensable et doit être débutée rapidement (grade A).

Le traitement recommandé est le suivant.

En 1^{re} intention (grade AE) :

- doxycycline 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant, y compris < 8 ans, sans dépasser 200 mg/j en 2 prises pendant 10 jours en première intention (grade A). Chez l'enfant de moins de 6 ans et > 20 kg, les comprimés prescrits doivent être diluables (doxycycline comprimé diluable dans l'eau, seule galénique disponible non substituable EFG) (grade A) (cf. guide d'usage en annexe). Chez l'enfant < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée, faute de galénique disponible et de l'administration

en 2 fois/j de la doxycycline (grade AE). Chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE) ;

- en cas de forme clinique avec des EM multiples, le traitement sera de 14 jours (grade B).

Alternative de 2^e intention (grade AE) :

- amoxicilline 50 mg/kg/j sans dépasser 4 g/jour en 3 prises par jour espacées de 8 h pendant 14 jours, chez l'adulte, l'enfant de tout âge et la femme enceinte ou allaitante (grade A) ;
- En cas de forme clinique avec des EM multiples, le traitement par amoxicilline sera de 14 jours également (grade B).

Alternative de 3^e intention (grade AE) :

- l'azithromycine administrée en une prise, à la dose de 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j pendant les 4 jours suivants, soit 5 jours au total, chez l'adulte et la femme enceinte ; et 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j pendant 5 jours, chez l'enfant (grade B) ;
- ce traitement doit être proposé uniquement si les traitements de première et deuxième intention sont impossibles (grade B) ;
- en cas de forme clinique avec des EM multiples, l'azithromycine pourra être proposée pendant 5 jours (grade AE).

Surveillance

Il est recommandé de revoir les patients traités pour un EM simple ou multiple pour suivre l'évolution clinique, notamment pour détecter une éventuelle évolution atypique, la présence de symptômes persistants ou l'apparition de nouveaux symptômes (grade AE).

En l'absence de réponse clinique un mois après le début du traitement, il est recommandé de (grade AE) :

- s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient ;
- discuter un diagnostic différentiel ;
- solliciter un examen spécialisé, notamment par un dermatologue ou un avis auprès d'un centre de compétence ou de référence.

4.3.1.2. Lymphocytome borrélien

Synthèse des recommandations sur le traitement du lymphocytome borrélien

Les recommandations concernant le traitement antibiotique du lymphocytome borrélien sont résumées dans le tableau 4.

La doxycycline (200 mg/j) et l'amoxicilline (1,5 à 3 g/j) sont recommandées en première intention pour le traitement du lymphocytome borrélien. Le céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j) est indiqué en alternative de 1^{re} intention dans les recommandations américaines, allemandes et de l'ESGBOR. L'usage de l'azithromycine à différentes doses est proposé en alternative dans les recommandations américaines, allemandes et de l'ESGBOR. La durée du traitement du lymphocytome borrélien varie de 10 à 21 jours (294) selon la molécule utilisée (voir tableau 4).

Tableau 15. Synthèse des recommandations sur le traitement de lymphocytome borrélien

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Grades
<i>International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)</i> États-Unis, 2014 (299)	Pas de recommandations	-	
<i>Belgium guidelines</i> Belgique, 2016 (214)	Pas de recommandations	-	
<i>Swiss Society of Infectious Diseases</i> 2016 (300)	Pas de recommandations	-	
<i>Guideline of the German Dermatology Society, 2017 (103)</i>	Doxycycline (100 mg × 2/j ou 200 mg/j) ou amoxicilline (0,5-1 g × 3/j) ou céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j), pendant 14-21 j ou azithromycine (250 mg × 2/j) pendant 5 à 10 j	-	A
ESGBOR, 2017 (86)	Doxycycline ou amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou phénoxyéthylpénicilline pendant 14 j	Azithromycine pendant 5 à 10 j, si contre-indication pour β-lactamines ou cyclines	B
HAS, 2018 (301)	Doxycycline (100 mg × 2/j ou 200 mg/j) ou amoxicilline (1-2 g × 3/j), pendant 21 j	Azithromycine (1 g à J1, puis 500 mg/j) pendant 10 j	B
<i>NICE guideline, 2018 (87)</i>	Pas de recommandations	-	
Sociétés savantes françaises, 2019 (25) (88)	Doxycycline (100 mg × 2/j) pendant 21 j	Amoxicilline (1 g × 3/j) pendant 21 j	A
<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis, 2020</i> (85)	Doxycycline (100 mg × 2/j ou 200 mg/j) pendant 21 j ou amoxicilline (0,5-1 g × 3/j) pendant 14 j ou céfuroxime-axétil (500 mg × 2/j) pendant 14-21 j	-	A1

Synthèse des données récentes de la littérature sur le traitement du lymphocytome borrélien

Aucune étude récente n'a été publiée sur le lymphocytome borrélien (LB). La dernière publication spécifiquement associée à cette manifestation clinique de forme cutanée de BL est l'étude de Maraspin *et al.* publiée en 2016 (116). Dans cette cohorte de patients slovènes recrutés entre 1986 et 2014, un total de 144 patients âgés de ≥ 15 ans ont été diagnostiqués avec un LB avec un aspect cutané typique ou confirmé par biopsie cutanée. Le diagnostic de LB était associé à un EM chez 104/144 patients, une sérologie positive chez 72/144 patients (50 %), et/ou l'isolement de *Borrelia* dans le tissu cutané chez 14/42 patients (33 %) n'ayant pas reçu d'antibiothérapie préalablement à la réalisation de la biopsie. D'autres manifestations caractéristiques de BL étaient présentes chez 11/144 patients (7,6 %) : acrodermatite atrophiante chez 1 patient, 8 patients avec une atteinte du système nerveux central (5 méningoradiculites, 2 méningites et paralysies faciales et 1 avec paralysie faciale mais sans méningite (LCR normal), 3 patients avec arthrite, 2 patients avec atteinte oculaire et 2 avec atteinte cardiaque (1 avec des crises intermittentes d'arythmie et 1 avec un BAV1) qui a disparu après le traitement par la ceftriaxone. Seize autres patients (11,1 %) ont signalé des symptômes fonctionnels prononcés (principalement des maux de tête, de la fatigue, des arthralgies, des myalgies) qui sont apparus avec des manifestations cutanées. Les patients qui présentaient un LB isolé ou associé à un EM ont reçu un traitement oral de 14 jours à base de doxycycline (100 mg 2/j), d'amoxicilline (500 mg 3/j), de céfuroxime-axétil (500 mg 2 fois par jour), de phénoxyméthylpénicilline (1,5 million d'U 3 fois par jour) ou d'azithromycine (500 mg 2 fois par jour le premier jour, suivis de 500 mg une fois par jour pendant 4 jours). Les patients présentant des symptômes ou des signes indiquant une forme disséminée extracutanée de BL ont été traités par ceftriaxone intraveineuse 2 g une fois par jour pendant 14 jours. Le lymphocytome a disparu dans un délai médian (IQR) de 21 (10-30) jours après le début du traitement. Le délai de résolution du LB après le début du traitement antibiotique était associé à l'âge du patient, à la durée d'évolution de la lésion avant le traitement et à la présence de signes cliniques caractéristiques de la BL disséminée extracutanée. L'échec du traitement est survenu chez 14 des 144 patients (9,7 % [IC 95 % : 5,4-15,8]) :

- 11/85 (12,9 % [IC 95 % : 6,6-22,0]) pendant la période 1 (durée de traitement de 14 jours) ;
- 3/59 (5,1 % [IC 95 % : 1,1-14,2]) pendant la période 2 de l'étude (durée de traitement de 14 jours).

L'échec du traitement a été défini comme (1) l'apparition de manifestations extracutanées caractéristiques de BL (2 patients ; 1,4 %), (2) l'apparition ou la persistance de symptômes fonctionnels prononcés qui n'avaient pas d'autre explication évidente (7 patients ; 4,9 %), (3) la persistance du LB pendant plus de deux mois après le début du traitement antibiotique (4 patients ; 2,9 %) ou (4) la démonstration de la présence de *Borrelia* dans une culture cutanée répétée au site de la première biopsie 2 à 3 mois après le début du traitement antibiotique (1 patient ; 0,7 %). Pour le retraitement en cas d'échec, les 11 patients ont reçu la ceftriaxone intraveineuse (pour les échecs de type 1 et 2) ou un antibiotique oral alternatif (pour les échecs de type 3 et 4) pendant 14 jours. Les patients présentant des symptômes de BL disséminée extracutanée avant le traitement avaient un risque presque 4 fois plus élevé [IC 95 % : 1,22-13,07] d'échec du traitement que ceux qui ne présentaient pas de tels symptômes. Tous les patients dont le traitement a échoué ont connu une évolution sans incident après le retraitement.

Avis et recommandations du groupe de travail sur le traitement du lymphocytome borrélien

Avis du groupe de travail

Le groupe de travail, selon les mêmes critères de bon usage des antibiotiques développés pour l'EM et en raison d'études de plus haut niveau de preuve, choisit de privilégier en première intention la doxycycline pour le traitement du lymphocytome borrélien chez tous les patients, quel que soit le terrain (grade B).

L'amoxicilline est positionnée en alternative de deuxième ligne (grade AE).

L'azithromycine est l'alternative de troisième intention et les C3G ne sont pas recommandées dans cette indication (grade AE).

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

Recommandations

En cas de lymphocytome borrélien, l'antibiothérapie est indispensable et doit être débutée rapidement (grade A).

En 1^{re} intention (grade AE) :

- doxycycline 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant, y compris < 8 ans, sans dépasser 200 mg/j en 2 prises pendant 21 jours en première intention (grade A). Chez l'enfant de moins de 6 ans et > 20 kg, les comprimés prescrits doivent être diluables (doxycycline comprimé diluable dans l'eau, seule galénique disponible non substituable EFG) (grade B) (cf. guide d'usage en annexe). Chez l'enfant < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée, faute de galénique disponible et de l'administration en 2 fois/j de la doxycycline (grade AE). Chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE).

Alternative de 2^e intention (grade AE) :

- amoxicilline 50 mg/kg/j sans dépasser 4 g/jour en 3 prises par jour espacées de 8 h pendant 21 jours, chez l'adulte, l'enfant de tout âge et la femme enceinte ou allaitante (grade B).

Alternative de 3^e intention (grade AE) :

- l'azithromycine 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j pendant les 9 jours suivants, soit 10 jours au total chez l'adulte et la femme enceinte, en une prise et 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j chez l'enfant, en une prise (grade B) ;
- ce traitement doit être proposé uniquement si les traitements de première et deuxième intention sont impossibles (grade AE).

Surveillance

- Une surveillance clinique avec réévaluation clinique systématique à la fin du traitement est recommandée (grade AE).
- En l'absence de réponse clinique 2 à 4 mois après l'arrêt du traitement, il est recommandé de discuter un diagnostic différentiel et de solliciter un examen spécialisé, notamment par un dermatologue ou un avis auprès d'un centre de compétence ou de référence (grade AE).

4.3.1.3. Acrodermatite chronique atrophiante

Synthèse de recommandations sur le traitement de l'acrodermatite atrophiante

Les recommandations concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante sont résumées dans le tableau 6.

De façon consensuelle, toutes les recommandations européennes positionnent la doxycycline (200 mg/j) en première intention et la ceftriaxone (2 g/j) ou l'amoxicilline à des posologies variables en alternative pour le traitement de l'ACA. La durée du traitement varie de 14 à 30 jours selon les pays (294).

Tableau 16. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'ACA

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnés)	Alternatives	Grades
<i>International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)</i> États-Unis, 2014 (299)	Pas de recommandations	-	-
<i>Swiss Society of Infectious Diseases, 2016</i> (300)	Pas de recommandations		NA
<i>Belgium guidelines</i> Belgique, 2016 (214)	Doxycycline 100 mg × 2/j pendant 21 à 28 j ou ceftriaxone 2 g/j pendant 14 j		NA
<i>Guideline of the German Dermatology Society 2017</i> (103)	Doxycycline (100 mg × 2/j ou 200 mg/j) ou amoxicilline (0,5-1 g × 3/j) pendant 30 j Si associée à des symptômes neurologiques : pénicilline G (4 × 5 MU/j) ou ceftriaxone (2 g/j) Ou céfotaxime (2 g × 3/j) pendant 14 à 21 j		C
ESGBOR, 2017 (86)	Doxycycline ou amoxicilline ou céfuroxime-axétil pendant 21 à 28 j ou phénoxyméthylpénicilline, pendant 21 à 28 j	Azithromycine pendant 5 à 10 j, si contre-indication pour β-lactamines ou cyclines	C
NICE guideline, 2018 (87)	Doxycycline 100 mg × 2/j en 1 ou 2 prises pendant 28 j	Amoxicilline 1 g × 3/j ou ceftriaxone (2 g/j), pendant 28 j	NA
HAS, 2018 (301)	Doxycycline 200 mg/j pendant 28 j	Ceftriaxone 2 g/j, pendant 28 j	C
Sociétés savantes françaises, 2019 (25) (88)	Doxycycline 200 mg/j pendant 28 j	Ceftriaxone 2 g/j, pendant 28 j	C

Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis 2020 (85)	Doxycycline 100 mg × 2/j en 1 ou 2 prises ou amoxicilline 0,5-1 g × 3/j ou céfuroxime-axétil 500 mg × 2/j, pendant 21-28 j		B
---	--	--	---

Synthèse des données récentes de la littérature sur le traitement de l'acrodermatite atrophiante

La synthèse des données de la littérature, concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante, est présentée dans le tableau 7.

Peu d'études portent spécifiquement sur le traitement de cette atteinte cutanée rare. Elles sont pour la plupart anciennes. Seules 2 nouvelles publications ont été identifiées depuis les dernières recommandations de 2018.

En 2021, Moniuszko *et al.* ont décrit (303), dans une cohorte de faible effectif, le succès thérapeutique par régression des lésions cutanées chez 5/8 patients traités par ceftriaxone IV 2 g/j pendant 28 jours (niveau de preuve 4).

Maraspin *et al.* ont décrit 2 cas d'ACA chez l'enfant, une enfant de 13 ans et une autre de 15 ans qui ont été traitées respectivement par la ceftriaxone en IV (2 g/j) pendant 3 semaines et doxycycline 100 mg x 2/j pendant 4 semaines (304). La lésion cutanée a entièrement disparu respectivement à 1 an et 2 ans de suivi. À 2 ans de suivi, les deux adolescentes étaient en parfaite santé (niveau de preuve 4).

Les études antérieures publiées sur l'ACA sont anciennes et avec un faible effectif. Celles retenues sont avec des patients recrutés sur un aspect clinique compatible et une sérologie positive ou une PCR ou culture de biopsie cutanée positive. En effet, l'aspect clinique de l'ACA est caractéristique avec peu de diagnostics différentiels sur le plan dermatologique. Cet aspect associé à une sérologie fortement positive est très évocateur du diagnostic. La plupart des études sont des cohortes en soin courant, le choix du traitement est donc laissé à l'appréciation du praticien, avec une grande hétérogénéité au sein de chaque étude. Les schémas thérapeutiques étudiés sont : la pénicilline intraveineuse, la ceftriaxone IV et la doxycycline (305-308). Les durées de traitement s'étendent de 7 à 30 jours. Les critères de jugement étaient essentiellement cliniques : disparition du caractère inflammatoire de la lésion et disparition de l'œdème. Le caractère atrophique de la peau était considéré dans toutes les études comme une séquelle qui n'était pas liée à une infection active. Les échecs rapportés étaient principalement des atteintes articulaires ou neurologiques non guéries par le traitement et les critères de jugement n'étaient pas souvent décrits dans ces cohortes. Or, des atteintes périphériques sont souvent associées à l'ACA (123, 306) et la différence entre les symptômes fonctionnels et les séquelles était rarement faite. Le taux de réussite selon les schémas antibiotiques varie de façon importante (25 à 100 %) et ne peut pas être comparé entre les études du fait de l'hétérogénéité des critères de jugement et des délais d'évaluation après traitement avant de considérer l'échec thérapeutique.

Aucune étude n'a été trouvée concernant le traitement non antibiotique de l'ACA, notamment sur l'utilité d'un traitement local (comme le port de bas de contention) et sur des travaux étudiant l'intérêt d'une bithérapie.

Aberer *et al.* (306) ont suivi 46 patients atteints d'ACA pendant 1 an : 14 patients étaient traités par ceftriaxone 2 g/j pendant 15 jours et 32 patients par pénicilline V orale 1,5 million UI x 3/j ou par doxycycline 100 mg x 2/j pendant 20 à 30 jours. À 6 et 12 mois du traitement, 4/14 (28,6 %) patients du groupe ceftriaxone ont présenté une régression partielle des lésions cutanées. Parmi les 11 patients traités par voie orale pendant 20 jours (5 sous pénicilline V et 7 sous doxycycline), 6 ont bénéficié d'un nouveau traitement à 6 mois à la suite de la persistance des lésions cutanées (n = 3, 1 sous pénicilline V et 2 sous doxycycline), à l'apparition d'une neuropathie (n = 1, dans le groupe doxycycline) ou d'une arthralgie (n = 2, dans le groupe doxycycline). Parmi les 21 patients traités par voie orale pendant

30 jours (14 sous pénicilline V et 7 sous doxycycline), seul 1 patient a présenté des arthralgies résiduelles et a bénéficié d'une seconde ligne de traitement qui a permis d'obtenir un succès thérapeutique. **Cette étude semble indiquer qu'un traitement de 30 jours par antibiotique oral est plus efficace que la ceftriaxone en intraveineuse pendant 14 jours.** Toutefois, le critère d'échec du traitement reste discutable, car l'aspect lésionnel cutané peut persister après la résolution de l'infection évolutive, c'est-à-dire après l'élimination de *Borrelia* par le traitement antibiotique. De plus, le développement d'arthralgies ou de douleurs neuropathiques secondaires doit faire l'objet d'une évaluation clinique rigoureuse pour établir si elles correspondent à une forme articulaire ou neurologique évolutive de *Borrelia* par échec du traitement antibiotique ou à un PTLDS, certains symptômes non spécifiques comme les arthralgies et les douleurs neuropathiques pouvant être des séquelles et donc non attribuables à *Borrelia* active.

Tableau 17. Synthèse des études concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante chez l'adulte

Auteur année Niveau de preuve	Critères d'inclusion	Type d'étude Interventions	Nombre de sujets	Critères de jugement	Résultats
Weber et al. 1988 Niveau de preuve 4 (307)	Inclusion entre (1978-1987) EM ou ACA Seuls les résultats concernant les ACA sont rapportés Critères diagnostiques : * coloration bleu rouge atrophique d'une extrémité * sérologie > 1/64 (IF indirecte technique Wiske et al.)	Cohorte prospective Suivi > 6 mois clinique/sérologique Traitement selon les soins courants Phénoxyéthylpénicilline IV, 3 à 4,5 MU 21 à 28 j (n = 8) ; propicilline IV, 3,0 MU, 21 à 28 j (n = 6) ; clemizol-pénicilline-G IV, 1 MU 7 à 10 j (n = 3) ; benzathinpénicilline, 2,4 MU 1 x/semaine 21 à 28 j ; pénicilline G, 10 à 20 MU/J (7 à 10 j) (n = 1), suivie par propicilline, 3 MU 21 j ; tétracycline, 500 mg x 2 21 j (n = 1) ; doxycycline, 100 mg x 2 10-21 j (n = 3) ; minocycline, 100 mg x 2/j 7 à 14 j (n = 2) ; amoxicilline, 500 mg x 3 28 j ; ceftriaxone IV, 2 g/j 14 j (n = 2) ; amox-ac.clavulanique, 500/125 mg x 3 7 j (n = 2)	34	Critères cliniques : persistance œdème, persistance coloration rouge ou violacée L'atrophie n'était pas considérée comme une forme active Critères paracliniques : sérologie par IFF selon technique Wiske	Exclusion : 2 patients perdus de vue Pas de différence entre les différents groupes de traitement : 15/32 patients en RC - pénicilline orale (7/14) : durée moyenne de résolution des symptômes 18 mois [extrêmes : 3-44] - pénicilline IV (6/9) : durée moyenne de résolution des symptômes 9 mois [5-28] - tétracycline (2/6) : durée 14 mois [7-20] 9 patients ont été traités à nouveau (1 rechute d'ACA, 4 symptômes de neuropathies persistantes, 1 paresthésie isolée, 1 myosite, 1 arthralgie) 10 mois en moyenne après le traitement initial [1-72] [une seule culture positive uniquement dans un cas de rechute]
Hassler et al., 1990 (305) [Allemagne] Niveau de preuve 4 [sur cette question]	Symptômes > 6 mois compatibles avec BL tardive : arthrites récurrentes, neuropathies périphériques, ACA Sérologie + IF 1/256 ou 200 u/ml en ELISA [non détaillé] Absence d'autre diagnostic (maladies auto-immunes ou infectieuses/facteur rhumatoïde normal et TPHA)	Essai prospectif randomisé Suivi : 3, 6, 12, 18 et 24 mois Essai prospectif randomisé, céfotaxime IV 2 g x 3 pénicilline G IV 2 x 10 Méga U/j Corticoïdes IV dans les deux bras avant la première injection [prévention d'une réaction d'hypersensibilité] Durée 10 jours	135 [8 ACA, 4 dans chaque bras]	Les patients étaient classés en rémission complète, partielle ou sans effet Les critères de classification pour l'atteinte cutanée n'ont pas été décrits	Seuls les résultats concernant les patients atteints d'ACA sont décrits [les autres sont décrits dans les paragraphes dédiés] Rémission complète : 1/4 [2 %] dans le groupe pénicilline, 2/4 [50 %] dans le groupe céfotaxime Rémission partielle : 2/4 [50 %] dans le groupe céfotaxime Absence d'effet : 2/4 [50 %] dans le groupe pénicilline Absence de comparaison statistique
Aberer et al. 1996	Critères diagnostiques	Cohorte prospective Suivi 12 mois	46	Critères cliniques : échec défini par la persistance de l'érythème 6 mois après traitement	* Ceftriaxone 2 g/j, 15 j (n = 14) => échec dermato = 28,6 % (n = 4)

<p>(306) (Autriche) Niveau de preuve 2</p>	<p>ACA histologiques et sérologie (ELISA) + signes neurologiques compatibles</p>	<p>Traitement selon les soins courants Étude du suivi : PCR urinaire avant et après TT (n = 26) (résultats non détaillés ici)</p>		<p>Autres échecs non définis Critère paraclinique : Suivi ELISA (+ si OD > 0,4)</p>	<p>* Pénicilline 1,5 MUI x 3/j, 20 j (n = 5) => échec dermato = 20 % (n = 1) ; échec non dermato 7 % (n = 1) (arthralgies résiduelles) * Doxycycline 100 mg x 2, 20 j (n = 7) => échec dermato 14 % (n = 1) ; échec global = 71 % (n = 5) (deux arthralgies, une neuropathie persistante, un nodule fibrinoïde) * Doxycycline 100 mg x 2, 30 j (n = 7) => échec = 0 -> Tous les échecs ont été retraités avec succès</p>
<p>Kindstrand et al., 2002 (308) Niveau de preuve 4</p>	<p>[1987 à 1991] Critères diagnostiques ACA histologiques et sérologie + signes neurologiques compatibles</p>	<p>Cohorte rétrospective Suivi 3, 6, 12, 18 et 24 mois Bilan neurologique avec examen clinique et EMG analyse LCS Suivi > 6 mois Traitement selon soin courant 11 patients traités 14 j avec benzyle pénicilline IV + 14 j doxycycline orale 10 patients avec céfuroxime IV 14 j + 14 j doxycycline orale 26 patients par doxycycline <i>per os</i> 21 j</p>	<p>47</p>	<p>Critères cliniques : examens dermatologiques/neurologiques en aveugle des résultats EMG et par le même investigateur Critères paracliniques : EMG "neurography index" selon <i>Huddinge University Hospital</i></p>	<p>Évolution cutanée * Disparitions de l'œdème et de chaleur 85 % des cas [n = 40] à 6 mois, persistance atrophie et télangiectasies [proportion non précisée] * Évolution selon le traitement indifférente selon les groupes [données statistiques non détaillées]</p>
<p>Moniuszko et al. Niveau de preuve 4 (303)</p>	<p>Critères diagnostiques ACA histologiques</p>	<p>Cohorte rétrospective Recueil des données cliniques, bactériologiques, sérologiques et histologiques, recueil de l'évolution sous traitement [selon les soins courants]</p>	<p>9</p>	<p>Cette cohorte est essentiellement descriptive, anatomopathologique et évolution de la clinique sous le traitement</p>	<p>* La durée des symptômes variait de 2 mois à 2 ans * 5/8 patients étaient en rémission partielle ou complète après 28 jours de ceftriaxone IV * Aucun effet indésirable n'avait été observé</p>

Avis et recommandations du groupe de travail sur le traitement de l'ACA

Avis du groupe de travail

Le groupe de travail, selon les mêmes critères de bon usage des antibiotiques développés pour l'EM, choisit de privilégier en première intention la doxycycline ou la ceftriaxone pour le traitement de l'acrodermatite atrophiante (grade C). L'azithromycine et l'amoxicilline ne sont pas recommandées dans cette indication (absence de données dans la littérature) (grade AE). Cette manifestation tardive de la BL nécessite un traitement prolongé à 28 jours.

Recommandations

En cas de lésion clinique d'acrodermatite atrophiante, l'antibiothérapie est indispensable et la durée de traitement recommandée est de 28 jours (grade C).

En 1^{re} intention :

- doxycycline 200 mg/j chez l'adulte en 2 prises (selon la tolérance digestive) pendant 28 jours en première intention (grade C) ;
- chez la femme enceinte, ceftriaxone 2 g/jour en une seule prise pendant 28 jours, compte tenu du manque de données de la doxycycline prescrite pendant une durée > 21 jours chez la femme enceinte ou allaitante (grade AE) ;
- chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE) ;
- chez l'enfant, les cas d'acrodermatite chronique atrophiante n'ont quasiment jamais été décrits, donc la question de la molécule à utiliser chez l'enfant ne se pose pas. En cas de doute, un avis pourra être sollicité auprès d'un CR MVT (grade AE).

Alternative de 2^{de} intention :

- ceftriaxone 2 g/jour en une seule prise chez l'adulte, 50 mg/kg/jour chez l'enfant sans dépasser 2 g/j (grade C) ;
- en cas de contre-indication aux cyclines et de suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, un avis allergologique spécialisé doit être pris (grade AE).

Le port de chaussettes de contention est indiqué afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse (grade AE).

Surveillance

- Une première consultation de suivi à trois mois est recommandée après la fin du traitement (grade AE). Le suivi régulier de l'évolution par photographie des lésions est utile (grade AE).
- L'amélioration (disparition des signes inflammatoires) des lésions après traitement est lente, pouvant nécessiter plusieurs mois après le traitement initial, d'autant plus que les symptômes sont présents depuis longtemps. En cas de neuropathie périphérique associée, celle-ci peut régresser après traitement ou se constituer en séquelles malgré l'efficacité du traitement sur l'éradication bactérienne et malgré l'amélioration des lésions cutanées, au même titre qu'une douleur mimant les douleurs post-zostériennes, et justifier alors de traitements antalgiques à visée anti-neuropathique (grade AE).
- En cas d'absence d'amélioration trois à six mois après traitement, il est recommandé de discuter un diagnostic différentiel (grade AE). Un examen spécialisé, notamment par un

dermatologue, ainsi que la prise d'un avis auprès d'un centre de compétence ou de référence sont souhaitables (grade AE).

- Les cures d'antibiothérapies itératives ne sont pas recommandées (grade AE).

Il faut informer le patient du fait que (grade AE) :

- le caractère atrophique de la peau est une séquelle et non le signe d'une infection active, et qu'elle ne doit donc pas donner lieu à la reprise de l'antibiothérapie ;
- une insuffisance veineuse séquellaire peut être à l'origine de poussées de dermite de stase (grosse jambe rouge non fébrile), ne nécessitant pas de traitement antibiotique et pouvant être prévenues par le port de contention élastique.

4.3.2. Neuroborréliose

Synthèse des recommandations

Les recommandations concernant le traitement antibiotique des atteintes neurologiques précoces et tardives de BL sont résumées dans le tableau 9.

La majorité des recommandations positionnent la doxycycline ou la ceftriaxone en première intention en fonction de la manifestation neurologique (centrale ou périphérique) et de la durée d'évolution des symptômes (forme précoce ou tardive).

Les études européennes ont montré une efficacité similaire de ces deux molécules dans le traitement de la NBL précoce, mais très peu de données sont disponibles pour la NBL tardive. En raison des effets indésirables de la ceftriaxone en IV et de son large spectre, un grand nombre de ces études recommandent la doxycycline en première intention dans le traitement de la NBL précoce. Pour le traitement de la NBL tardive, plusieurs études recommandent de garder la ceftriaxone en IV en première intention. Les recommandations allemandes, belges, françaises et de l'EGSBOR préconisent la ceftriaxone ou la doxycycline pendant 14 jours pour la NBL précoce, et pendant 21 jours pour la NBL tardive, chez l'adulte et l'enfant. Les recommandations britanniques font une distinction entre les symptômes centraux et périphériques : un traitement par doxycycline ou amoxicilline est recommandé pour les atteintes des nerfs crâniens et/ou les manifestations du système nerveux périphérique. Cette distinction est également introduite dans les recommandations françaises et de l'EGSBOR, ainsi que dans les recommandations américaines de l'IDSA qui préconisent de prolonger le traitement en cas d'atteinte centrale. Les recommandations allemandes proposent également le choix d'une augmentation des posologies de doxycycline à 300 mg/j, quelle que soit la forme de NBL, et les recommandations britanniques une augmentation de la posologie de doxycycline à 400 mg/j et de ceftriaxone à 4 g/jour en cas d'atteinte centrale. En effet, la ceftriaxone ou la doxycycline sont recommandées chez les patients présentant des manifestations du système nerveux central, avec des doses accrues de ceftriaxone de 2 à 4 g par jour ou de doxycycline à 200 mg deux fois par jour (soit 400 mg/j) en cas d'encéphalite, de myélite ou de vascularite. Les recommandations britanniques préconisent un traitement de 21 jours pour toutes les manifestations de la NBL. À noter, la majorité des études prospectives sur le traitement de la NBL ont utilisé la doxycycline à une dose de 200 mg/j. Une étude a utilisé la doxycycline à une dose de 400 mg/j et une autre à une dose de 200 mg/j pendant 2 jours puis 100 mg/j pendant 8 jours.

Pour conclure, dans les différentes recommandations européennes et américaines, le traitement de la NBL repose sur la doxycycline (entre 200 à 400 mg/j ou 4 mg/kg/j sans dépasser 400 mg/j) ou la ceftriaxone (2 à 4 g/j) avec des durées de traitement entre 14 et 21 jours selon les manifestations neurologiques de la NBL (périphérique ou centrale, précoce ou tardive).

Chez l'enfant

Les données sur le traitement de la NBL chez les enfants sont limitées et les études disponibles sont de faible niveau de preuve. Les recommandations européennes et américaines préconisent un traitement de la NBL similaire à celui de l'adulte pour les enfants âgés de 8 ans et plus mais avec des doses adaptées au poids et variables selon les recommandations : doxycycline 2,5-5 mg/kg, ceftriaxone 50-80 mg/kg.

Une actualisation des recommandations américaines a été publiée en 2022 (295). Les modifications apportées aux lignes directrices comprennent l'utilisation de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans pour le traitement de la neuroborréliose.

Synthèse des données récentes de la littérature sur la neuroborréliose de Lyme

Concernant les neuroborrélioses précoces

Récemment, un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo mené en Norvège a évalué l'efficacité d'un traitement de 14 jours (puis 4 semaines de placebo) *versus* 6 semaines de doxycycline pour la NBL (309). Ils ont inclus 105 patients : 52 patients dans le bras « 2 semaines » et 53 patients dans le bras « 6 semaines » dans les analyses en intention de traiter. Seul 1 patient du bras 2 semaines de traitement avait des symptômes évoluant depuis plus de 6 mois et 2 patients dans le bras 6 semaines de traitement. Les patients étaient inclus (309) devant une clinique compatible associée à une PCR *Bb* sl ou une synthèse intrathécale positive dans le LCS définissant une NBL prouvée, ou avec une pléiocytose dans le LCS mais sans synthèse intrathécale prouvée (absence de données ou négative) anti-*Bb* sl pour les NBL possibles (18 patients, dont 6 avec des sérologies *Bb* sl négatives dans un contexte de paralysie faciale ou radiculite périphérique). Seuls un patient du bras « 2 semaines » et 2 patients du bras « 6 semaines » avaient des symptômes évoluant depuis plus de 6 mois. L'efficacité du traitement était évaluée par un score clinique composite de 10 symptômes fonctionnels et 22 symptômes mis en évidence à l'examen clinique neurologique. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration clinique 6 mois après le début du traitement, mesurée par la différence de scores entre le début et la fin du traitement. À 6 mois, le taux de patients présentant une plainte quelle qu'elle soit, y compris des symptômes sans influence sur la vie quotidienne, était de 73 % et 71 % dans les groupes de traitement de 2 et 6 semaines respectivement. Le taux de patients avec au moins une plainte influençant la vie quotidienne (CCS \geq 2) était de 23 % (n = 12) et 22 % (n = 11). Les deux groupes de traitement étaient également similaires en ce qui concerne l'amélioration clinique dans les sous-groupes NBL prouvées et possibles (NBL prouvée 6,3 vs 6,5 ; p = 0,76 (différence moyenne = 0,2 [IC 95 % : - 1,1 à 1,5]) et NBL possible 5,8 vs 5,9 ; p = 0,95 (différence moyenne = 0,08 [IC 95 % : - 2,9 à 2,7])).

Conclusion : cette étude vient soutenir l'argument d'une réduction des durées d'antibiothérapie pour réduire le risque des effets indésirables, des surinfections et de la résistance microbienne. Il est donc possible de proposer un traitement de 2 semaines par doxycycline pour les NBL précoces évoluant depuis moins de 6 mois (niveau de preuve 2).

Un essai contrôlé randomisé de non-infériorité en ouvert finlandais (128) a comparé, dans une cohorte de 210 patients, l'efficacité de la doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 4 semaines (n = 104 patients) *versus* ceftriaxone 2 g/j pendant 3 semaines (n = 106 patients). Les patients ayant une NBL confirmée (symptomatologie clinique compatible + pléiocytose dans le LCS, et synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Bb* sl positive ou PCR *Bb* sl positive dans le LCS) (n = 99) ou une NBL possible (symptomatologie clinique compatible + sérologie *Bb* sl positive, ou EM dans les 3 mois précédents) (n = 88)

ont été inclus. Un prélèvement du LCS était réalisé à l'inclusion des patients dans l'étude, un nouveau prélèvement de contrôle était réalisé à 3 semaines de l'inclusion chez les patients dont les échantillons comprenaient des leucocytes $> 50/\text{mm}^3$. En l'absence d'une amélioration de la pléiocytose de plus de 80 % de la valeur initiale, le traitement était poursuivi jusqu'à 8 semaines pour la doxycycline et à 4 semaines pour la ceftriaxone. Les patients n'ayant pas fait l'objet d'un prélèvement du LCS à 3 semaines étaient contactés par téléphone pour l'évaluation de leur état de santé et des effets indésirables dus à l'antibiothérapie. En cas d'apparition de nouveaux symptômes ou signes cliniques (ex. : PFP) durant le suivi, les patients étaient traités par ceftriaxone en IV pendant 3 semaines parallèlement à la doxycycline dans le groupe doxycycline et les patients du groupe ceftriaxone étaient traités en parallèle par la doxycycline pendant 4 semaines.

Les caractéristiques des patients des deux groupes étaient similaires. Dans l'analyse en intention de traiter (ITT), 94 patients ont été finalement dans le bras doxycycline, dont 51 avaient une NBL confirmée et 43 une NBL possible, et 93 dans le bras ceftriaxone, dont 48 avaient une NBL confirmée et 45 une NBL possible. La durée d'évolution des symptômes était de 4 mois en moyenne (intervalle en moyenne (intervalle 3-10) dans le groupe en ITT « doxycycline » et de 6 mois (intervalle 3,5-11) dans le groupe « ceftriaxone »). La majorité des patients inclus présentaient une neuroborréliose précoce. Neuf patients du bras doxycycline présentaient un tableau de possible NBL tardive (> 6 mois) et 8 dans le bras ceftriaxone. Le critère de jugement principal était l'évolution de l'état de santé des patients mesurée par auto-évaluation sur échelle visuo-analogique (EVA) de leurs symptômes (noté de 0 à 10, où 0 = normal et 10 = mauvais) avant puis à M12 après le traitement lors de la visite médicale de suivi avec un neurologue ou un infectiologue. Le critère secondaire était défini comme la différence entre les groupes « doxycycline » et « ceftriaxone » de la numération des leucocytes dans le LCS, de la protéinorachie, des lactates et du taux de CXCL 13, à 3 semaines du traitement. Dans l'analyse en ITT, le score d'EVA avait diminué de 3,9 points dans le groupe « doxycycline » *versus* 3,8 points dans le groupe « ceftriaxone » (différence moyenne 0,07 [IC 95 % : - 0,67 à 0,82]). En conclusion, l'efficacité était comparable entre les deux traitements en termes de résolution des symptômes de la NBL. Parmi les patients, 64 ont eu une analyse de contrôle du LCS à 3 semaines soit 32 patients dans chaque groupe : 64 % (41/64) avaient une diminution des leucocytes < 80 %. Deux d'entre eux n'ont pas pu poursuivre le traitement à l'étude en raison d'une réaction allergique. Dans le cas de 9 patients, la prolongation du traitement antibiotique n'a pas été effectuée par erreur. Ainsi, selon le protocole, 15 patients sur 94 (16 %) ont reçu un traitement de 8 semaines de doxycycline au total (4 semaines + 4 semaines en raison de l'absence de baisse de plus de 60 % du taux de leucocytes dans le LCS), et 15 patients sur 93 (16 %) un traitement de 4 semaines de ceftriaxone (1 semaine de traitement supplémentaire). Les patients présentant une baisse du nombre de leucocytes du LCR de plus de 80 % avaient un nombre de leucocytes initialement significativement plus élevé que les patients présentant une baisse de moins de 80 % (médiane, 255 vs 95 leucocytes/ μL , $p = 0,03$).

Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le bras « ceftriaxone » (8,5 %) que dans le bras « doxycycline » (4,8 %). Les effets indésirables importants observés dans le bras « doxycycline » étaient éruption cutanée, nausée, photosensibilité, et ceux observés dans le bras « ceftriaxone » étaient éruption cutanée, cytolysé hépatique, diarrhée, infection à *Clostridium difficile* et thrombophlébite superficielle. Aucune réaction de Jarisch-Herxheimer n'a été observée. Le traitement a été arrêté pour 7 patients à la suite d'effets indésirables majeurs (2 patients dans le groupe « doxycycline » *versus* 5 patients dans le groupe « ceftriaxone »).

Un des intérêts, mais aussi une limite de cette étude, est l'inclusion de patients avec une NBL possible caractérisée par une clinique compatible et une sérologie *Bb* si positive ou un antécédent d'EM mais sans confirmation du diagnostic au niveau du LCS. Toutefois, cette situation est possible notamment dans le cas de paralysie faciale, comme expliqué dans la partie sur les formes cliniques. D'après les résultats de la présente étude, ces patients, tels qu'ils ont été définis, bénéficieront également du traitement. Les auteurs justifient leur choix d'une durée de traitement de 21 jours pour la ceftriaxone et de 28 jours pour la doxycycline sur la base d'une étude de 2008 (310) ayant rapporté un nombre important de symptômes résiduels à 4 mois chez les patients ayant reçu un traitement de 14 jours par doxycycline ou ceftriaxone dans les NBL précoces et parce qu'ils ont inclus des patients avec des NBL évoluant depuis plus de 6 mois. Dans cette étude, 43 % des patients ont signalé des symptômes résiduels à l'issue du traitement sans différence entre les deux bras de traitement ($p = 0,982$) (128). À noter, 66 patients avaient reçu des corticoïdes pour une paralysie faciale périphérique (31 patients dans le bras « doxycycline » *versus* 35 patients dans le bras « ceftriaxone »). Un essai similaire avait été conduit en 2007 utilisant le même critère d'EVA, en Finlande également (311), comparant la doxycycline à l'amoxicilline. Cet essai ne retrouvait pas de différence d'efficacité de ces deux molécules (niveau de preuve 2, cette étude est présentée dans le tableau de synthèse de la revue de la littérature sur les NBL).

Au total, cette étude n'a pas montré de différence significative entre 1 mois de doxycycline et 3 semaines de ceftriaxone pour le traitement de patients présentant une neuroborréliose précoce avec une durée d'évolution moyenne des symptômes de plus de 3 mois (niveau de preuve 2).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2018 (312), ayant été sélectionnée dans les recommandations allemandes, rapporte que la doxycycline administrée par voie orale est bien tolérée et que son efficacité est équivalente à celle des bêta-lactamines administrées par voie intraveineuse (pénicilline G, ceftriaxone et céfotaxime) (risque relatif [RR] = 0,98 [IC 95 % : 0,68-1,42], $p = 0,93$), dans les NBL précoces. En conclusion, une durée de traitement de 14 jours serait suffisante pour la neuroborréliose de Lyme précoce, et de 14 à 21 jours pour la neuroborréliose de Lyme tardive (niveau de preuve 4).

La *Cochrane Library* a recensé sept études européennes randomisées (310, 311, 313-318), dont une étude pédiatrique (316), évaluant la pénicilline G, le céfotaxime, la ceftriaxone et la doxycycline pendant 10 à 21 jours. Une étude ouverte randomisée n'a pas rapporté de différence entre un traitement de 14 ou 28 jours avec la ceftriaxone (319). Une étude de cohorte rétrospective sur les manifestations précoces de la BL, principalement cutanées, mais aussi neurologiques, n'a pas montré de différence entre les durées de traitement de moins de 10 jours et de plus de 16 jours (320). Une étude a ensuite démontré la non-infériorité de la doxycycline (200 mg/j) par rapport à la ceftriaxone (2 g/j) pour les manifestations disséminées précoces (290). Les études incluaient peu de manifestations tardives (10 %) et des analyses spécifiques n'ont pas été réalisées. Deux essais randomisés n'ont pas montré des bénéfices significatifs d'une antibiothérapie au-delà de 28 jours. Les effets indésirables de la ceftriaxone, principalement dus à la voie d'administration parentérale ou à son large spectre, incitent à privilégier la doxycycline pour le traitement de la NBL (321).

Concernant les NBL tardives

Les données de la littérature concernant la NBL tardive sont parcellaires et de qualité inégale. À notre connaissance, aucun essai contrôlé dans lequel un traitement antibiotique pour la neuroborréliose de Lyme tardive a été explicitement étudié n'a été mené. La revue de la littérature publiée en 2018 par Rauer *et al.* (312) dans le cadre de l'actualisation des recommandations allemandes rapporte 17 essais

thérapeutiques évalués systématiquement (essais contrôlés randomisés et non randomisés) au sein desquels au total seuls 15 patients atteints de neuroborréliose de Lyme tardive étaient inclus. Ces cas ne peuvent donc pas être évalués séparément, en raison de leur petit nombre et du caractère incomplet des données.

Thérapies adjuvantes

La corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée pour les patients présentant une radiculalgie. Dans le cadre de la PFP, les études sont contradictoires. La seule étude de niveau de preuve 2 n'a pas démontré de différence pronostique à 1 an chez les patients traités par corticoïdes ou non (322).

Avellan *et al.* ont évalué l'usage de la corticothérapie en complément de la doxycycline dans le traitement de la PFP secondaire à une NBL chez des patients adultes. Une étude prospective avec un groupe contrôle historique a été menée dans deux hôpitaux universitaires de Suède entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018. Le groupe contrôle était constitué de patients traités pour une NBL dans l'un des deux hôpitaux entre 1988 et 2002. L'étude a inclus les patients présentant une PFP < 7 jours associée à une pléiocytose +/- une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Bb* sl ou une détection de CXCL13 dans le LCS. Les patients du groupe d'intervention ont été traités par doxycycline 200 mg/j pendant 10 jours associée à une corticothérapie de 60 mg pendant 5 jours puis décroissance sur 5 jours. Tous les patients ont eu une analyse de contrôle du LCS à la fin de l'étude. Les patients du groupe contrôle ont été traités par doxycycline 200 mg/j pendant 10 jours avec un suivi jusqu'à résolution des symptômes ou maximum 12 mois. Au total, 27 patients ont été inclus dans le groupe corticoïdes/doxycycline et 30 patients dans le groupe contrôle. Les groupes étaient similaires en fonction de l'âge et du sexe ($p = 0,47$ et $p = 0,75$ respectivement). La durée des symptômes avant le traitement était significativement plus longue dans le groupe contrôle (21 jours vs 12 jours, $p = 0,0003$). À la fin du suivi, 7 % (2/27) des patients dans le groupe traitement et 20 % (6/30) dans le groupe contrôle avaient des séquelles (PFP de tout grade) ($p = 0,17$). Par conséquent, la corticothérapie n'avait pas d'impact significatif sur l'évolution de la PFP secondaire à une NBL chez les patients sous doxycycline. Toutefois, il est important de noter quelques limites de cette étude : l'utilisation d'un groupe contrôle historique signifie une différence des pratiques médicales et des critères diagnostiques à travers la période d'observation (1988-2018) comparativement au groupe d'intervention (2011-2018), ce qui pourrait être une source de biais de mesure. La durée des symptômes neurologiques paraissait plus longue dans le groupe d'intervention (durée maximale = 7 jours) alors qu'elle n'était pas renseignée dans le groupe contrôle, par conséquent, il est possible que les patients du groupe contrôle aient eu une durée des symptômes neurologiques plus longue au moment de l'initiation du traitement, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur les résultats finaux de l'étude. La faible taille de l'échantillon pourrait masquer certaines différences significatives entre les groupes de l'étude (322) (niveau de preuve 2).

L'étude rétrospective de Jowett *et al.*, réalisée dans un service ORL aux États-Unis entre 2002 et 2015, a comparé l'évolution de la PFP de Lyme à long terme chez les patients ayant reçu une antibiothérapie et ceux ayant reçu concomitamment une antibiothérapie et une corticothérapie. L'étude a inclus tous les patients ayant présenté une PFP secondaire à une NBL durant la période d'observation. La PFP secondaire à la NBL était définie comme une PFP associée à un EM, ou une PFP associée à une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Bb* sl ou à une sérologie *Bb* sl positive en ELISA et WB. Les patients étaient répartis en trois principaux groupes de traitement : le groupe antibiothérapie (monothérapie), le groupe antibiothérapie + corticothérapie (bithérapie) et le groupe antibiothérapie + corticothérapie + traitement antiviral (trithérapie). Une évaluation de la PFP des patients a été réalisée < M3, puis à M3, M6 et M9, sur des paramètres statiques, dynamiques et la syncinésie. Au total,

51 patients ont été inclus dans l'étude dont 18 dans le groupe monothérapie, 17 dans le groupe bithérapie et 16 dans le groupe trithérapie. La moyenne d'âge était de 39,6 ans. L'évolution de la PFP était significativement moins bonne dans les groupes bithérapie et trithérapie que dans le groupe monothérapie ($p < 0,001$ et $p = 0,006$ respectivement) (Jowett *et al.* 2017 (323)) (niveau de preuve 4).

Wormser *et al.* ont évalué 11 patients ayant une PFP associée à une NBL traitée par corticoïdes dans 2 études prospectives réalisées entre 2011 et 2016. Deux visites étaient prévues à M6 et M12 suivant l'inclusion des patients dans l'étude. Tous les patients avaient une sérologie positive en ELISA et WB, la corticothérapie a été initiée avant l'antibiothérapie chez 2 patients, 5 patients ont reçu concomitamment une corticothérapie et une antibiothérapie, et 4 patients ont reçu une corticothérapie après initiation de l'antibiothérapie. L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 46,5 ans (IQR : 25 ans-70 ans), 63,6 % (7/11) des patients présentaient une PFP droite, 27,3 % (3/11) une PFP gauche et 9,1 % (1/11) une PFP bilatérale. Tous les patients étaient traités par doxycycline pendant 14 à 28 jours, et 2 patients étaient traités en association avec la doxycycline par une bêta-lactamine orale. Au total, 6/11 (54,5 % [IC 95 % : 28,0-78,7]) présentaient des séquelles de PFP au moment de la dernière évaluation, qui a eu lieu en moyenne à 13,1 mois après le diagnostic de NBL [IC 95 % : 9,6 mois-19,6 mois]. Les résultats ne montrent pas de bénéfice des corticoïdes dans le traitement de PFP associée à la NBL (Wormser *et al.* 2018 (324)) (niveau de preuve 4).

Dans l'étude de Rojko *et al.* décrite ci-avant (chapitre Forme clinique neuroborréliose), 299/436 patients (68,6 %) ont eu un suivi à M2 et M6 dont 59/64 (92 %) avaient une NBL confirmée, 89/120 (74,2 %) une NBL possible et 151/252 (59,9 %) une PFP de cause inconnue. Au cours du suivi, aucun des patients n'a développé de signe supplémentaire évocateur de BL. Chez 237/298 (79,5 %) patients, la régression de la PFP était complète 6 mois après son apparition. Le pourcentage de patients présentant une régression complète de la PFP était plus élevé dans le groupe présentant une NBL confirmée (51/59, 86 %), suivi du groupe présentant une NBL possible (70/89, 79 %), puis du groupe présentant une PFP d'étiologie indéterminée (116/151, 76,8 %). Dans le groupe avec une NBL possible, la régression complète à M6 était moins fréquente chez les patients avec une pléiocytose comparés à ceux sans pléiocytose (2/7, 29 % vs 68/82, 83 % ; $p = 0,004$). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients qui recevaient de la méthylprednisolone et ceux qui n'en recevaient pas. Dans le groupe avec une NBL confirmée, 6/7 (86 %) ayant été traités par méthylprednisolone et 45/52 (86 %) sans méthylprednisolone ont eu une évolution favorable de la PFP ($p = 0,660$) ; dans le groupe avec une NBL possible, 16/23 (70 %) avec corticoïdes vs 54/66 (82 %) sans corticoïdes ont eu une évolution favorable, $p = 0,172$. L'analyse multivariée a montré que l'évolution défavorable de la PFP était associée à l'âge ($p = 0,034$) et à la durée de la PFP avant le diagnostic ($p = 0,017$). Il n'y avait pas d'association significative entre le traitement par corticostéroïdes ou antibiotiques et l'évolution favorable de la PFP (Rojko *et al.* 2019 (130)) (niveau de preuve 4 (325)).

Ces données sont rassurantes en pratique clinique puisque de nombreux patients avec une PFP de Lyme sont considérés en premier comme des PFP idiopathiques et reçoivent une corticothérapie initiée dans les 48 premières heures après l'apparition des premiers symptômes. Ainsi, savoir que la corticothérapie n'est pas un facteur aggravant de PFP quand elle est liée à Lyme est rassurant pour les cliniciens et les patients. En revanche, si la borréliose de Lyme est prouvée, il est déconseillé de la combiner à une corticothérapie simultanée.

Chez l'enfant

Les données sur le traitement de la NBL chez les enfants sont limitées et les études disponibles sont de faible niveau de preuve. Une étude de cohorte rétrospective, publiée en 2022 (326), a présenté les données de 321 enfants de plus de 8 ans, atteints de NBL : 194 enfants (60 %) avaient reçu de la

ceftriaxone (50 à 100 mg/kg/j) et 127 enfants (40 %) de la doxycycline (4 mg/kg/j). La comparaison des résultats cliniques en termes de résolution des symptômes (auto-questionnaire à remplir de façon conjointe par les parents et l'enfant et évaluation clinique par un pédiatre) à 2 mois de l'arrêt du traitement n'a révélé aucune différence ($p = 0,217$) entre les deux traitements. Dans le Redbook 2021 concernant la prise en charge des neuroborrélioses de type méningite chez l'enfant, la doxycycline et la ceftriaxone ont été positionnées sur le même plan pour une durée de 14 jours (327). Un essai américain est en cours, dont l'objectif est de comparer l'efficacité de la doxycycline *versus* la ceftriaxone pour la prise en charge des NBL associées à une méningite (328). Cette étude de cohorte prospective, dans 20 centres pédiatriques américains situés dans des zones géographiques diverses où la BL est endémique, suivra les enfants inclus pendant 6 mois pour déterminer le délai de récupération des symptômes aigus et l'impact sur la qualité de vie.

Chez la femme enceinte

Aucune étude sur le traitement de la NBL chez les femmes enceintes n'est disponible à ce jour. En se basant sur les anciennes études sur la tétracycline, les recommandations américaines précisent que l'innocuité de la doxycycline pendant la grossesse et l'allaitement devrait faire l'objet d'études approfondies. La principale raison de la limitation de son utilisation chez la femme enceinte est le risque de coloration définitive des dents de lait du fœtus avec la tétracycline, effet secondaire non rapporté avec la doxycycline. Cependant, comme développé dans le paragraphe sur le traitement de l'érythème migrant, le centre de référence sur les agents tératogènes (crat.fr) indique qu'il est possible d'utiliser la doxycycline au premier trimestre. Au-delà du premier trimestre, dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable car le risque de coloration des dents de lait n'a pas été mis en évidence avec cette molécule. Aucun effet malformatif particulier n'a été mis en évidence à ce jour. Cependant, à la différence de l'EM, la durée de traitement prolongée dans la NBL augmente la probabilité de cet effet indésirable. Après information de la femme enceinte, la prescription de doxycycline peut être proposée pour la prise en charge de la NBL chez la femme enceinte, quel que soit le stade de la grossesse. Chez la femme allaitante, pour les traitements de courte durée, l'utilisation de la doxycycline, si elle est réellement nécessaire, est envisageable. La ceftriaxone est la meilleure alternative thérapeutique dans les situations où la prescription de doxycycline ne serait pas acceptée par la patiente.

Évolution des NBL et suivi post-traitement

Les séquelles telles que des douleurs résiduelles peuvent persister et ne doivent pas être considérées comme un échec microbiologique du traitement. La résolution des symptômes peut prendre du temps, jusqu'à plusieurs années après le traitement, en particulier lorsque le traitement est initié tardivement. Dans une étude de cohorte rétrospective publiée en 2021 (329), incluant 311 patients dont 139 avec une NBL précoce prouvée par PCR ou synthèse intrathécale sur le LCS et 172 avec une NBL possible (symptômes cliniques compatibles, sérologie *Bb* sI positive ou EM dans les 2 mois ou pléiocytose isolée sur le LCS), les caractéristiques cliniques et microbiologiques et les résultats à long terme sur 12 mois ont été évalués dans un seul centre médical. L'évolution était évaluée par un score clinique composite incluant des symptômes fonctionnels et des anomalies de l'examen clinique neurologique. La ceftriaxone a été prescrite plus souvent que la doxycycline par voie orale dans les cas de NBL prouvée que dans les cas de NBL possible (96,4 % contre 65,7 %). Une évolution défavorable était plus fréquente chez les patients dont l'atteinte neurologique était plus sévère au moment de l'inclusion et chez ceux avec une NBL possible, mais elle n'était pas associée à l'antibiothérapie.

Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans des études antérieures (127, 192, 193). Dans ces études plus anciennes présentées dans les précédentes recommandations de 2018, 90 % des patients

traités pour une NBL avec neuropathie périphérique n'avaient plus de symptômes à 5 ans et 10 % avaient des séquelles telles que des douleurs neuropathiques ou un déficit sensoriel (192). Parmi les symptômes résiduels pouvant exister après le traitement des atteintes neurologiques précoces de BL, sont principalement décrits : les pertes de mémoire, les troubles de la concentration, l'humeur dépressive, l'asthénie et les céphalées dans 10 à 50 % des cas selon les études (127, 192, 193). Une étude norvégienne a comparé divers indicateurs recueillis cinq ans après le traitement, entre 2 067 patients présentant une NBL confirmée et 20 670 patients contrôles appariés. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la survie à long terme et l'état de santé global (Obel *et al.* BMJ 2018 (136)).

Dans l'étude d'Eikeland *et al.*, certains facteurs seraient prédictifs des séquelles ou symptômes résiduels de la NBL : le délai d'initiation du traitement > 6 mois après le début des symptômes, les manifestations neurologiques initiales sévères et des symptômes résiduels à 4 mois (28 % des patients, surtout si le diagnostic est incertain) (193).

Chez l'enfant, les séquelles d'une NBL précoce semblent très rares (194, 195). Les séquelles telles que des douleurs résiduelles peuvent persister et ne doivent pas être considérées comme un échec microbiologique du traitement.

Tableau 18. Synthèse des recommandations sur le traitement de la neuroborréliose de Lyme

Recommandation	Traitement proposé (dose adaptée aux enfants si mentionnée)	Alternatives	Grade
<i>Deutsche Borreliose-Gesellschaft</i> 2010 12 (330)	Ceftriaxone 2 g/j Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins quatre semaines	Céfotaxime 2-3 x 4 g Minocycline 200 mg introduite de façon graduelle Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	NA
<i>European Lyme Neuroborreliosis (EFNS)</i> 2010 (140)	Ceftriaxone 2 g/j IV pendant 3 semaines	Doxycycline 200 mg/j pendant 3 semaines [uniquement en cas d'atteinte périphérique isolée]	AE
<i>European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)</i> 2011 (331)	Ceftriaxone 2 g/j IV pendant 14 j	Pénicilline G 20 MUI IV pendant 14 j Doxycycline 100 mg x 2 PO pendant 21 j	NA
<i>International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)</i> États-Unis, 2014 (299)	Non précisé, seul le retraitement d'une maladie de Lyme déjà traitée a été explicité		NA
<i>American Academy of Neurology</i> 2015 (332)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j (jusqu'à 400 mg/j) (4 à 8 mg/kg/j en deux prises chez l'enfant > 8 ans) Ceftriaxone 2 g/j IV [50 à 75 mg/kg] pendant 14 j Le traitement IV est préféré dans les encéphalopathies	Céfotaxime 2 g/8 h [150 mg à 200 mg/kg en 4 à 6 doses] Pénicilline G 18-24 MUI [200 000 à 400 000 U/kg] divisée en 6 doses Amoxicilline PO 500 mg x 3 (si CI doxycycline) [50 mg/kg/j en 3 prises] Céfuroxime-axétil 500 mg x 2 si CI doxycycline 30 mg/kg en 2 doses pendant 14 j	NA

Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) Belgique, 2016 (214)	NBL précoce Doxycycline 100 mg x 2/j ou ceftriaxone 2 g x 1/j Durée : 14 j NBL tardive Ceftriaxone 2 g x 1/j pendant 28 j		NA
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (300)	Ceftriaxone ou doxycycline dose et durée non précisées		NA
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Allemagne, 2017 (103)	NBL précoce Doxycycline 100 mg x 2/j ou 100 mg x 3/j ou 200-300 mg x 1/j ou ceftriaxone 2 g x 1/j ou pénicilline G 5 MU/j Durée : 14 j NBL tardive Ceftriaxone 2 g x 1/j ou céfotaxime 2 g x 3/j ou pénicilline G 5 MU x 1/j ou doxycycline 100 mg x 2/j ou 100 mg x 3/j ou 200 à 300 mg x 1/j Durée : 14-21 j		B
ESGBOR, 2017 (86)	NBL précoce Soins en ambulatoire : doxycycline 100 mg x 2/j pendant 14 j Soins en hospitalisation : ceftriaxone 2 g/j pendant 14 j NBL tardive avec une encéphalomyélite Ceftriaxone 2 g x 1/j pendant 14-28 j		B
YI NICE guideline 2018 (87)	PFP ou atteinte du SNP : doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg x 1/j pendant 21 j Atteinte du SNC : ceftriaxone 2 g x 2/j ou 4 g x 1/j pendant 21 j	PFP ou atteinte du SNP : amoxicilline 1 g x 3/j pendant 21 j Atteinte du SNC : doxycycline 200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j pendant 21 j	NA
Recommandations des sociétés savantes françaises, 2019 (25) (88)	< 6 mois : doxycycline 100 mg x 2/j (4 mg/kg/j) ou 4 mg/kg/j (maximum 200 mg/j) en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans pendant 14 j > 6 mois :	< 6 mois : ceftriaxone 2 g/j ou 80 mg/kg/j chez l'enfant (maximum 2 g/j) chez l'enfant IV pendant 14 j	AE

	<p>Si atteinte du SNP : doxycycline 100 mg x 2/j ou 4 mg/kg/j (maximum 200 mg/j) chez l'enfant de plus de 8 ans pendant 21 j</p> <p>Si atteinte du SNC : 200 mg x 2/j ou 4 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 8 ans maximum 400 mg/j pendant 21 j</p>	> 6 mois : ceftriaxone 2 g/j IV pendant 21 j	
<p>Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis, 2020 (85)</p>	<p>NBL avec méningite/radiculite</p> <p>Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg x 1/j ou ceftriaxone 2 g/j IV pendant 14 à 21 j</p> <p>NBL avec atteinte des nerfs crâniens</p> <p>Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg x 1/j pendant 14-21 j</p> <p>NBL avec atteinte centrale parenchymateuse</p> <p>Ceftriaxone 2 g/J IV ou céfotaxime 2 g x 3/j ou pénicilline G 18-24 MUI en 6 perfusions</p> <p>Durée : 14-21 j</p>	<p>NBL avec méningite/radiculite</p> <p>Céfotaxime 2 g x 3/j ou pénicilline G 18-24 MU en 6 perfusions pendant 14-21 j</p>	<p>B2</p> <p>B3 (alternative)</p>

Tableau 19. Synthèse des données de la littérature sur le traitement des neuroborrélioses

Auteurs année Niveau de preuve	Critères d'inclusions (patients ou article)	Nombre de patients inclus (nombre de NBL tardives)	Intervention	Critères de jugement principal et secondaires	Résultats et significations : risque relatif RR IC 95 % et commentaire
Bingham et al., 1995 (333) Niveau de preuve 4	Cohorte rétrospective des enfants suivis dans un centre avec une sérologie de Lyme positive en ELISA (local) et IF	69 enfants dont 22 avec des symptômes neurologiques et 5 chroniques	Recherche des critères CDC et de l'évolution sous traitement	Évolution jugée par le praticien	2 évolutions spontanées favorables chez des enfants avec encéphalite 1 patient avec neuropathie périphérique symptomatique après 30 j de ceftriaxone et 1 évolue lentement favorablement en 4 mois après 7 j de ceftriaxone.
Borg et al., 2005 (334) Niveau de preuve 4	> 18 ans, symptômes compatibles avec NBL et > 10 éléments/mm ³ dans LCS, et au moins un élément parmi : EM < 4 mois, isolement de <i>Bb</i> , sécrétion intrathécale Ig contre <i>Bb</i> si ou séroconversion dans le sang pour <i>Bb</i> si ET absence de traitement antérieur	65 (5 formes chroniques : encéphalopathies)	Essai prospectif ouvert avec allocation du traitement selon le centre : doxycycline 200 mg/j pendant 10 à 14 j ou ceftriaxone 2 g/j pendant 10 à 14 j		Rémission complète à M6 : 23 (79 %) des patients traités par ceftriaxone et 26 (72 %) par doxycycline. Rémission partielle : 8 patients (arthralgies), dont 7 sans répercussion sur la vie courante. Séquelles : 5 patients (PF, myélite, avec fatigue empêchant l'exercice de son travail).
Oksi et al., 2007 (311) Finlande Niveau de preuve 2	Les critères de NBL prouvée : parésie faciale, méningite, méningoradiculite, anomalies du LCS ou synthèse intrathécale IG spécifique Les critères NBL possibles : manifestations moins fréquentes et séropositivité contre <i>Borrelia</i> [EIA « maison » et commerciale]	145 (62 diagnostics de certitude)	Essai prospectif randomisé en double aveugle traitement prolongé amoxicilline 1 g x 2 pendant 100 j [n = 72] comparé au placebo [n = 73] après 3 semaines de ceftriaxone 2 g/j	Score VAS à 100 ; 50 lors du début du traitement (0 étant le meilleur score et 100 le plus mauvais) à 1, 3, 6 et 12 mois	Pas d'efficacité de l'amoxicilline sur VAS (score de symptômes à 12 mois 0,60 [- 0,21, 1,41] et 0,60 [- 0,21, 1,41] par le médecin et le patient respectivement). Efficacité sur le VAS à M3 dans l'évaluation par les patients : 4,20 [3,39, 5,01], mais non retrouvée à M6 et M12, ni dans les mesures du praticien non plus : 0,5 [- 0,28, 1,28].
Ljosad et al., 2008 (310) Norvège Niveau de preuve 2	Symptomatologie neurologique + réaction lymphocytaire LCS > 5 éléments + sérologie positive contre <i>Borrelia</i> ou ATCD EM constaté médicalement	102 [10]	Essai prospectif randomisé en aveugle ceftriaxone IV [2 g/j] [n = 48] comparé à doxycycline PO [n = 48] pendant 14 j	Score clinique composite 13 jours et quatre mois	Pas de différence sur un score composite d'amélioration des symptômes RR 0,10 [- 1,20, 1,40]. L'amélioration était moins importante dans le groupe des patients avec NBL T 6,7 [IC 95 % : 6,1 à 7,2] à 2,3 [0,7 à 3,9].
Dersch et al., 2015 (335) Allemagne Niveau de preuve 2	Revue de la littérature d'essais randomisés ou quasi randomisés ; descriptions d'essais non randomisés, des séries de cas > 5 cas Recherche dans les bases de données centrales : Medline [via Ovid, de 1950 à 2014], Embase [1980 à 2014] et <i>Cochrane Central Register</i>	16 études : 8 essais randomisés 2 cohortes prospectives 6 cohortes rétrospectives		Évaluer l'efficacité des traitements des NBL précoces et tardives de l'adulte 1. Analyse des symptômes résiduels neurologiques à court terme à M4 et M12. Et à long terme > M12 2. Qualité de vie reportée par les patients, analyse des modifications du LCS et effets secondaires	229 patients [formes tardives et précoces] et 150 patients dans des cohortes prospectives ou rétrospectives. Les patients avec NBL (précoces et tardives) traités par bêta-lactamines présentaient plus de symptômes résiduels par rapport aux patients traités par la doxycycline, mais statistiquement non significatif [RR 1,27, IC à 95 % 0,98-1,63, p = 0,07].

Dersch et al., 2016 (336) Allemagne Niveau de preuve 2	Méta-analyse d'essais randomisés et descriptions d'essais non randomisés, et séries de cas > 5 cas Base de données centrales : Medline (via Ovid, de 1950 à 2015), Embase (1980 à 2016) et le <i>Cochrane Central Register</i>		Évaluer l'efficacité des traitements des NBL précoces et tardives chez l'enfant < 18 ans	1. Analyse des symptômes résiduels neurologiques à court terme à M4 et M12. Et à long terme > M12 2. Qualité de vie reportée par les patients, analyse des modifications du LCS et effets secondaires	6 études : 2 essais randomisés, 1 cohorte prospective, 3 rétrospectives. Aucune étude n'a permis de comparer les différentes durées de traitement. Pas de différence entre les ATB pour le traitement de la NBL chez les enfants. Pas d'argument en faveur d'ATB prolongée.
Cadavid et al., 2016 (313) Niveau de preuve 2	Revue de la littérature d'essais randomisés. Base de données centrales : Medline (1966 octobre 2016) ; Embase (1980 octobre 2016) ; ISRCN <i>clinical trials registration</i> octobre 2016 ; WHO <i>clinical trials registration</i> octobre 2016	7 essais (n = 450) : 6 de non-infériorité et 1 contre placebo Études européennes 10 % de formes chroniques	Pénicilline G et ceftriaxone : 4 études Doxycycline : 3 études Céfotaxime : 2 Amoxicilline : 1 après un traitement ceftriaxone comparé au placebo	Objectifs : estimer l'efficacité du traitement ATB de la NBL 1. Incapacité globale à court terme (2 semaines) et long terme (> 3 mois) après traitement 2. Amélioration ou résolution des déficits neurologiques à long terme (> 3 mois)	Pas de différence entre un régime ATB. Le trop grand risque de biais et l'hétérogénéité des études n'ont pas permis de pooler les résultats. Le faible nombre de patients NBL tardive, l'hétérogénéité des études et les forts biais limitent la possibilité de faire des recommandations concernant le traitement des formes tardives.
Avellan et al., 2021 (322)	- Patients présentant une paralysie faciale périphérique ≤ 7 j - Pléiocytose à l'analyse du LCS et/ou index d'anticorps positif à la synthèse intrathécale et/ou détection du CXCL13 dans le LCS	57	Étude de cohorte prospective : doxycycline PO 200 mg/j pendant 10 j + corticoïdes (prednisolone 60 mg/j pendant 5 jours, puis en réduction les 5 jours) comparée à la doxycycline PO 200 mg/j pendant 10 j	- Amélioration ou résolution des symptômes à la fin du suivi - Baisse des mononucléaires dans LCS à S6 de la fin du traitement	25/27 (93 %) patients dans le groupe doxycycline + corticoïdes <i>versus</i> 24/30 (80 %) dans le groupe doxycycline ont eu une amélioration ou résolution des symptômes à la fin du suivi (p = 0,07). La baisse des mononucléaires était similaire à S6 de la fin du traitement dans les deux groupes de l'étude.
Kortela et al., 2021 (128)	- Patient adulte présentant des signes évocateurs de la NBL confirmée ou possible - Consentement éclairé	23	Essai randomisé ouvert ceftriaxone IV [2 g/j] [n = 93] comparée à doxycycline PO [200 mg/j] [n = 94] pendant 14 j	- Amélioration ou résolution des symptômes à M12 évaluée à l'aide du score VAS (différence du score entre M0 et M12) - Différence entre les nombres de leucocytes, taux de protéines, lactates et CXCL13 dans le LCS entre les deux groupes de l'étude à 3 semaines du traitement	Le score VAS dans le groupe ceftriaxone était de - 3,8 et de - 3,9 dans le groupe doxycycline, la différence de la moyenne du score entre les deux groupes était de 0,17 (IC 95 % : - 0,59 – 0,92). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les nombres de leucocytes, le taux de protéines, lactates et CXCL13 entre les deux groupes.
Solheim et al., 2022 (309)	- Patient adulte présentant des signes évocateurs de la NBL confirmée ou possible définie selon les recommandations de l'EFNS - Consentement éclairé	121	Essai randomisé en double aveugle de non-infériorité comparant 2 semaines <i>versus</i> 6 semaines de traitement de la NBL par doxycycline PO [200 mg/j]	- Amélioration ou résolution des symptômes à M6 évaluée à l'aide du score clinique CCS - Score clinique CCS à S10 et M12 - Sécurité et tolérance du traitement mesurées à l'aide des tests biologiques sanguins	- Pas de différence statistiquement significative du score CCS à M6 pour la NBL confirmée : 6,3 <i>versus</i> 6,5, p = 0,76 (différence de moyenne = 0,2, IC 95 % : - 1,1 à 1,5). - Pas de différence statistiquement significative du score CCS à M6 pour la NBL possible : 5,8 <i>versus</i> 5,9, p = 0,95 (différence de moyenne = 0,08, IC 95 % : - 2,9 à 2,7). - Pas de différence statistiquement significative des critères de jugement entre les deux groupes de l'étude.

ATB = antibiotique ; IV = intraveineuse ; IF = immunofluorescence ; ELISA = *Enzyme-Linked-Immuno-Serology-Assay* ; CDC = *Center for Diseases Control* ; LCS = liquide cébrospinal ; EM = érythème migrant ; Ig = immunoglobulines ; *Bb* sl = *Borrelia burgdorferi* sl ; RR = risque relatif ; ATCD = antécédent

Avis et recommandations du groupe de travail sur la NBL

Avis du groupe de travail

La doxycycline et la ceftriaxone sont les deux antibiotiques de choix pour traiter une NBL avec une efficacité comparable (grade A).

Le groupe de travail, selon les mêmes critères de bon usage des antibiotiques développés pour l'EM, choisit de privilégier en première intention la doxycycline pour le traitement des NBL précoces et tardives, que l'atteinte soit centrale ou périphérique, et en deuxième intention, la ceftriaxone (grade B).

Les durées de traitement sont de 14 jours pour les NBL précoces (délai d'initiation du traitement inférieur à 6 mois) (grade A) et de 21 jours pour les neuroborrélioses tardives (délai d'initiation du traitement supérieur à 6 mois) (grade AE).

Au-delà de l'indication formelle d'une antibiothérapie pour traiter une NBL, des prises en charge non médicamenteuses doivent être associées précocement selon les besoins (grade AE) :

- prise en charge de la douleur au premier plan ;
- rééducation cognitive, orthophonie ;
- rééducation motrice (kinésithérapie, ergothérapie) ;
- soutien psychologique ;
- prise en compte de l'impact social (activité professionnelle) et du handicap.

Recommandations

En cas de NBL, l'antibiothérapie est indispensable et doit être débutée rapidement (grade A).

En 1^{re} intention (grade B) :

- doxycycline 4 mg/kg/j (sans dépasser 400 mg/jour, hors AMM si > 300 mg/j) en 2 prises chez l'adulte, et chez l'enfant y compris < 8 ans (hors AMM), doxycycline 4 mg/kg/j (sans dépasser 200 mg/jour) en 2 prises, pendant 14 jours pour les formes précoces < 6 mois (grade A) et pendant 21 jours pour les formes tardives > 6 mois (grade AE) ;
- chez l'enfant de moins de 6 ans et > 20 kg, les comprimés prescrits doivent être diluables (doxycycline comprimé diluable dans l'eau, seule galénique disponible non substituable EFG) (grade A) (cf. guide d'usage en annexe) ;
- chez l'enfant < 20 kg, la ceftriaxone sera privilégiée, faute de galénique disponible et de l'administration en 2 fois/j de la doxycycline (grade AE) ;
- chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE).

Alternative de 2^{de} intention (grade B) :

- ceftriaxone 2 g/j IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j chez l'enfant (sans dépasser 2 g/j) est recommandée pendant 14 jours pour les neuroborrélioses < 6 mois (grade A) et 21 jours pour les neuroborrélioses > 6 mois (grade AE).

Les modalités de prescription de la doxycycline et de la ceftriaxone sont rappelées dans les fiches en annexe.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués dans les PFP de Lyme isolées ou non. Compte tenu de l'absence d'aggravation des PFP de Lyme sous corticothérapie et du bénéfice majeur dans les PFP *a frigore* lorsqu'elle est initiée dans les 48 premières heures, en cas de doute entre une

PFP a frigore et une NBL, la corticothérapie peut être utilisée associée à une antibiothérapie (grade C).

Surveillance

La surveillance de l'efficacité du traitement repose avant tout sur la clinique (grade A). L'évolution est favorable sous traitement en quelques semaines dans la majorité des cas, ce d'autant que le traitement aura été instauré précocement. Dans les études, il est noté que 88 % des signes neurologiques objectifs disparaissent à 12 mois et 95 % à 33 mois. Par ailleurs, 50 à 90 % des signes subjectifs, comme la fatigue, peuvent perdurer plusieurs mois, les études montrant une disparition maximum en cinq ans.

La surveillance de la tolérance du traitement est aussi biologique en cas de fortes posologies de doxycycline : surveillance de la fonction rénale, de la fonction hépatique et de la lipasémie (grade AE). En cas de doses élevées de doxycycline, un dosage de la molécule est possible pour vérifier sa concentration (cf. fiche thérapeutique en annexe).

En cas d'évolution défavorable (absence d'amélioration ou amélioration partielle des signes cliniques) (grade AE) :

- un avis spécialisé pluridisciplinaire en centre de référence MVT sera sollicité ;
- un diagnostic différentiel sera systématiquement recherché ;
- une ponction lombaire de contrôle pourra être réalisée, sachant que la cellularité peut rester anormale plusieurs mois après l'arrêt du traitement (3 à 6 mois) et que la synthèse intrathécale peut rester positive plusieurs mois, voire années après la guérison. Le suivi sérologique, même dans le LCS, n'a pas d'intérêt car il ne permet pas de prédire l'évolution clinique. En revanche, le CXCL13 dans le LCS se négativant rapidement sous antibiothérapie pourrait être un marqueur intéressant, dont l'utilisation est à préciser dans des études supplémentaires ;
- toute nouvelle ligne d'antibiothérapie ne pourra être envisagée et discutée que de façon pluridisciplinaire et collégiale par le centre de référence/de compétence en concertation avec le médecin traitant, avec renseignement des cas dans la base de données nationale, à des fins de recherche clinique, en respectant la législation en vigueur (recherche impliquant la personne humaine, RIPH) (grade AE).

Les cures d'antibiothérapies itératives ne sont pas recommandées (grade A).

4.3.3. Atteinte articulaire

Les recommandations concernant le traitement antibiotique des atteintes articulaires précoces et tardives de BL sont résumées dans le tableau 12.

Les cyclines apparaissent comme un traitement possible des atteintes articulaires tardives de BL dans toutes les recommandations (en première intention dans les recommandations britanniques, françaises, américaines, belges, allemandes et celles de l'EUCALB et de l'ESGBOR (331)) pour une durée de 28 jours.

Les C3G injectables (ceftriaxone) sont en seconde intention dans les recommandations anglaises, belges, françaises et celles de l'ESGBOR européennes.

Les recommandations antérieures sont divisées sur la possibilité de retraiter par antibiotique un patient ayant déjà été traité de façon efficace et avec les symptômes résiduels. La possibilité d'un nouveau traitement antibiotique est évoquée par les sociétés savantes françaises (71, 88), chez les patients

présentant une nouvelle poussée d'arthrite à 2 mois du premier traitement et dans la limite d'une seule cure. Elles proposent alors de changer de classe d'antibiotique. Pour l'IDSA, l'amélioration incomplète d'une arthrite en phase tardive doit avant tout faire rechercher des diagnostics différentiels, une nouvelle antibiothérapie principalement par voie orale doit être discutée. Pour l'EUCALB (331), c'est envisageable uniquement en cas de rechute bactériologiquement prouvée ou si le premier traitement n'a pas été bien conduit (notamment en cas d'utilisation de macrolide). Les recommandations britanniques préconisent un deuxième traitement en cas d'échec du traitement par doxycycline avec persistance de la bactérie prouvée dans le liquide synovial des arthrites tardives par amoxicilline 1 g x 3/j en première intention ou ceftriaxone 2 g/j IV pendant 28 jours en deuxième intention. Les recommandations de la *German Borreliosis Society* et celles de l'ILADS se démarquent. Celles de la *German Borreliosis Society* proposent de poursuivre après les 4 semaines initiales en cas de persistance des symptômes avec la possibilité d'associer des traitements sans limite de durée (accords d'experts) (330). L'ILADS conseille un traitement de 4 à 6 semaines qui peut être soit la reprise du traitement antérieur, si le patient a répondu de façon adéquate, ou un changement de traitement, voire une combinaison, en cas d'absence de réponse antérieure ou de réponse jugée faible, et cela devant tout patient présentant des signes persistants de la maladie sans limite de durée (évidence scientifique très faible) (299).

L'atteinte articulaire tardive de la BL se présente comme une ou des arthrites préférentiellement des grosses articulations. L'inflammation liée à l'arthrite peut persister plusieurs mois après le traitement initial et cela même après la disparition de la bactérie (cf. § signe clinique). Les recommandations nationales et internationales proposent donc des traitements non antibiotiques pour soulager le patient. Les infiltrations par corticoïdes intra-articulaires sont évoquées par les sociétés savantes françaises (71, 88) et les recommandations suisses (300). Les immunosuppresseurs, comme les corticoïdes par voie générale, ne sont pas recommandés par les sociétés savantes françaises (71, 88). Le HCSP propose l'utilisation des AINS (337). Les recommandations suisses évoquent la possibilité de l'utilisation du méthotrexate ou des AINS. Les recommandations de la *Deutsche Borreliose-Gesellschaft* recommandent un traitement par corticoïdes généraux en prévention de la réaction d'Herxheimer avant le premier traitement antibiotique (330). La synovectomie chirurgicale est considérée par les recommandations anglaises, par les sociétés savantes françaises et par les recommandations suisses en dernier recours. Dans toutes les recommandations (sauf les recommandations de la *German Borreliosis Society* (330)), il est précisé que ces traitements ne sont possibles qu'après un traitement antibiotique bien conduit et en l'absence de preuve de persistance de la bactérie dans le liquide synovial (PCR négative). Les recommandations allemandes (103) proposent deux cures antibiotiques complètes avant de proposer des AINS (IIIC) et des infiltrations de corticoïdes intra-articulaires (IIIA) dans les formes réfractaires articulaires de la BL. La durée d'évolution va jusqu'à 3 mois. Selon les recommandations belges (214), l'arthrite réfractaire est définie comme ayant résisté à deux cures d'antibiotiques orales de 30 jours ou une cure orale de 30 jours et une cure de 14 jours ou plus de ceftriaxone, avec une PCR sur le liquide intra-articulaire négative. Dans cette situation, l'antibiothérapie n'aurait plus d'intérêt. Ces recommandations insistent sur une évolution lente plusieurs mois après l'antibiothérapie initiale et proposent un traitement par corticoïdes locaux ou AINS.

Tableau 20. Synthèse des recommandations de traitement des atteintes articulaires de borréliose de Lyme dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Grade	Commentaires éventuels
Deutsche Borreliose-Gesellschaft 2010 (330)	Ceftriaxone IV 2 g/j Durée jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	Céfotaxime 2-3 x 4 g/j Minocycline 200 mg/j introduite de façon graduelle, jusqu'à amélioration des symptômes au moins 4 semaines	NA	
European Lyme Neuroborreliosis (EFNS) 2010 (140)	Ceftriaxone IV 2 g/j pendant 3 semaines	Doxycycline 200 mg/j pendant 3 semaines (uniquement en cas d'atteinte périphérique isolée)	AE	
European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) 2011 (331)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 21 j	Ceftriaxone IV 2 g/j pendant 21 j Amoxicilline 3 x 500 à 100 mg/j pendant 21 j	NA	Possibilité d'utilisation d'autre C3G comme le céfotaxime (dose non précisée)
International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) 2014 États-Unis (299)	Non précisé, seul le retraitement d'une BL déjà traitée a été explicité		NA	
Swiss Society of Infectious Diseases 2016 (300)	Traitement non précisé		NA	
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016, Belgique (214)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 28 j (4 mg/kg en 2 doses si > 8 ans) Amoxicilline 500 mg x 3/j (50 mg/kg/j) pendant 28 j	Ceftriaxone IV 2 g/j ou 100 mg/kg/j pendant 14 à 21 jours	NA	Ceftriaxone réservée aux formes réfractaires, se discute également la reprise d'un traitement <i>per os</i>
Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Allemagne, 2017 (103)	Pénicillines IV Ceftriaxone 50 mg/kg/j, max 2 g/j Céfotaxime 2 g x 3/j pendant 4 j	Doxycycline 4 mg/kg/j dans 1-2 doses max 200 mg/j Amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 doses (dose maximale 3 x 500 mg/jour) pendant	A	

		14 jours si enfant < 8 ans ou allergie pénicilline et céphalosporine (discuter azithromycine ou roxithromycine)		
NICE guideline 2018 (87)	Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg/j pendant 28 jours	Amoxicilline 1 g x 3/j pendant 28 jours Ceftriaxone 2 g/j pendant 28 jours	NA	
Recommandations françaises des sociétés savantes 2019 (25) (88)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 28 jours	Ceftriaxone IV 2 g/j pendant 28 jours Amoxicilline PO 1 g x 3/j pendant 28 jours	AE	
Infectious Diseases Society of America (IDSA) États-Unis, 2020 (85)	Doxycycline 100 mg x 2/j 4 semaines (4 mg/kg en 2 doses si > 8 ans) Amoxicilline 500 mg x 3/j (50 mg/kg en 3 doses) pendant 4 semaines Céfuroxime-axétil 500 mg x 2/j (30 mg/kg/j en 2 prises) pendant 4 semaines	Ceftriaxone IV 2 g/j (50 à 75 mg/kg/j) pendant 2 à 4 semaines (si pas d'amélioration clinique à la fin du traitement)	AE	

Synthèse des données de la littérature

Les études concernant le traitement des atteintes articulaires précoces et tardives de BL sont résumées dans le tableau 27.

Les études analysées sont les essais randomisés, non randomisés, des cohortes prospectives, rétrospectives incluant des patients présentant une forme articulaire de BL prouvée (monoarthrite ou oligoarthrite inflammatoires associées à une PCR dans le liquide positive pour *Borrelia burgdorferi*) ; ou seulement possible (monoarthrite ou oligoarthrite inflammatoires associées à une sérologie *Bb* si positive, selon la définition du CDC). Les études incluant les patients de cette dernière catégorie étaient les plus anciennes (PCR non disponible) ou concernaient des patients avec des atteintes des plus petites articulations (ponction articulaire impossible). Les études dans lesquelles les patients présentaient uniquement des arthralgies ou des douleurs articulaires sans épanchement intra-articulaire objectif n'ont pas été retenues.

Antibiothérapie

Une revue de la littérature, cinq essais randomisés, deux cohortes prospectives et deux rétrospectives ont été retenus. L'arthrite de Lyme est une atteinte relativement rare, surtout en Europe. Les études ont donc de petits effectifs. La totalité des études présentées a inclus des patients avec des arthrites de Lyme possibles uniquement (signes cliniques et patients séropositifs pour *Bb* si et exclusion des diagnostics alternatifs). La revue de littérature publiée en 2015 par Arvikar *et al.* a permis de résumer l'ensemble des essais et des études concernant le traitement antibiotique de la BL dans son expression rhumatologique (338) (niveau de preuve 2).

Un essai randomisé contre placebo montrait la supériorité de l'antibiothérapie (doxycycline ou amoxicilline et probénécide) vs placebo (réponse complète 48 % vs 0 %, $p < 0,02$) (339).

Deux essais randomisés menés par Dattwyler *et al.* ont comparé l'efficacité de la doxycycline vs pénicilline d'une part et deux durées d'antibiothérapie (14 jours vs 28 jours) d'autre part (319, 340). Les résultats sont peu interprétables, car toutes les formes de BL tardive ont été incluses et les résultats selon le type d'atteinte n'ont pas été décrits. La gestion des données manquantes était problématique dans ces essais où près d'un tiers des patients étaient perdus de vue et non analysés. Par ailleurs, la définition des cas ne répondait pas au standard sus-cité.

L'étude d'Oksi *et al.* de 2007, décrite dans le paragraphe concernant le traitement des formes neurologiques tardives de BL, comportait également 45 patients avec des arthrites cliniques parmi les 145 patients (311). Pour mémoire, l'objectif était, après un traitement de trois semaines par ceftriaxone pour l'ensemble des patients, de montrer l'efficacité d'un traitement adjuvant par amoxicilline pendant 100 jours vs placebo. L'évolution était favorable pour 37/45 patients avec une atteinte articulaire, quel que soit le groupe de traitement.

Plusieurs cohortes ont étudié le devenir des patients traités pour arthrite tardive de Lyme lors des soins courants (341-343). Les traitements proposés étaient essentiellement la doxycycline, la ceftriaxone et l'amoxicilline. L'évolution était complètement favorable après une ligne d'antibiothérapie dans 45 à 75 % des cas. Le traitement était toujours inférieur à 4 semaines.

Place d'une antibiothérapie de seconde ligne ?

Après une antibiothérapie adaptée, l'atteinte articulaire peut continuer d'évoluer par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission plus longues et aboutissant à la guérison en un an maximum. Aux États-Unis, environ 10 % des patients conservent des signes inflammatoires articulaires objectifs à 1 an, ce qui est appelé « arthrite réfractaire ». Elle serait due à des mécanismes auto-

immuns et inflammatoires, et non à la persistance de la bactérie *Bb* sl. Cette forme est plus rarement décrite avec les souches de *Borrelia* européennes.

Néanmoins, selon les études, entre 20 et 25 % des patients présentaient une résolution de l'arthrite après un deuxième traitement antibiotique prescrit en cas de poussées récurrentes d'arthrite (341-343). Le deuxième traitement est envisagé selon les études, 2 à 3 mois après le premier. Dans l'étude de Vaselova *et al.*, il est à noter que l'amélioration après le traitement antibiotique est très lente. Les patients avaient reçu deux semaines de ceftriaxone parentérale. Trois mois après le traitement, 5/35 étaient en rémission complète, sans notion de retraitement (344). À préciser cependant que parmi ces 35 patients, seulement 11 d'entre eux avaient une arthrite prouvée par PCR dans le liquide articulaire ou par culture. La notion de recherche de diagnostic différentiel n'était pas mentionnée dans cette étude. Ainsi, il est difficile de conclure que les 35 arthrites étaient des arthrites de Lyme.

Dans l'étude de Corre *et al.*, une amélioration complète d'arthrite a été observée chez tous les patients (5/5) ayant reçu uniquement une antibiothérapie en deuxième traitement et chez 2/4 patients ayant reçu une antibiothérapie associée à une corticothérapie en deuxième traitement (144).

Limites de ces études : le protocole de randomisation n'était, dans la majorité des cas, pas décrit (sauf pour Dattwyler *et al.*(340)). Les critères de jugement étaient souvent imprécis, et dans la plupart des études, il s'agissait de la persistance de l'épanchement articulaire évaluée par le médecin. L'analyse a été faite en *per protocol* dans la majorité des cas. La gestion des données manquantes n'a jamais été précisée. Les essais étaient surtout en ouvert, seuls deux essais étaient en aveugle (311, 339).

Les traitements non antibiotiques

L'efficacité des corticoïdes en infiltration intra-articulaire chez les patients présentant une arthrite de Lyme aiguë n'a pas été démontrée à ce jour car les résultats sont discordants selon les études. Les patients présentant des poussées d'arthrite récurrentes post-antibiothérapie dans l'étude Steere *et al.* avaient davantage reçu des corticoïdes en infiltration intra-articulaire avant l'antibiothérapie que les autres. L'absence de contrôle ne permettait pas de déterminer si c'était un facteur confondant (patients avec une forme plus sévère) ou la cause de l'échec thérapeutique (148).

Au contraire, dans l'étude de Corre *et al.*, lors du traitement de première intention, 12/52 (23,1 %) patients avaient reçu une infiltration intra-articulaire de corticoïdes en plus d'une antibiothérapie parmi lesquels 5/12 patients avaient reçu une infiltration intra-articulaire de corticoïdes avant le diagnostic de l'arthrite de Lyme. À noter, 5/52 (9,6 %) patients étaient perdus de vue. Une résolution complète de l'arthrite de Lyme était rapportée chez 35/47 patients (74,5 %) après le traitement de première ligne, et 18 ont nécessité un traitement de deuxième ligne à la suite d'une rechute (n = 6) ou un échec de traitement défini par une poussée d'arthrite (n = 12). Parmi les patients traités par deux lignes d'antibiothérapie, le pourcentage de guérison complète était de 100 % (5/5) chez les patients ayant reçu une antibiothérapie seule, 77,8 % (7/9) chez les patients traités par infiltration intra-articulaire de corticoïdes seule et de 50 % (2/4) chez les patients traités simultanément par antibiothérapie et corticothérapie. Par la suite, 4 patients avaient développé une arthrite chronique réactionnelle et 2 une arthrite récurrente. Dans cette étude, la seule variable associée à la guérison de l'arthrite de Lyme était l'association d'une antibiothérapie et une corticothérapie en traitement de première ligne avec un taux de guérison de 100 % [IC 95 % : 75,8-100,0], soit 12/12 patients comparativement à une antibiothérapie seule en première ligne : 65,7 % [IC 95 % : 49,1-79,2], soit 23/35 patients (p = 0,003). En revanche, la corticothérapie n'était pas associée au taux de guérison lors d'un traitement de deuxième ligne (144) (niveau de preuve 4).

Enfin, dans l'étude de Grillon *et al.*, le traitement par corticoïdes a été rapporté dans le traitement des synovites résiduelles après une antibiothérapie bien conduite. Le traitement des synovites consistait en une association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et une infiltration intra-articulaire de corticoïdes. Il y était rapporté que 6/12 (50 %) patients traités pour une synovite résiduelle avaient été complètement guéris, 2/12 (17 %) patients avaient présenté des douleurs continues du type mécanique à l'articulation touchée et 3/12 (25 %) patients avaient développé des atteintes systémiques de type inflammatoire (142) (niveau de preuve 4).

Puechal *et al.* (345) d'une part et Arvikar *et al.* (338) d'autre part ont réalisé une revue de la littérature des traitements non antibiotiques à proposer aux patients présentant des poussées d'arthrite. Ces résultats sont à interpréter à la lumière de l'évolution spontanément favorable de la majorité des arthrites de Lyme, en moyenne en 4 ans, et cela même en l'absence d'antibiothérapie (345).

Les traitements adjuvants utilisés dans les arthrites récurrentes n'ont pas fait l'objet d'essai randomisé (AINS, corticothérapie, immunomodulateurs et hydroxychloroquine). Les données d'efficacité sont connues essentiellement grâce à des études descriptives de faible effectif, ne permettant pas de conclure avec un haut niveau de preuve sur le positionnement de ces molécules dans la stratégie thérapeutique. Ils sont décrits en détail dans le chapitre suivant sur le PTLDS. Les AINS, la corticothérapie et les immunomodulateurs ont des résultats encourageants et devraient faire l'objet d'études randomisées.

La synovectomie (ablation chirurgicale du pannus) est une option de dernier recours dans les arthrites récurrentes. Dans l'expérience de Steere *et al.*, chez les patients avec une arthrite récurrente d'une durée de 38 mois en moyenne, la résolution de l'épanchement articulaire après synovectomie était obtenue dans 80 % des cas (146, 346).

Synthèse

Au total, les données de la littérature permettent de montrer que plusieurs antibiotiques sont efficaces, dont la doxycycline, la ceftriaxone et la pénicilline. Les données suggèrent une supériorité d'un traitement de 28 jours comparé à un traitement de 14 jours (niveau de preuve faible). En cas d'arthrite récurrente, il existe des données de faible évidence en faveur d'un traitement par infiltration locale de corticoïdes, de traitements immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires généraux et, en dernier recours, de la synovectomie. Ces traitements ne sont envisageables qu'une fois la PCR *Borrelia* dans le liquide synovial négatif. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la place des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs dans cette indication. Il n'existe pas de donnée concernant l'efficacité de la corticothérapie générale chez l'humain.

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

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

Tableau 21. Synthèse des études sur le traitement des atteintes articulaires de borréliose de Lyme

Auteur année Niveau de preuve	Critères d'inclusion	Interventions	Nombre de sujets inclus		Critères de jugement	Résultats
			Total	Formes tardives d'arthrite		
Steere et al. GB 1985 (339) Niveau de preuve 2	Patients vivant en zone endémie ou ATCD EM ou méningoradiculite et arthrites ou oligoarthrites récurrentes et fortement séropositives (non détaillé)	Essai thérapeutique randomisé contre placebo en double aveugle Benzathine-pénicilline 2,4 MiU/semaine pendant 21 j Étude secondaire 20 patients traités par pénicilline 20 UI/j pendant 10 j	20 benzathine-pénicilline 20 pénicilline 20 placebo	20 benzathine-pénicilline 20 pénicilline 20 placebo	Disparition des arthrites cliniques (visite entre 3 et 12 mois et suivi téléphonique à 24 mois)	Réponses complètes : 7/20 (35 %) traités par pénicilline, 11/20 (55 %) traités par benzathine-pénicilline 0/20 dans le groupe placebo p = 0,02
Dattwyler et al., 1988 (340) Niveau de preuve 4 [pour cette question]	Inclusion 1986-1987, des patients âgés de > 1 an, vivant en zone d'endémie ou EM < 3 mois Et/ou sérologie <i>Bb</i> si positive Et 2 signes objectifs parmi : système nerveux central et périphérique, cardiovasculaire, musculosquelettique Exclusion des diagnostics différentiels/VDRL négatif Et absence de traitement antérieur pour les mêmes symptômes	Essai prospectif randomisé pénicilline IV pendant 10 j ou ceftriaxone pendant 14 j Et cohorte non randomisée : ceftriaxone 2 ou 4 g/j	23 31	16 23	Réponse jugée cliniquement par l'investigateur	Réponses complètes : - 5/10 (50 %) pénicilline - 12/13 (92 %) ceftriaxone Réponses complètes dans la cohorte : 27/31 (87 %) ceftriaxone Globalement réponse > 90 % à la ceftriaxone
Steere et al., 1994 (148) Niveau de preuve 2	Patient > 13 ans Mono et oligoarthrite Séropositif en ELISA Exclusion si ATB antérieure prescrite pour une durée > 1 mois	1/ Essai prospectif randomisé doxycycline 200 mg/j vs amoxicilline-probenecid pendant 30 j 2/ Étude non randomisée : ceftriaxone IV pendant 2 semaines si arthrites persistantes plus de 3 mois après ATB	38	38	Suivi à 2, 4 et 8 semaines puis tous les mois Arthrites cliniques persistantes jugées par l'investigateur	Réponses complètes : 8/20 dans le groupe doxycycline et 16/18 dans le groupe amoxicilline-prob. Les non-répondeurs avaient reçu des corticoïdes intra-articulaires : 5/18 (27 %) versus 4/36 (11 %) ; p = 0,12

			16	16		Rémission chez 0/16 patients traités par ceftriaxone pour arthrites persistantes (possible rôle des corticoïdes pré-ATB)
Valesova et al., 1996 République tchèque (344) Niveau de preuve 4	Patient avec arthrites et sérologie <i>Bb</i> sl + (ELISA et WB) (cas possible) (probable chez 11 patients avec PCR positives dans d'autres tissus)	Cohorte prospective suivie 3 ans ceftriaxone 2 g/j IV ou IM	35	35	Évaluation clinique à 6, 12, 24 et 36 mois Classé en réponse complète (RC), réponse partielle (RP), aggravation ou apparition de nouveaux symptômes	À 6 mois : RC chez 7/33 patients, RP chez 15/33, rechute chez 3/33, pas d'amélioration chez 2/33, aggravation chez 1/33, nouvelles manifestations chez 3/33 À 1 an : RC chez 14/33, RP chez 13/33, nouvelles manifestations chez 2/33, rechute chez 3/33, pas d'amélioration chez 1/33 À 3 ans : RC chez 16/33, RP chez 10/33, rechute 6/33, nouvelle manifestation 1/33, non répondeur 2/33
Dattwyler et al., 2005 (319) Niveau de preuve 4 [pour cette question]	(1990-1994) âgé de > 1 an zone endémique ou EM < 3 mois et ACA, arthrite, méningoradiculite neuropathies périphériques > 3 mois Séropositif en ELISA et WB interprétés selon CDC Et Exclusion des diagnostics différentiels/VDRL négatif Et absence de traitement antérieur pour les mêmes symptômes	Essai prospectif en ouvert randomisé étudiant ceftriaxone pendant 14 j <i>versus</i> 28 j	201 (100 patients groupe 14 j et 101 groupe 28 j) Analyse 147 patients séropositifs	182 (88 groupe 14 j et 96 groupe 28 j)	Suivi 2, 4 semaines puis 3, 6 et 12 mois Sévérité de la maladie cotée par l'investigateur (faible, moyenne ou importante) Évolution déterminée par l'investigateur : guérison, amélioration ou stagnation	147 sérologie <i>Bb</i> sl + Atteintes peu décrites : 182 patients avaient une atteinte rhumatologique, mais pas de différenciation entre arthrite et arthralgie 75/80 (94 %) de réponse dans le groupe 14 j 63/63 (100 %) dans le groupe 28 j (p = 0,07)

<p>Oksi et al., 2007 (311) Niveau de preuve 2</p>	<p>Les critères diagnostiques de NBL certaine : parésie faciale, méningite méningoradiculite, anomalies du LCS ou synthèse intrathécale Ig spécifique</p> <p>Les critères NBL possible étaient des manifestations moins fréquentes et une sérologie <i>Bb</i> sl +</p>	<p>Essai prospectif randomisé en double aveugle</p> <p>Traitement prolongé amoxicilline 1 g x 2 100 j [n = 72] comparé au placebo [n = 73] après 3 semaines d'un traitement ceftriaxone 2 G/J</p>	<p>145 [62 diagnostics de certitude)</p>	<p>45</p>	<p>Score EVA de 0 à 100 ; 50 lors du début du traitement à 1, 3, 6 et 12 mois</p>	<p>Excellente réponse 49/53 groupe amoxicilline et 47/54 dans le groupe placebo (NS)</p> <p>37/45 arthrites de Lyme avaient une excellente ou une bonne réponse</p>
<p>Daikh et al., 2013, États-Unis (341) Niveau de preuve 4</p>	<p>(2002-2008) screening selon les données de facturation</p> <p>+</p> <p>Arthrites documentées médicalement</p> <p>et</p> <p>séropositif (selon CDC) ELISA et WB</p> <p>et</p> <p>diagnostics différentiels éliminés (bactérien notamment)</p>	<p>Cohorte prospective suivie</p>	<p>81</p>	<p>81</p>	<p>Étude comparative entre la population pédiatrique et adulte</p> <p>Uniquement descriptive</p>	<p>75 % (n = 61) ont reçu une seule ligne ATB parmi :</p> <p>1/ Chez les enfants :</p> <p>l'amoxicilline (48 %), la doxycycline (48 %), le céfuroxime-axétil (2 %), l'amoxicilline (2 %), l'azithromycine (2 %). À noter, 3 enfants ont reçu une seconde ligne d'ATB par ceftriaxone après 2 lignes orales.</p> <p>2/ Chez les adultes :</p> <p>la doxycycline (45 %) et 1 patient traité par ceftriaxone pendant 1 mois. 24 % ont reçu 2 ATB, 17 % ont reçu 3 ATB. 10 % des patients ont reçu > 3 mois d'ATB.</p>

<p>Nimmrich et al., 2014 Allemagne (343) Niveau de preuve 4</p>	<p>(2009-2012) patients pédiatriques avec arthrites et sérologie positive en ELISA ET en WB Exclusion des diagnostics différentiels (listés)</p>	<p>Cohorte rétrospective Traitement selon les soins courants Suivi 11-44 mois</p>	<p>31</p>	<p>31</p>	<p>Efficacité d'un traitement : absence de nécessité d'un traitement secondaire</p>	<p>Détails du traitement non indiqués (amoxicilline, doxycycline, céfuroxime, ceftriaxone)/durée non détaillée</p> <p>65 % (n = 20) de rémission après le premier traitement antibiotique</p> <p>23 % (n = 7) rémission après le deuxième traitement antibiotique</p> <p>13 % (n = 4) en rémission après deux traitements antibiotiques et une infiltration intra-articulaire (triamcinolone hexacétonide)</p> <p>6 % (n = 2) en rémission après deux traitements antibiotiques et deux ou plus infiltrations intra-articulaires</p> <p>10 % (n = 3) traitement immunosuppresseur (AINS/MTX) après au moins deux traitements antibiotiques et une infiltration corticoïde</p> <p>1 patient symptomatique en fin de suivi</p> <p>Pas de différence entre les groupes (âge, durée, symptômes, type de symptômes)</p> <p>4 semaines après infiltration 87 % (6/7), 4/8 restent asymptomatiques à 40 mois</p>
--	---	---	-----------	-----------	---	---

Bb sl* : *Borrelia burgdorferi sensu lato* ; NBL = neuroborréliose ; BL = borréliose de Lyme ; TTT = traitement ; ATB = antibiotique ; j = jour ; ELISA = *Enzymatic –Linked Immuno-Serological Assay* ; WB = *Western-Blot

Articles analysés depuis la dernière recommandation

Une étude observationnelle rétrospective multicentrique a été réalisée en France entre 2010 et 2016. Tous les patients ayant eu une PCR positive du liquide articulaire envoyé au CNR *Borrelia* (Strasbourg) ont été inclus. L'étude a inclus 37 patients dont l'âge médian était de 36 ans (6-78), les hommes représentaient 61 % (23/37) des patients. La sérologie *Bb* sl était positive en ELISA chez tous les patients (37/37 ; 100 %) et positive en WB chez 36/37 (97 %) patients, la CRP médiane était de 45 mg/L (3-182) et 8/37 (22 %) patients présentaient de la fièvre. L'atteinte monoarticulaire a été retrouvée chez 34/37 (92 %) patients et l'atteinte du genou chez 36/37 (97 %). *Borrelia burgdorferi sensu stricto* était retrouvée chez 19/37 (54 %) patients. Parmi les traitements reçus, 24 patients ont reçu de la doxycycline, 10 de la ceftriaxone, 6 de l'amoxicilline, 1 de la tétracycline orale et 1 du céfclor oral pour une durée médiane de 4 semaines (3-12). On notait une résolution rapide de l'arthrite chez 23/37 (66 %) tandis que 12/37 (34 %) ont développé une arthrite récurrente avec synovite à au moins 2 mois après l'antibiothérapie orale ou à au moins 1 mois après l'antibiothérapie intraveineuse, dont 3 patients avec une oligo ou polyarthrite inflammatoire ayant nécessité la prescription des immunomodulateurs (142) (niveau de preuve 4).

Cette étude est intéressante puisqu'elle a été réalisée en France, mais présente certaines limites : la petite taille de l'échantillon, l'absence d'un groupe témoin et la nature de l'étude qui est rétrospective avec un nombre important des données manquantes.

Dans une étude cas-témoins réalisée dans 3 services de rhumatologie pédiatrique aux États-Unis dans une zone de forte endémie de BL entre 2000 et 2013, il est décrit les facteurs associés à une arthrite réfractaire aux antibiotiques. Les cas étaient des enfants de moins de 18 ans avec une arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques diagnostiquée au service de rhumatologie d'un des hôpitaux participants pendant la période d'observation tandis que les témoins étaient les enfants de moins de 18 ans dont l'arthrite de Lyme s'est résorbée à 3 mois après une antibiothérapie correctement administrée. L'arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques était définie par la persistance d'une arthrite active malgré plus de 8 semaines d'antibiothérapie orale et 2 semaines d'antibiothérapie IV. L'étude a inclus 383 enfants dont 49 cas et 188 témoins. Après analyse, les facteurs associés à l'arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques étaient : l'âge ≥ 10 ans (OR = 2,5 [IC 95 % : 1,1-5,6]), la durée de l'arthrite de Lyme avant l'instauration du traitement (OR = 9,4 [IC 95 % : 2,5-34,7]), l'atteinte isolée du genou (OR = 5,1 [IC 95 % : 1,4-19,2]) et l'aggravation de l'arthrite de Lyme sous traitement (OR = 4,2 [IC 95 % : 1,4-12,6]). Au contraire, les enfants avec de la fièvre, une douleur importante étaient plus susceptibles d'avoir une meilleure réponse au traitement. Les patients ayant une arthrite réfractaire ont eu plus d'antibiotiques avec plus d'effets secondaires ayant nécessité une hospitalisation (6 % vs 1 % ; $p = 0,03$) (149) (niveau de preuve 3).

À partir de cette même cohorte, l'intérêt d'une infiltration de corticoïde associée à une antibiothérapie en seconde ligne de traitement par rapport à une deuxième ligne d'antibiothérapie seule a été évalué. Sur les 112 enfants ayant une arthrite de Lyme active après un premier traitement antibiotique, 18 ont reçu une infiltration de corticoïde (dont 13 associés à une antibiothérapie concomitante *per os*). Comparé aux enfants ayant reçu une antibiothérapie de deuxième ligne, ils avaient moins d'arthrites réfractaires (17 % vs 44 % ; OR = 0,3 [IC 95 % : 0,1-0,5] ; $p = 0,04$) et une amélioration plus rapide des symptômes (HR = 2,2 [IC 95 % : 1,2-3,9] ; $p = 0,01$) (149) (niveau de preuve 3).

Dans une étude de cohorte rétrospective de patients admis dans un hôpital pour enfants, les cas d'arthrite de Lyme de 2008 à 2018 ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient une sérologie de Lyme positive selon la définition du CDC, une arthrite clinique et des cultures bactériennes négatives. Les

enfants ayant eu un traitement par antibiotiques seuls (groupe non opératoire) ont été comparés à ceux ayant été traités par antibiotiques et débridement chirurgical (groupe opératoire). Un total de 149 patients répondait aux critères d'inclusion : 47 (32 %) ont subi une intervention chirurgicale. La prise en charge chirurgicale a été associée à une augmentation de la durée de l'hospitalisation (3,17 j vs 1,40 j). La résolution clinique a été documentée chez 57/58 patients (98 %) dans le groupe des patients non opérés et chez 41/42 patients (98 %) dans le groupe des patients opérés. La durée médiane de résolution des symptômes était de 21 jours dans les deux groupes (347) (niveau de preuve 4). Cette étude n'est donc pas en faveur d'une chirurgie de débridement.

Avis et recommandations du groupe de travail

Le traitement de l'arthrite de Lyme repose sur une antibiothérapie par doxycycline *per os*, amoxicilline *per os*, ou ceftriaxone IV pendant 28 jours (grade B).

La posologie de l'amoxicilline choisie dans ces recommandations pour l'arthrite de Lyme est de 80 mg/kg/j, par harmonisation avec les précédentes recommandations (HAS 2018 (301) et Gocko 2019 (110)), et par constat d'une moins bonne efficacité à la dose de 50 mg/kg/j dans l'étude princeps de Steere *et al.* 1994 (110). Les données sont insuffisantes pour conclure à la posologie idéale dans l'arthrite de Lyme.

Le positionnement des molécules dans la stratégie thérapeutique repose sur un accord d'experts qui ont tenu compte de la facilité d'utilisation de ces molécules en pratique courante et du nombre d'études disponibles (grade AE).

En 1^{re} intention (grade B) :

- le traitement recommandé de l'atteinte rhumatologique de la BL est la doxycycline à 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant > 8 ans, sans dépasser 200 mg/j, en 2 prises, pendant 28 jours (grade B). Chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE) ;
- pour la femme enceinte ou allaitante et pour l'enfant < 8 ans, le traitement recommandé de l'atteinte rhumatologique de la BL est :
 - l'amoxicilline 80 mg/kg/j *per os* répartie en 3 prises (sans dépasser 6 g/j) pendant 28 jours (grade C),
 - à noter que les données de sécurité concernant l'utilisation de la doxycycline pendant plus de 21 jours chez les enfants de moins de 8 ans sont limitées.

Alternative de 2^{de} intention (grade AE) :

- ceftriaxone 2 g/j IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j IV en une seule prise (sans dépasser 2 g/j) chez l'enfant est recommandée pendant 28 jours (grade B).

En cas de récurrence d'arthrite après 1 mois d'antibiothérapie, une seconde ligne d'antibiotique par voie parentérale peut être proposée après réalisation d'une ponction articulaire, réalisation sur le liquide d'une PCR *Bb* si et élimination d'un diagnostic différentiel (grade AE). Toute nouvelle ligne d'antibiothérapie ne pourra être envisagée et discutée que de façon pluridisciplinaire et collégiale par le centre de référence/de compétence en concertation avec le médecin traitant, avec renseignement des cas dans la base de données nationale, à des fins de recherche clinique, en respectant la législation en vigueur (RIPH) (grade AE).

Les AINS et l'infiltration de corticoïdes, voire les immunomodulateurs, peuvent être proposés dans le cadre de récurrence d'arthrite après antibiothérapie bien conduite, sous réserve d'une PCR *Bb* si négative et de l'avis du rhumatologue (grade AE).

Surveillance

Il est recommandé un suivi de l'observance du traitement et une réévaluation clinique mensuelle (grade AE).

L'épanchement artériel disparaît en moyenne en 3 à 6 mois après une antibiothérapie bien conduite et traitement symptomatique.

Une rééducation en kinésithérapie pour éviter l'enraidissement artériel peut être prescrite, chez l'adulte (grade AE).

4.3.4. Atteinte ophtalmologique

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

Résumé des recommandations depuis la dernière recommandation

Recommandation sociétés savantes françaises : doxycycline 100 mg x 2/j ou ceftriaxone 2 g/j IV pendant 14 jours. Si kératite, atteinte orbitaire, neuro-ophtalmologique, intra-oculaire, le traitement par ceftriaxone est à privilégier compte tenu de la mauvaise diffusion de la doxycycline dans l'œil, pendant 21 jours (110).

Analyse de la littérature depuis les dernières recommandations

Bernard *et al.* (348) ont décrit une série de cas d'uvéite de Lyme. Le diagnostic d'uvéite de Lyme était posé sur les critères suivants :

- avoir une sérologie de Lyme positive en ELISA (IgM et/ou IgG) et *Western-Blot* (IgM et/ou IgG) ;
- absence d'un diagnostic différentiel (après exclusion des autres causes à travers divers tests diagnostiques) ;
- antibiothérapie efficace (définie par la régression de l'inflammation des tissus) après un échec d'une corticothérapie en 1^{re} ligne ;
- notion d'exposition aux piqûres de tique ;
- présence de signes cliniques faisant évoquer par ailleurs une BL.

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques étaient extraites des dossiers des patients. Pour exclure le risque d'une réaction croisée, une sérologie syphilis a été prescrite à tous les patients. Une PCR sur LCS et/ou humeur aqueuse et/ou humeur vitrée a été réalisée chez quelques patients en fonction des manifestations cliniques. Au total, 7 patients diagnostiqués « uvéite de Lyme » ont été décrits. Les hommes représentaient 71,4 % (5/7) de la taille de l'échantillon, l'âge médian était de 55,3 ans (38-70). Toutes les formes d'uvéite ont été reportées : uvéite intermédiaire (n = 4), uvéite postérieure (n = 3) et uvéite antérieure (n = 3). La majorité des patients présentait une uvéite unilatérale (n = 6 ; 85,7 %). Toutes les uvéites étaient corticorésistantes mais non graves, la cortisone seule était administrée localement (topiques ou solution sous-conjonctivale ou injection intravitréenne) en moyenne pendant 6 mois (1-12 mois) chez 4 patients. Trois patients ont reçu une antibiothérapie par voie orale en plus de la corticothérapie locale. Le traitement antibiotique reçu était : doxycycline 200 mg/j pendant 4 semaines (n = 1) ; ceftriaxone en intraveineux (n = 6) à la posologie de 1 g/j pendant 3 semaines (n = 1) ou de 2 g/j pendant 3 semaines (n = 3) ou 4 semaines (n = 2). Une association avec les corticoïdes locaux (n = 6) et oraux 1 mg/kg (n = 4) a également été prescrite pour traiter l'inflammation et réduire les séquelles fonctionnelles. L'association antibiotique et corticoïdes semblait efficace chez tous les patients avec acuité visuelle moyenne passant de 6/14 (6/120-6/6) à 6/7,5 (6/15-

6/6). Quatre patients ont présenté une récurrence d'uvéite et ont été traités à nouveau par des corticoïdes locaux ou oraux associés à une antibiothérapie (n = 2). Les patients ont été suivis en moyenne pendant 18,4 mois (7-24 mois). Les problèmes persistant après le traitement étaient : une inflammation récurrente (n = 4), une membrane épirétienne (n = 3), une cataracte (n = 2), une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien (n = 1) et une hyalite chronique (n = 1). À la fin du suivi, 4 patients avaient une acuité visuelle de 6/6 et 3 patients une acuité visuelle comprise entre 6/15 et 6/8,5.

Stratégie thérapeutique et recommandations du groupe de travail

En cas d'atteinte ophtalmologique, un avis ophtalmologique spécialisé est indispensable (grade AE) car il existe toujours une difficulté pour relier un signe ophtalmologique à une borréliose de Lyme.

Le traitement antibiotique des atteintes ophtalmologiques n'est en pratique pas séparable de celui des autres manifestations disséminées qui ont permis leur découverte et sera prescrit pendant 21 jours (grade AE).

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

Le traitement repose sur l'antibiothérapie par ceftriaxone 2 g/j en IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j chez l'enfant (sans dépasser 2 g/j) pendant 21 jours, associée à un traitement corticoïde local ou *per os* selon les atteintes ophtalmologiques (grade AE). La doxycycline n'est pas recommandée dans les formes ophtalmologiques car elle ne pénètre pas l'humeur aqueuse (grade C).

Un traitement corticoïde local est recommandé en cas d'épisclérite, sclérite et uvéite (grade AE).

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

Surveillance

La surveillance doit être effectuée en ophtalmologie et en infectiologie (grade AE).

4.3.5. Atteinte cardiaque

Les atteintes cardiaques de la BL ont un pronostic semblable aux autres formes de la maladie. Le BAV1 est la forme la plus courante (90 %) de cette forme rare de borréliose de Lyme (0,3 à 4 % des cas en Europe). Les patients avec un BAV1 et un PR < 300 ms peuvent être pris en charge en ambulatoire. En cas de BAV 1 > 300 ms, de syncope ou de BAV 2 ou 3 chez un patient avec suspicion clinique élevée de BL 3, une surveillance scopée est nécessaire (153, 349). Cette surveillance doit s'effectuer dans un hôpital ayant la possibilité de poser un pacemaker temporaire. En effet, une évolution défavorable du BAV avec nécessité de pose d'un pacemaker temporaire est observée dans 30 à 60 % des cas (153, 155, 350).

Cependant, le BAV de haut degré est la plupart du temps résolutif en moins d'une semaine. La pose d'un pacemaker permanent n'est donc pas recommandée en première intention (159, 351).

Une revue systématique de la littérature sur les BAV 3 et BL a été publiée en 2014 par Forrester *et al.* Les données de 45 patients, vivant aux États-Unis et ayant un BAV 3, ont été collectées. Une antibiothérapie par ceftriaxone a été mise en place dans 47 % des cas, une antibiothérapie *per os* seule dans

35 % des cas (pénicilline ou tétracycline), et 31 % ont reçu une corticothérapie (selon les anciennes recommandations). Un pacemaker provisoire a été posé dans 40 % des cas et dans seulement 4 % des cas, un pacemaker permanent était nécessaire. Aucun patient n'est décédé (350) (niveau de preuve 4).

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

Pour les patients en ambulatoire, un traitement oral est à privilégier (doxycycline) pour une durée de 21 jours. Les patients hospitalisés en lien avec leur atteinte cardiaque doivent avoir en première intention un traitement intraveineux par C3G (ceftriaxone), puis un relais oral par doxycycline 100 mg x 2/j PO est possible dès autorisation de la sortie d'hospitalisation. Les données actuelles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans la résolution des troubles de conduction, mais elle est surtout utile pour éviter l'évolution vers une phase plus tardive ou traiter les formes extracardiaques associées (349, 352).

Le traitement des cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de BL n'est pas recommandé au vu du manque actuel de preuve de lien de causalité (160-162).

Résumé des recommandations depuis la dernière recommandation

- Recommandations NICE (199)
Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg/j pendant 21 jours ou ceftriaxone 2 g/j IV pendant 21 jours. Si atteinte hémodynamique : ceftriaxone 2 g/j pendant 21 jours, changement par doxycycline dès que prise orale possible.
- Recommandations françaises sociétés savantes (110)
Si syncope ou BAV 2/3 ou BAV 1 avec PR > 300 ms : ceftriaxone IV 2 g/j avec relais par doxycycline 100 mg x 2/j PO ou amoxicilline 1 g x 3/j dès que la surveillance cardiologique n'est plus nécessaire, pendant 21 jours. Autres manifestations : amoxicilline ou doxycycline en première intention. Pas de traitement des cardiopathies dilatées. Pacemaker transitoire peut être nécessaire dans la phase initiale (grade C et accord d'experts).
- Recommandations IDSA (85)
Pour les patients en ambulatoire : antibiothérapie orale (doxycycline, amoxicilline, céfuroxime-axétil ou azithromycine) ou intraveineuse (ceftriaxone) pour une durée de 14-21 jours. Pour les patients hospitalisés, ceftriaxone IV initialement puis relais *per os* possible dès que sortie de l'hôpital (niveau de preuve très faible).

Tableau 22. Synthèse des recommandations de traitement des atteintes cardiaques de BL dans les recommandations déjà émises

Recommandation	Traitement proposé	Alternatives	Grade	Commentaires éventuels
Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (BABPOC) 2016, Belgique (214)	Doxycycline 100 mg x 2/j (4 mg/kg/j en 2 prises > 8 ans) ou Amoxicilline 500 mg x 3/j (50 mg/kg/j) Durée : 21 j	Ceftriaxone 2 g x 1/j (100 mg/kg/j), IV Durée : 14 à 21 j Une autre classe d'antibiotique par voie orale Durée : 21 j	NA	Ceftriaxone réservée aux formes réfractaires, se discute également la reprise d'un traitement <i>per os</i>
NICE guideline 2018 (87)	Doxycycline 100 mg x 2/j ou 200 mg x 1/j Durée : 21 j	Amoxicilline 1 g x 3/j ou Ceftriaxone 2 g x 1/j Durée : 21 j	AE	-
ESGBOR (86)	Doxycycline ou amoxicilline Durée : 21 j	Ceftriaxone pendant 14-28 j ou Céfuroxime-axétil pendant 28 j	NA	-
Recommandations françaises des sociétés savantes, 2019 (25, 88)	Doxycycline 100 mg x 2/j Durée : 21 j	Ceftriaxone 2 g x 1/j, IV Durée : 21 j	AE	-
Infectious Diseases Society of America (IDSA), États-Unis 2020 (85)	Doxycycline 100 mg x 2/j (4 mg/kg/j en 2 prises > 8 ans) ou Amoxicilline 500 mg x 3/j (50 mg/kg/j en 3 prises) ou Céfuroxime-axétil 500 mg x 2/j (30 mg/kg/j en 2 prises) Durée : 21 j	Ceftriaxone 2 g x 1/j, IV Durée : 14 à 21 j	AE	-

Avis et recommandations du groupe de travail

En cas d'atteinte cardiaque, un avis cardiologique spécialisé est indispensable (grade AE) car il existe toujours une difficulté pour relier un signe cardiaque à une borréliose de Lyme.

Le traitement antibiotique des atteintes cardiaques n'est en pratique pas séparable de celui des autres manifestations disséminées qui ont permis leur découverte et sera prescrit pendant 21 jours (grade AE).

Prise en charge

Ambulatoire :

- seuls les patients avec BAV1 (PR < 300 ms) peuvent être pris en charge en ambulatoire (grade AE) ;
- en 1^{re} intention :
 - un traitement par doxycycline 200 mg/j ou 4 mg/kg/j chez l'enfant, y compris < 8 ans, sans dépasser 200 mg/jour en 2 prises pour une durée de 21 jours (grade AE) ;
 - chez l'enfant de moins de 6 ans et > 20 kg, les comprimés prescrits doivent être diluables (doxycycline comprimé diluable dans l'eau, seule galénique disponible non substituable EFG) (grade A) (cf. guide d'usage en annexe) ;
 - chez l'enfant < 20 kg, la ceftriaxone sera privilégiée, faute de galénique adaptée et de l'administration en 2 fois/j de la doxycycline (grade AE) ;
 - chez les adultes avec un IMC > 25 kg/m², la posologie pourra être discutée avec un CR MVT (grade AE).
- En 2^{de} intention : ceftriaxone 2 g/j IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j chez l'enfant (sans dépasser 2 g/j) pendant 21 jours (grade AE).

En hospitalisation :

- les patients avec suspicion clinique élevée de BL et présentant une syncope ou un BAV 2 ou 3 doivent avoir une surveillance scopée en hospitalisation (grade A) ;
- une surveillance scopée est également recommandée pour les BAV 1 avec PR > 300 ms (grade A) ;
- cette surveillance scopée doit s'effectuer dans un hôpital ayant la possibilité de poser un pacemaker temporaire, le cas échéant (grade AE) ;
- en 1^{re} intention : ceftriaxone 2 g/j IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j (sans dépasser 2 g/j) chez l'enfant sera débutée, avec un relais *per os* dès que possible par doxycycline 200 mg/j ou 4 mg/kg/j chez l'enfant, y compris < 8 ans, sans dépasser 200 mg/jour en 2 prises pour une durée totale de 21 jours (grade AE). Pour les enfants < 20 kg, la ceftriaxone sera privilégiée (grade AE) ;
- en 2^{de} intention : ceftriaxone 2 g/j IV en une seule prise chez l'adulte et 75 mg/kg/j chez l'enfant (sans dépasser 2 g/j) pendant 21 jours, sans relais *per os* (grade AE).

Surveillance

L'évolution est en général favorable en quelques semaines.

Un suivi conjoint avec le cardiologue et l'infectiologue est recommandé, jusqu'à la résolution des symptômes et après confirmation de la guérison dans le temps (grade AE).

4.4. Effets secondaires des traitements et complications des traitements de la borréliose de Lyme

Analyse de la littérature depuis la dernière recommandation de 2018

Dans une étude américaine, 138 enfants avec un diagnostic de BL disséminée ont été inclus de manière rétrospective à l'aide du codage ICD-9-CM (60 arthrites, 53 méningites, 14 EMM, 11 avec atteinte cardiaque). L'objectif de l'étude était de décrire les effets secondaires en fonction du mode de traitement IV ou PO. Le traitement était : amoxicilline, C3G ou doxycycline dont 35 % PO, 35 % IV et 30 % IV/PO. Il a été retrouvé 25 effets secondaires chez 20 enfants (14,5 %) : 9 dans le groupe IV, 7 dans le groupe IV/PO et 4 dans le groupe PO. Les complications liées à la voie IV étaient finalement rapportées dans 64 % des cas (16/25). Les effets secondaires IV étaient de 15,4/1 000 patients/j vs 4,2/1 000 patients/j pour le traitement PO ($p < 0,05$) (353) (niveau de preuve 4).

Conclusion

En raison d'un nombre d'effets indésirables plus important, potentiellement plus sévères, et survenant plus fréquemment, le traitement IV doit être réservé aux formes cliniques de borréliose de Lyme pour lesquelles il est attendu une efficacité supérieure de ce traitement par rapport au traitement oral.

Tableau 23. Les effets secondaires de la doxycycline et de la ceftriaxone

Molécule	Doxycycline	Ceftriaxone
Effets secondaires	<p>Effets indésirables propres à la molécule :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Photosensibilisation * Réaction de Jarisch-Herxheimer (exacerbation des lésions, fièvre, céphalées) * Réactions allergiques, éruption cutanée, prurit, urticaire, ou plus sévère * Nausées, vomissements et diarrhées * Pancréatite à forte dose * Hypertension intracrânienne (se manifestant par des céphalées) * Décoloration réversible et superficielle des dents définitives possible : effet de la classe des antibiotiques tétracyclines mais non mise en évidence avec cette molécule <p>Effets indésirables liés à la prise <i>per os</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Dysphagie * Œsophagite * Ulcérations œsophagiennes 	<p>Effets indésirables propres à la molécule :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Réaction allergique de type éruption cutanée, prurit, urticaire, ou plus sévère * Diarrhée, selles molles, nausées, vomissements * Infections opportunistes liées à l'impact écologique : colite à <i>Clostridium difficile</i> sévère, infection fongique génitale * Augmentation des enzymes hépatiques, lithiases biliaires, hépatite * Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, éosinophilie * Céphalées, étourdissements, vertiges, encéphalopathie, convulsions <p>Effets indésirables liés à l'administration IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Infection localisée au point de ponction * Bactériémie * Thrombophlébite * Thrombophlébite septique * Endocardite infectieuse

Tableau 24. Antibiothérapie recommandée dans la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante

Tableau clinique	1 ^{re} intention	2 ^e intention	3 ^e intention
Piqûre de tique	Aucune antibiothérapie recommandée (grade A)		
Érythème migrant unique ou multiple	<p>Doxycycline*</p> <p>200 mg/j chez l'adulte (dont femme enceinte et allaitante) et</p> <p>4 mg/kg/j, sans dépasser 200 mg/j chez l'enfant y compris < 8 ans (si < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée)</p> <p>En 2 prises</p> <p>10 jours si EM isolé (grade A)</p> <p>14 jours si EM multiple (grade B)</p>	<p>Amoxicilline</p> <p>50 mg/kg/j, sans dépasser 4 g/j en 3 prises toutes les 8 h**</p> <p>14 jours (grade A)</p> <p>(si enfant < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée)</p>	<p>Azithromycine</p> <p>1 000 mg le 1^{er} jour puis 500 mg/j en 1 prise</p> <p>ou 20 mg/kg/j en 1 prise (sans dépasser 500 mg/prise)</p> <p>5 jours (grade B)</p>
Lymphocytome cutané bénin	<p>Doxycycline*</p> <p>200 mg/j chez l'adulte (dont femme enceinte et allaitante) et</p> <p>4 mg/kg/j, sans dépasser 200 mg/j chez l'enfant y compris < 8 ans (si < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée)</p> <p>En 2 prises</p> <p>21 jours (grade B)</p>	<p>Amoxicilline</p> <p>50 mg/kg/j, sans dépasser 4 g/j en 3 prises toutes les 8 h**</p> <p>21 jours (grade B)</p> <p>(si enfant < 20 kg, l'amoxicilline en suspension buvable sera privilégiée)</p>	<p>Azithromycine</p> <p>1 000 mg le 1^{er} jour puis 500 mg/j en 1 prise</p> <p>ou 20 mg/kg/j en 1 prise (sans dépasser 500 mg/prise)</p> <p>10 jours (grade B)</p>
Acrodermatite chronique atrophiante***	<p>Doxycycline*</p> <p>200 mg/j chez l'adulte</p> <p>En 2 prises</p> <p>28 jours (grade C)</p> <p>Chez la femme enceinte ou allaitante, ceftriaxone 2 g/jour en une seule prise pendant 28 jours (grade AE)</p> <p>NB : forme exceptionnelle chez l'enfant</p>	<p>Ceftriaxone</p> <p>2 g/j en IV chez l'adulte</p> <p>En 1 seule prise</p> <p>28 jours (grade C)</p>	-
Neuroborréliose	Doxycycline*	Ceftriaxone	-

	<p>4 mg/kg/j (sans dépasser 200 mg/prise chez l'enfant y compris < 8 ans, et sans dépasser 400 mg/j chez les adultes)</p> <p>En 2 prises</p> <p>14 jours si NBL < 6 mois (grade A)</p> <p>21 jours si NBL > 6 mois (grade AE)</p> <p>NB : si enfant < 20 kg, la ceftriaxone IV (75 mg/kg/j, sans dépasser 2 g/j) sera privilégiée</p>	<p>2 g/j en IV chez l'adulte et 75 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j en IV chez l'enfant</p> <p>En 1 seule prise</p> <p>14 jours si NBL < 6 mois (grade A)</p> <p>21 jours si NBL > 6 mois (grade AE)</p>	
Arthrite de Lyme	<p>Doxycycline*</p> <p>200 mg/j chez l'adulte et 4 mg/kg/j, sans dépasser 200 mg/j chez l'enfant > 8 ans</p> <p>En 2 prises</p> <p>OU amoxicilline</p> <p>80 mg/kg/j <i>per os</i> répartie en 3 prises (sans dépasser 6 g/j), chez l'enfant < 8 ans ou femme enceinte ou allaitante</p> <p>28 jours</p> <p>(grade B)</p>	<p>Ceftriaxone</p> <p>2 g/j en IV chez l'adulte et 75 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j en IV chez l'enfant</p> <p>En 1 seule prise</p> <p>28 jours</p> <p>(grade B)</p>	-
Atteinte ophtalmologique	<p>Ceftriaxone</p> <p>2 g/j en IV chez l'adulte et 75 mg/kg/j (sans dépasser 2 g/j en IV) chez l'enfant</p> <p>En 1 seule prise</p> <p>21 jours****</p> <p>(grade AE)</p>	-	-
Atteinte cardiaque	<p>Doxycycline*</p> <p>200 mg/j chez l'adulte et 4 mg/kg/j, sans dépasser 200 mg/j chez l'enfant y compris < 8 ans (si < 20 kg, la ceftriaxone sera privilégiée)</p> <p>En 2 prises</p> <p>21 jours</p> <p>En cas de signe de gravité avec surveillance scopée,</p>	<p>Ceftriaxone</p> <p>2 g/j en IV chez l'adulte et 75 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j en IV, chez l'enfant</p> <p>En 1 seule prise</p> <p>21 jours</p> <p>(grade AE)</p>	-

	ceftriaxone en 1 ^{re} intention avec relais <i>per os</i> dès que possible (grade AE)		
Symptômes persistants post-traitement d'une BL	Aucune antibiothérapie recommandée (grade A). Pour rappel, chez un patient non traité, on ne pourra pas évoquer un PTLDS. Il s'agira de se référer aux chapitres précédents concernant le diagnostic et le traitement d'une BL prouvée ou d'une BL possible. Prise en charge pluridisciplinaire (douleur, rééducation, accompagnement psychologique, cf. chapitre 5)		

* Pour l'enfant de moins de 6 ans et > 20 kg, la doxycycline diluable doit être prescrite et mentionnée ainsi sur l'ordonnance : doxycycline diluable, seule galénique disponible non substituable EFG.

** Si l'intervalle des 8 heures ne peut pas être respecté : 25 mg/kg/12 h, soit 2 fois par jour.

*** Les acrodermatites n'ayant pas été décrites chez le petit enfant, la question de l'antibiothérapie et de sa galénique ne se pose pas. Deux cas seulement ont été décrits chez des adolescentes.

**** Associée à un traitement corticoïde local ou *per os* selon les atteintes ophtalmologiques.

5. Syndrome post-borréliose de Lyme traitée

Note 1 à l'attention du groupe de travail

Le terme subjectif, malgré sa justesse sémantique, a disparu du texte.

Le terme fonctionnel vient qualifier les symptômes.

Note 2 à l'attention du groupe de travail

À la suite de la discussion en GT en janvier, l'utilisation du sigle « PTLDS » a été vivement souhaitée par certains membres, lesquels l'ont justifiée par une volonté d'homogénéisation des acronymes dans la littérature scientifique internationale pour désigner ce syndrome post-infectieux et faciliter la compréhension des patients. Pour cela, le sigle PTLDS étant facilement compréhensible, il est utilisé dans le corps du texte en espérant l'obtention d'un consensus sans polémique.

L'utilisation des termes « maladie de Lyme chronique » ou de « Lyme long » est déconseillée dans la pratique médicale car ils impliquent que les symptômes prolongés sont dus à une infection bactérienne permanente, alors que la cause n'est pas connue à ce jour. Ces termes sont utilisés et reconnus par les associations de patients.

Préambule et glossaire

Dans ce chapitre, le terme « **symptôme** » correspond à la définition qu'en donne l'Académie nationale de médecine : « manifestation pathologique perçue par le malade, par opposition au signe constaté lors de l'examen ».

Le terme « **fonctionnel** » est entendu comme la caractérisation de symptômes entraînant une altération des capacités de fonctionnement du sujet et de sa qualité de vie sans qu'une lésion ou une altération des mécanismes physiopathologiques connus des organes ou du système affecté soit mise en évidence.

Le terme « **syndrome** » correspond également à la définition qu'en donne l'Académie nationale de médecine : « ensemble de symptômes [...], toujours associés, dont les causes ou les mécanismes peuvent être différents et qui permettent d'individualiser une affection ».

Un « **syndrome post-infectieux** » (SPI) correspond ainsi à un ensemble de symptômes apparaissant secondairement et de façon chronologiquement imputable à une infection aiguë identifiée, induisant une altération des capacités fonctionnelles de l'individu en dépit de l'absence de lésions ou d'altérations physiopathologiques constatées à l'examen physique et sur les examens complémentaires.

La borréliose de Lyme fait partie des infections à l'origine de SPI. S'agissant d'une pathologie bactérienne, le caractère post-infectieux ne peut être considéré qu'après un traitement antibiotique adapté à la forme clinique initiale présentée par le patient et conforme aux recommandations (voir algorithme du chapitre 4 et algorithme en fin de ce paragraphe). On parle donc de syndrome post-borréliose de Lyme traitée (PTLDS). Les patients avec une suspicion de BL, mais n'ayant pas bénéficié d'un bilan diagnostique à la recherche d'une borréliose de Lyme active prouvée ou possible et d'un traitement antibiotique adapté le cas échéant ne doivent pas être considérés comme ayant d'emblée un PTLDS.

Ce syndrome est désigné dans la littérature anglo-saxonne sous la dénomination « *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* » (PTLDS). L'absence d'une terminologie unique et d'une définition de cas cliniques est un obstacle dans la progression de la déclaration épidémiologique, la recherche, l'élaboration de politiques de santé et la gestion clinique des patients atteints. **Dans une volonté d'homogénéisation des termes diagnostiques avec les autres recommandations internationales, le**

groupe de travail propose l'utilisation de la dénomination « PTLDS » pour désigner le syndrome post-infectieux secondaire à une BL traitée et encourage l'utilisation de cette terminologie lors de la communication sur les symptômes prolongés secondaires à une BL (grade AE).

L'utilisation des termes « maladie de Lyme chronique » ou de « Lyme long » est déconseillée dans la pratique médicale. En effet, ces termes peuvent laisser sous-entendre au grand public que les symptômes prolongés seraient dus à une infection bactérienne persistante, alors que les causes du PTLDS ne sont pas encore connues à ce jour. Ces termes sont néanmoins utilisés dans les médias et le grand public, et devraient être discutés en consultation avec les patients employant ces termes, sur les conseils des associations de patients. Sur les conseils des associations de patients, il est nécessaire de la part des médecins de les prendre en compte dans le discours des patients et de prendre le temps de les expliquer en consultation afin que les notions sous-jacentes soient correctement comprises.

Quel que soit le terme utilisé, des symptômes prolongés post-infectieux et notamment post-BL peuvent avoir un impact fortement délétère sur l'état de santé d'un patient, notamment sur sa qualité de vie et son intégration sociale. **Il est essentiel de mieux comprendre les causes de ces symptômes prolongés chez les patients ayant présenté une BL et leur proposer les meilleures approches disponibles à l'heure actuelle en matière de traitement et de soins en toute innocuité (grade A).**

5.1. Introduction sur les syndromes fonctionnels post-infectieux

5.1.1. De l'infection au syndrome post-infectieux

La plupart des patients qui ont présenté une infection aiguë traversent une période variable de convalescence avant de retrouver leur état de santé habituel. Une minorité peut cependant développer un syndrome post-infectieux (SPI).

Certains de ces SPI se caractérisent par des anomalies de l'examen physique et des examens radiobiologiques et peuvent être rattachés à l'organisme responsable sur la base de preuves épidémiologiques et de tests de laboratoire, comme les arthrites réactionnelles (post-streptococciques, post-diarrhée infectieuse à *Salmonella*, *Campylobacter*, etc., post-infection génitale à *Chlamydia*, *Mycoplasma*, etc. (354), ou des manifestations neurologiques, comme la polyradiculonévrite aiguë et les encéphalomyélites post-infectieuses (rougeole, oreillons, rubéole, grippe, VIH, HTLV1, hépatites A ou B, virus du groupe herpès (HSV, EBV, CMV, HHV6), coxsackie, coronavirus, etc.) (355).

Cependant, dès 1988, B.A. Bannister *et al.*, du *Royal Free Hospital* à Londres (356), ont passé en revue les preuves pour et contre un syndrome de fatigue post-virale et décrivaient chez une minorité de patients la survenue d'un ensemble de symptômes polymorphes (fatigue, faiblesse musculaire avec ou sans douleurs, et troubles neurologiques variables : épuisement mental et manque de concentration, paresthésies dans les membres ou le visage, diplopie, vision floue, maux de tête...), secondaires à une phase de récupération initiale plus ou moins complète de l'épisode infectieux aigu initial. Ces symptômes évoquent une absence de retour à l'état physiologique antérieur à l'infection aiguë, bien que les signes de l'examen physique soient discrets, voire absents, que les marqueurs biologiques usuels de diagnostic et de suivi des pathologies infectieuses se normalisent, et que les examens par imagerie ne mettent pas en évidence d'anomalies. Cet ensemble de symptômes non imputables à une lésion ou une altération des mécanismes physiopathologiques actuellement caractérisables des organes ou du système affecté entraîne un trouble chez les patients découlant du retentissement de ces symptômes sur leurs activités quotidiennes conduisant à une altération de la qualité de vie.

Depuis la pandémie de Covid-19 (causée par le SARS-CoV-2), les nombreux témoignages de patients et études rapportant des symptômes et signes cliniques parfois invalidants pouvant persister plusieurs

mois après la phase initiale de la maladie ont été l'occasion de remettre en lumière ce diagnostic de syndrome post-infectieux devant des symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 (357).

De nombreux agents pathogènes (viraux, bactériens ou parasitaires) responsables de diverses atteintes d'organes, comme les pneumopathies communautaires bactériennes et virales (358, 359) ou la mononucléose infectieuse liée au virus EBV, sont fréquemment associés à ce type de syndrome fonctionnel, notamment avec la persistance d'une asthénie prolongée et d'une altération de la qualité de vie persistante pendant plus de 6 mois (360-362).

Choutka *et al.* (362) ont récemment publié une revue de ces SPI. L'objectif des auteurs était d'explorer la littérature afin d'identifier des thèmes et des concepts généraux constituant des dénominateurs communs potentiels entre ces derniers. De nombreux agents viraux (SARS, MERS-CoV, SARS-CoV-2, dengue, chikungunya, EBV, VZV, *West Nile Virus*, *Influenzae virus*, coxsackie B, polyomavirus, Ebola) et dans une moindre mesure des agents bactériens (*Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*) et parasitaires (*Giardia*) ont été identifiés. L'installation d'un SPI apparaît donc comme pouvant être secondaire à tout type d'infection, des plus courantes et bénignes aux plus graves. Si dans tous ces SPI on retrouve des éléments communs comme l'asthénie, les faiblesses avec ou sans douleurs musculosquelettiques, et les troubles neurologiques (principalement cognitifs), certains symptômes semblent spécifiques de l'agent pathogène inducteur. Ainsi, l'accentuation des symptômes post-effort est plus intense chez les patients atteints de fièvre Q (*Coxiella burnetii*), de mononucléose infectieuse (EBV) et de Covid-19 (SARS-CoV-2), tandis que les symptômes rhumatismaux sont plus importants dans le syndrome post-chikungunya, et les symptômes digestifs rattachables à un syndrome de l'intestin irritable plus importants dans le syndrome post-giardiose. Des symptômes et signes oculaires spécifiques sont rapportés dans le syndrome post-Ebola. Des troubles moteurs et une faiblesse musculaire marquée sont caractéristiques du syndrome post-polio ainsi que du syndrome post-virus du Nil occidental (*West Nile*). L'anosmie et la dysgueusie semblent spécifiques des symptômes prolongés post-Covid-19, où on retrouve également des troubles cardiothoraciques (douleurs et oppressions thoraciques, tachycardie, dyspnée, toux), des douleurs, des troubles digestifs et cutanés (363).

En conclusion, quelle qu'en soit l'étiologie, les symptômes des syndromes post-infectieux (SPI) induisent un état de rupture avec l'état de santé et les modes de fonctionnement antérieurs, et altèrent la qualité de vie, ce qui doit conduire à une prise en charge thérapeutique adaptée.

5.1.2. Syndromes post-infectieux et séquelles : deux entités distinctes

Il est toutefois important de distinguer les séquelles de l'infection aiguë plus ou moins définitives (symptômes associés à des signes cliniques) d'un SPI dans lequel l'examen physique et les examens complémentaires ne mettent pas en évidence d'anomalie (symptômes non associés à des signes cliniques).

La plupart des infections associées à la survenue secondaire de SPI sont responsables d'une atteinte systémique susceptible d'affecter de multiples organes et d'entraîner aussi des séquelles lésionnelles atteignant les systèmes pour lesquels l'agent pathogène a un tropisme particulier. C'est le cas par exemple de la fibrose pulmonaire secondaire à une infection sévère à SARS-CoV-2, des troubles neurologiques secondaires à une atteinte encéphalitique (par exemple à HSV) ou polyneuropathique infectieuse (Guillain-Barré post-EBV, SARS-CoV-2 ou autre agent pathogène)...

Des séquelles peuvent également persister plusieurs mois dans le cas des neuroborrélioses de Lyme. Des symptômes résiduels ont été décrits, comme des contractures, des spasmes ou des syncinésies faciales séquellaires d'une atteinte du nerf facial, des parésies dans les territoires radiculaires atteints, une démarche instable/ataxie et des douleurs (132).

Il est donc indispensable de rechercher des signes physiques et de proposer des examens complémentaires adaptés pour différencier les séquelles d'un SPI devant des symptômes secondaires à une infection aiguë afin de proposer au patient la stratégie thérapeutique adaptée.

5.1.3. Syndromes post-infectieux et pathologies secondaires : deux entités à évoquer

En dehors des séquelles, certains patients peuvent développer des pathologies secondaires avec l'apparition de symptômes fonctionnels évocateurs dans les suites d'une infection aiguë. Des antécédents infectieux spécifiques ont été décrits chez des patients présentant des maladies auto-immunes dans des séries de cas, des petites cohortes ou dans des revues systématiques de ces types d'études. Il s'agit principalement d'infections virales où l'agent pathogène pourrait agir comme un facteur déclenchant, c'est-à-dire un déclencheur de la maladie dysimmunitaire (364-366). L'infection déclenche une réponse immunitaire essentielle pour la clairance virale, bactérienne ou parasitaire, mais en cas de mauvaise régulation des mécanismes immunitaires, il peut se produire une rupture de l'auto-tolérance entraînant le développement d'une inflammation chronique, d'auto-anticorps, de dépôt tissulaire de complexes immuns et de dommages tissulaires consécutifs. Ce processus pourrait se produire par de nombreuses voies simultanées et/ou séquentielles (mécanismes dynamiques, interdépendants et non mutuellement exclusifs), qui dépendent de la nature de l'agent pathogène ainsi que de la génétique et de la réponse immunitaire de l'hôte. Il y a toutefois peu d'arguments pour penser qu'un agent infectieux spécifique puisse être à l'origine à lui seul du déclenchement d'une maladie dysimmunitaire. En revanche, on peut supposer qu'un agent infectieux courant peut déclencher une réponse immune aberrante chez un patient prédisposé et favoriser le développement de la maladie. Les études dont découlent ces hypothèses sont d'un niveau de preuve faible pour déterminer l'inférence causale. Il est nécessaire de mener des études de plus haut niveau de preuve qui comprennent des groupes de contrôle appropriés et des échantillons de grande taille pour pouvoir confirmer ces hypothèses. Toutefois, ces pathologies auto-immunes, faisant l'objet de protocoles et de parcours de soins spécifiques, doivent être évoquées et recherchées selon le tableau clinique chez les patients présentant des symptômes fonctionnels post-infectieux.

5.1.4. Syndromes post-infectieux et diagnostics différentiels : des entités multiples, complexes et bien distinctes

La principale difficulté diagnostique des syndromes post-infectieux est l'absence de mise en évidence de l'agent pathogène une fois la maladie initiale résolue. Le diagnostic doit donc être établi de façon rétrospective par l'interrogatoire minutieux du patient à la recherche d'une infection pouvant être associée selon une séquence temporelle compatible (dans les semaines ou quelques mois précédents) à la survenue du syndrome. Les sérologies peuvent venir soutenir le diagnostic en témoignant d'un antécédent de contact avec l'agent pathogène mais doivent être interprétées avec acuité selon la clinique et la séquence d'imputabilité temporelle.

En dehors de cette spécificité temporelle des SPI, les symptômes qui les constituent peuvent également se retrouver dans de nombreuses autres pathologies. De façon non exhaustive, on peut citer des pathologies endocriniennes et métaboliques (hypothyroïdie, diabète...), des rhumatismes inflammatoires et des maladies auto-immunes (non radiographique, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde et autres rhumatismes inflammatoires comme le lupus, le psoriasis, les spondyloarthrites axiales, les dysthyroïdies auto-immunes, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin...), des pathologies neurologiques.

Plusieurs équipes européennes, ayant mis en place des prises en charge pluridisciplinaires pour les patients présentant une suspicion de BL, ont mis en évidence un grand nombre de diagnostics différentiels chez ces patients, sans rapport avec une BL, dont au premier plan les maladies auto-immunes et inflammatoires, mais aussi environ 10 % de PTLDS (150, 367-370). En France, la cohorte prospective du CR MVT Nord a mis en évidence les caractéristiques cliniques de 569 patients susceptibles d'être atteints de BL, ainsi que les facteurs associés à leur guérison à 3 et 12 mois (150). Un diagnostic différentiel était retrouvé chez 396 (69,2 %) patients. Les pathologies rhumatismales et auto-immunes étaient le plus fréquemment diagnostiquées (228/569 (40,1 %)), suivies des pathologies neurologiques (neuropathies périphériques, pathologies neurodégénératives), d'autres infections bactériennes, parasitaires ou virales (12 %), des troubles psychologiques et psychiatriques (12 %), des effets secondaires iatrogéniques des cures d'antibiotiques prolongées (11,8 %), d'autres pathologies oncologiques, cardiologiques ou endocrinologiques (11,4 %), et également des syndromes fonctionnels faisant partie du spectre des syndromes de détresse corporelle autres que post-infectieux (10 %).

Certains des symptômes des syndromes post-infectieux sont en effet également retrouvés et constituent la composante essentielle d'autres entités comme le syndrome de fatigue chronique (SFC), le syndrome de l'intestin irritable (SII), le syndrome de douleur chronique généralisé (DCG), la fibromyalgie (371) et le syndrome de détresse corporelle (SDC) regroupant des symptômes fonctionnels concernant des systèmes organiques (cardiopulmonaire, gastro-intestinal, musculosquelettiques) et des symptômes généraux comme la douleur généralisée et la fatigue (372). Ces entités et les syndromes post-infectieux pourraient donc partager certaines causes, certains substrats physiopathologiques et certains facteurs de risque (356, 373-376). Une étude récente (377) a rapporté qu'un antécédent d'infection était associé à un risque accru de différents types de syndromes fonctionnels ou douloureux chroniques. Les associations étaient plus prononcées pour les syndromes fonctionnels polysyndromiques (OR = 2,74 [IC 95 % : 1,81-4,16]). Le nombre d'infections antérieures augmentait le risque de développer un SDC ($p < 0,0001$). Les infections bactériennes, mais pas les infections virales, étaient associées de manière significative au SDC (OR = 1,69 [IC 95 % : 1,46-1,96]), au SII (OR = 1,41 [IC 95 % : 1,06-1,88]), à la fibromyalgie isolée (OR = 1,47 [IC 95 % : 1,13-1,90]) et à la fatigue chronique isolée (OR = 1,62 [IC 95 % : 1,34-1,96]).

Ainsi, la survenue d'un syndrome post-infectieux peut être liée au développement ou à l'exacerbation d'une authentique maladie dysimmunitaire ou d'autres pathologies de façon secondaire à l'infection. La présence d'autres signes cliniques doit donc être systématiquement recherchée chez les patients consultant pour un SPI et faire rechercher une autre pathologie. Si aucun examen biologique n'est à ce jour disponible pour diagnostiquer les SPI, il est fondé de vérifier la normalité de constantes biologiques usuelles pour écarter les diagnostics différentiels possibles. Un avis spécialisé (rhumatologue, neurologue, médecine interne selon les cas) peut être nécessaire afin de proposer au patient les thérapeutiques et le parcours de prise en charge spécifiques avec un traitement approprié.

5.1.5. Syndrome post-infectieux : une pathogenèse complexe devant bénéficier d'une approche médicale et biopsychosociale

L'évolution des connaissances fondamentales en neurosciences appuie l'hypothèse que les syndromes douloureux sans substrat anatomique, comme c'est le cas des SPI, aient une pathogenèse multifactorielle qui doit les faire aborder selon une approche médicale et biopsychosociale (378). Ce modèle médical biopsychosocial place les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux sur un pied d'égalité dans un système de causalités complexes, multiples et circulaires menant à l'altération de l'état de santé, ce qui permet d'expliquer l'hétérogénéité des manifestations cliniques développées par les patients.

La recherche en neurosciences cognitives ou en médecine psychosomatique montre, en effet, que la dichotomie entre mécanismes dits « psychologiques » et mécanismes biologiques est illusoire, les mécanismes psychologiques ayant des substrats biologiques au niveau du fonctionnement cérébral. Par exemple, il a été décrit que certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN α peuvent induire une forte fatigue (379) et faciliter un état dépressif (380). De plus, ces mécanismes ne s'excluent pas mutuellement mais peuvent au contraire interagir entre eux (381).

Pour Burton *et al.* (382), les syndromes fonctionnels sont des phénomènes courants et complexes impliquant des processus corporels et cérébraux apparus à cause de différentes composantes individuelles : la génétique, les conditions socio-économiques, l'environnement, le comportement, la culture et le système de santé.

Les difficultés des patients liées à l'incertitude du diagnostic ont été peu investiguées dans la littérature. En effet, cette confusion et cette insécurité perçues influencent le vécu des personnes qui présentent des difficultés à définir leur maladie et les besoins qui y sont associés, ce qui conduit à une frustration à propos de leur condition. Comme le propose C. Puppo (383, 384), l'investigation du vécu psychosocial permet de rendre compte de l'importance de la perception et de l'expérience subjectives du patient. La langue anglo-saxonne propose trois termes pour désigner l'état de « maladie » qui permettent d'apporter des nuances. Si la notion de « *disease* » renvoie aux dysfonctionnements des organes et à la réalité physiologique de la maladie, celle de « *illness* » réfère au vécu subjectif et à l'expérience de la maladie par le patient en tant qu'individu marqué par ses propres expériences personnelles et, enfin, la notion de « *sickness* » cible le cheminement que fait l'individu dans l'évolution de sa relation à la maladie et dans les effets qu'elle produit sur ses rapports sociaux et professionnels. Dans une étude ayant analysé la concordance entre l'évaluation de l'état de santé par le médecin et par les patients eux-mêmes un an après le début de leur prise en charge en centre de référence des maladies vectorielles liées aux tiques (Paris, région Nord), il a été mis en évidence que les patients évaluaient toujours plus sévèrement leur état de santé que le médecin (385). Cette perception des patients illustre bien la différence entre « *disease* » et « *illness* » d'une part, et la potentielle répercussion de la vision de la société d'une maladie sur l'état personnel du patient (« *sickness* »). La prise en compte de l'« *illness* » et du « *sickness* » pourrait ainsi permettre une meilleure évaluation globale des patients par les médecins et donc une meilleure prise en soins.

Avis du groupe de travail

De nombreux agents pathogènes sont pourvoyeurs de syndromes post-infectieux (SPI) qui se manifestent par la présence de symptômes prolongés survenant après la résolution de la phase aiguë de la maladie.

Il est nécessaire d'améliorer la compréhension et l'acceptation par le corps médical et le grand public de la notion de syndrome post-infectieux en tant que pathologie en elle-même.

Les symptômes prolongés communs aux différents SPI sont : l'asthénie, les douleurs musculo-squelettiques et les troubles cognitifs. Selon le tropisme de l'agent pathogène initial, d'autres symptômes peuvent s'y associer (douleurs abdominales en cas d'infection gastro-intestinale, dyspnée en cas d'infection respiratoire...).

Les origines physiopathologiques des SPI ne sont pas encore bien connues à l'heure actuelle.

De multiples hypothèses, non exclusives entre elles, sont à l'étude, notamment celles d'une dérégulation immunitaire conduisant à une inflammation chronique et/ou à l'apparition d'auto-anticorps, la persistance du pathogène ou de fragments antigéniques, l'altération du microbiote bactérien, viral et fongique, des mécanismes de sensibilisation neurologique et/ou psychologique.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient afin de caractériser l'ensemble des symptômes et d'établir une corrélation avec un épisode infectieux survenu dans une séquence temporelle compatible avec leur apparition (c'est-à-dire survenue dans les suites immédiates de la BL aiguë). La forme clinique initiale de l'infection doit permettre de la relier à un agent pathogène. Les sérologies antérieures peuvent venir soutenir le diagnostic en témoignant d'un antécédent de contact avec l'agent pathogène mais doivent être interprétées selon la clinique et la séquence d'imputabilité temporelle. **Les sérologies ne sont donc pas recommandées de façon systématique dans les explorations étiologiques d'un SPI.**

Il n'existe pas à ce jour de test diagnostique spécifique pour les SPI.

Les syndromes post-infectieux sont à distinguer des séquelles pouvant résulter de l'infection aiguë sur les organes atteints (comme les douleurs neuropathiques post-polynévrite ou post-radicalite). Ces séquelles sont mises en évidence par l'examen physique et des examens complémentaires si besoin. **Ces séquelles doivent être systématiquement recherchées pour que le patient bénéficie d'une prise en charge adaptée.**

Un épisode infectieux aigu peut révéler ou déclencher une autre pathologie sans rapport avec l'infection initiale. Il est donc nécessaire de rechercher et d'éliminer un diagnostic différentiel compatible avec les symptômes présentés, notamment des maladies auto-immunes, inflammatoires, neurologiques, des troubles endocriniens ou autres, avant de retenir le diagnostic de SPI. Si un de ces diagnostics est retrouvé, le patient doit bénéficier de la prise en charge adaptée à la pathologie identifiée.

5.2. Syndrome post-borréliose de Lyme traitée (PTLDS)

5.2.1. Définition : synthèse des recommandations européennes et américaines récemment actualisées et proposition du groupe de travail de la HAS

De nombreux pays ont validé et actualisé récemment leurs recommandations concernant les critères diagnostiques et la prise en charge des patients présentant un syndrome post-infectieux dans les suites d'une borréliose de Lyme avérée et traitée.

Dans l'ensemble, les recommandations s'accordent sur la reconnaissance du PTLDS défini comme un **ensemble de symptômes** :

- **éprouvés par le patient depuis plus de 6 mois et entraînant une altération de la qualité de vie, apparus (non préexistants) à la suite d'un diagnostic de borréliose de Lyme avérée (cutanée, neurologique ou articulaire), confirmé par un test diagnostique validé (sérologie ou PCR) sauf dans les formes cliniques typiques d'érythème migrant, et traités par une antibiothérapie adaptée à la forme clinique suivant les recommandations ;**
- **se caractérisant principalement par une asthénie, des douleurs musculosquelettiques et des troubles cognitifs dont les manifestations et l'intensité sont variables d'un patient à l'autre ;**
- **non expliqués par une dysfonction, identifiable à l'examen clinique ou sur des examens complémentaires, de l'organe ou du système concerné (ce qui ne doit pas remettre en cause les plaintes exprimées par les patients) ;**
- **n'étant pas en lien avec une séquelle attendue de la manifestation clinique initiale (par exemple, une douleur post-radicalite) ;**

- **n'étant pas attribuables à un autre diagnostic différentiel plus probable relevant d'une prise en charge spécifique.**

Les symptômes les plus fréquemment décrits sont : des douleurs articulaires et musculaires, et une asthénie. Des troubles du sommeil (sommeil excessif ou insomnie), des troubles de la mémoire avec oublis fréquents et manque du mot, des troubles de la concentration, des vertiges, des céphalées, des troubles sensoriels (des picotements), des sueurs nocturnes (avec réveil), des nausées, une irritabilité sont également souvent rapportés (302, 386, 387). L'évolution de ces symptômes peut être continue ou discontinue. L'altération de la qualité de vie consiste en une réduction substantielle des niveaux antérieurs d'activités professionnelles, éducatives, sociales ou personnelles.

L'identification de ces symptômes et leur rattachement à un épisode infectieux récent (séquence temporelle d'imputabilité) se font lors de l'interrogatoire, premier temps de l'examen médical, qui doit être conduit par le médecin de la façon la plus précise possible en termes de sémiologie et de chronologie.

L'intensité des symptômes doit être quantifiée à l'aide d'échelles spécifiques, validées dans la littérature et si possible déjà utilisées en population générale française afin de pouvoir comparer les scores des patients à ceux de la population générale. La qualité de vie peut être évaluée par les questionnaires SF-36, SF-12 (version raccourcie du SF-36) ou encore le questionnaire EQ-5D-5L ; la fatigue par le score FSS (388) ; la somnolence par le score d'Epworth (389) ; la qualité du sommeil par l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) (390, 391) ; les symptômes anxieux et dépressifs par l'échelle HAD, etc. Ces échelles sont essentielles lors de la prise en charge initiale pour quantifier la sévérité des symptômes, puis lors du suivi pour quantifier l'amélioration progressive des patients.

Concernant la prise en charge, **aucune des recommandations ne propose le recours à une antibiothérapie au-delà de la durée recommandée pour la forme clinique initiale.** Certaines recommandations proposent la **mise en place de soins de support symptomatiques principalement basés sur l'activité physique, le soutien psychologique, l'amélioration du sommeil et l'écoute empathique de la part du praticien.**

Tableau 25. Définitions proposées pour le diagnostic du syndrome post-borréliose de Lyme prouvée et traitée dans les recommandations de pays européens et des États-Unis ayant mis récemment à jour leurs recommandations

Recommandations	Définitions	Traitement proposé
<p>Conférence de consensus des sociétés savantes, 2019</p> <p>France (110)</p>	<p>Symptômes persistants polymorphes au décours d'une BL documentée ou suspectée, traitée ou non, chez des patients ne présentant plus de signes d'infection active.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p> <p>Écoute du patient</p> <p>Limitation des explorations</p> <p>Activité physique adaptée</p> <p>Prise en charge psychologique cognitive et comportementale</p>
<p>IDSA, 2020</p> <p>États-Unis (392)</p>	<p>Symptômes persistants 1 an après le traitement de la BL : fatigue persistante ou récurrente, douleurs musculosquelettiques, symptômes cognitifs et autres symptômes non spécifiques.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p> <p>Traitement symptomatique</p>
<p><i>Swiss Infectious Disease Society</i>, 2016</p> <p>Suisse (393)</p>	<p>Symptômes non spécifiques persistant plus de 6 mois, apparus de façon temporellement plausible après la fin d'une antibiothérapie pour une BL prouvée. Ces symptômes ne correspondent pas à des séquelles de la manifestation clinique initiale ou à une infection persistante, et ne sont pas expliqués par un diagnostic différentiel, y compris une co-infection.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p> <p>Prise en charge « ExPRESS » : exercice, prise en charge des comorbidités psychiatriques, objectifs réalistes et activité régulière, éducation, amélioration du sommeil, et gestion du stress</p>
<p><i>Belgian Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology</i>, 2016</p> <p>Belgique (214)</p>	<p>Symptômes non spécifiques tels que la fatigue, des douleurs musculosquelettiques, des troubles de concentration, des céphalées et des troubles mnésiques évoluant depuis plus de 6 mois au décours d'un diagnostic initial bien posé et un traitement adéquat de BL.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p> <p>Traitement symptomatique visant à diminuer l'impact sur la vie quotidienne par des interventions comportementales multiples, notamment l'activité physique.</p>
<p>NICE <i>guidelines</i>, 2018</p> <p>Royaume-Uni (87)</p>	<p>Le terme « symptômes persistants » après traitement d'une BL a été préféré pour la directive car il n'attribue pas la cause des symptômes. Des termes tels que BL chronique impliquent une possible infection chronique et peuvent induire en erreur.</p>	<p>Pas plus de 2 cures d'antibiotiques</p> <p>Soins de support</p> <p>Aide sociale</p>

<p>German Dermatology Society, 2017</p> <p>Allemagne (216)</p>	<p>Symptômes non spécifiques (fatigue, douleurs articulaires et musculaires, céphalées, sensation générale de malaise, irritabilité, paresthésies...) persistant plus de 6 mois après une antibiothérapie conforme aux directives, ne correspondant pas à des manifestations tardives ou à une guérison incomplète de la BL.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p>
<p>Conférence de consensus des sociétés savantes allemandes, 2020</p> <p>Allemagne (132)</p>	<p>Symptômes non spécifiques après le traitement d'une BL (asthénie, douleurs musculosquelettiques, troubles de la concentration et de la mémoire) persistant plus de 6 mois, ne pouvant être rattachés à un processus inflammatoire infectieux de BL active ou à des séquelles de l'atteinte initiale. Les données réfutent l'hypothèse d'une infection chronique par <i>Borrelia burgdorferi</i>.</p>	<p>Pas d'antibiothérapie</p> <p>Les différents symptômes sont à prendre en charge selon les recommandations correspondantes aux syndromes fonctionnels identifiés (fatigue chronique, fibromyalgie, douleur chronique, dépression, troubles mnésiques).</p>

Conclusion/recommandation du groupe de travail

Le groupe de travail propose de définir le PTLDS comme un ensemble de symptômes (grade AE) :

- altérant le fonctionnement habituel et la qualité de vie des patients depuis plus de 6 mois ;
- survenus dans les suites immédiates (dans la continuité) d'une borréliose de Lyme prouvée (cf. chapitre 3 : exposition aux tiques, signes cliniques évocateurs et sérologie positive sauf si EM) et traitée par une antibiothérapie adaptée à la forme clinique initiale selon les recommandations en vigueur (cf. chapitre 4) ;
- se caractérisant principalement par une asthénie et/ou des douleurs diffuses (polyarthralgies, polymyalgies, paresthésies, etc.) et/ou des troubles cognitifs (troubles de la mémoire et de la concentration), dont les manifestations et l'intensité sont variables d'un patient à l'autre ;
- non expliqués par une dysfonction de l'organe ou du système concerné identifiable à l'examen physique ou sur des examens complémentaires ;
- n'étant pas liés à une séquelle attendue de la manifestation clinique initiale ;
- non attribuables à un diagnostic différentiel relevant d'une prise en charge spécifique ; ni à une décompensation de comorbidité préexistante.

Pour rappel, chez un patient ayant une suspicion de BL mais n'ayant pas été traité, on ne pourra pas évoquer un PTLDS d'emblée. Il s'agira de se référer aux chapitres précédents concernant le diagnostic et le traitement d'une BL prouvée ou d'une BL possible pour confirmer le diagnostic d'une BL évolutive.

Un patient qui présenterait des symptômes persistants dans les suites d'une BL possible traitée devra bénéficier des mêmes prises en charge que celles proposées aux patients présentant un PTLDS après une BL prouvée (grade AE).

5.2.2. Prévalence et déterminants associés

Des études récentes avec comparaison de populations de patients atteints de BL à des populations de sujets sains permettent de préciser les caractéristiques épidémiologiques en termes de prévalence, de clinique et de déterminants du PTLDS. Même si ces études de cohortes comparatives ont des qualités hétérogènes, la majorité des résultats sont concordants dans plusieurs contextes de soins, en Europe et aux États-Unis.

Le groupe de travail propose donc actuellement de retenir les éléments suivants :

- la prévalence du PTLDS en Europe semble varier entre 6 et 20 % chez les patients ayant été traités pour une BL prouvée ;
- les déterminants associés au développement et à la sévérité du PTLDS sont :
 - les formes disséminées/tardives (386, 387),
 - le retard diagnostique et thérapeutique (193, 394),
 - une multiplicité de symptômes initiaux (193),
 - les antécédents d'évènements traumatiques (395),
 - les antécédents de syndrome dépressif caractérisé (396),
 - une absence de récupération complète à 4 mois post-traitement (193),

- la présence initiale d'une qualité de vie physique et sociale moins bonne, des niveaux plus élevés de dépression et d'anxiété, des perceptions de la maladie plus négatives, des comorbidités, ainsi que de la fatigue, des troubles cognitifs et des douleurs (193).

5.2.3. Évaluation diagnostique clinique et paraclinique

Les symptômes du PTLDS sont polymorphes et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois. Leur présence, leur intensité et leur rythme d'évolution sont très variables d'un patient à l'autre.

En accord avec la définition proposée ci-dessus, pour retenir le diagnostic de PTLDS :

- l'identification des symptômes en lien avec un PTLDS doit être précise et leur rattachement à une BL récente, c'est-à-dire des symptômes survenus dans les suites immédiates de la BL aiguë (séquence temporelle d'imputabilité), doit être systématique (grade AE). Cette démarche diagnostique s'effectue lors de l'interrogatoire, premier temps de l'examen médical, qui doit être conduit par le médecin de la façon la plus précise possible en termes de sémiologie et de chronologie ;
- ces symptômes ne doivent pas être attribuables à une séquelle attendue de la forme clinique initiale de BL présentée par le patient (grade AE). Ces séquelles sont mises en évidence par des examens complémentaires et doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique ;
- ces symptômes ne doivent pas être en lien avec le développement d'une autre pathologie survenue dans les suites de la BL initiale mais sans rapport avec la BL, ni avec la décompensation d'une comorbidité sous-jacente (grade AE). Il est donc nécessaire de rechercher et d'éliminer un diagnostic différentiel compatible avec les symptômes présentés, notamment des maladies auto-immunes, inflammatoires, neurologiques, des troubles endocriniens ou autres, et de faire le bilan des comorbidités avant de retenir le diagnostic de PTLDS (grade AE). Si un de ces diagnostics est retrouvé, le patient doit bénéficier de la prise en charge adaptée à la pathologie identifiée (grade AE).

Les symptômes les plus fréquemment décrits sont :

- l'asthénie ;
- les troubles cognitifs (trouble de la mémoire et de la concentration) ;
- les paresthésies ;
- les douleurs articulaires et musculaires.

Des troubles du sommeil (sommeil excessif ou insomnie), des sueurs nocturnes (avec réveil), des nausées, une irritabilité sont également souvent rapportés (302, 386, 387).

À noter, ces symptômes non spécifiques du PTLDS sont aussi retrouvés dans d'autres SPI.

Une altération de la qualité de vie doit être recherchée (grade AE). Elle consiste en une réduction substantielle des niveaux antérieurs d'activités professionnelles, éducatives, sociales ou personnelles en lien avec les symptômes.

Une évaluation de l'asthénie, des troubles cognitifs, des douleurs, de la qualité de vie et du sommeil doit être proposée à tout patient présentant une suspicion de PTLDS (grade AE). Elle repose sur l'utilisation d'échelles standardisées et scientifiquement validées et si possible déjà utilisées en population générale française afin de pouvoir comparer les scores des patients à ceux de la population générale (grade AE). Ces échelles sont essentielles pour quantifier la

sévérité des symptômes lors de la prise en charge initiale puis lors du suivi de l'évolution des patients (grade AE).

À titre indicatif, les échelles suivantes peuvent être proposées :

- fatigue : score *Fatigue-Severity-Scale* 11 (388) ;
- insomnie : index de sévérité d'insomnie (ISI) ;
- somnolence : score d'Epworth ;
- qualité du sommeil : index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) ;
- anxiété-dépression : score HAD (397) ;
- qualité de vie : SF-36 (398), SF-12, EQ5D (évaluation et outils pour la qualité et la sécurité des soins (EVOQSS) ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501799/fr/aide-a-l-utilisation-des-proms-en-pratique-clinique-courante) ;
- troubles cognitifs : score MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*, version française).

Tableau 26. Critères d'inclusion et d'exclusion permettant de retenir le diagnostic de PTLDS (syndrome post-traitement de la borréliose de Lyme)

Critères diagnostiques positifs	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la qualité de vie liée à des symptômes de type asthénie, et/ou polyalgies, et/ou troubles cognitifs, éprouvés et rapportés par le patient lors de l'interrogatoire, persistant depuis 6 mois ou plus* - Survenant dans les suites immédiates (séquence temporelle d'imputabilité) d'une borréliose de Lyme prouvée (exposition aux tiques, signes cliniques évocateurs et sérologie positive au moment du diagnostic initial de BL, sauf si EM) - Et traitée par antibiothérapie adaptée à la forme clinique initiale de BL selon les recommandations 	<ul style="list-style-type: none"> - Séquelle de l'atteinte clinique initiale - Diagnostic différentiel ou décompensation d'une comorbidité sous-jacente (autre infection, pathologie rhumatologique, neurologique ou psychiatrique) - Symptômes préexistants à la survenue de la BL

*** Cependant, toute altération de la qualité de vie chez un patient, quel que soit le stade d'évolution de la maladie, doit être prise en charge sans délai (c'est-à-dire sans attendre d'objectiver une persistance des symptômes pendant plus de 6 mois après le traitement de la BL) (cf. chapitre 4) (grade AE).**

Le tableau ci-après propose à titre non systématique des éléments de bilan diagnostique clinique, biologique et par imagerie pouvant être prescrits par le médecin en cas de suspicion de PTLDS. **Le choix des examens sera orienté selon la symptomatologie.** L'objectif est de confirmer l'antécédent d'infection de BL et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Tableau 27. Bilan diagnostique clinique, biologique et par imagerie pouvant être prescrit par le médecin en cas de suspicion de PTLDS. Le choix des examens sera orienté selon la symptomatologie. L'objectif est de confirmer l'antécédent d'infection de BL et d'éliminer les diagnostics différentiels

<p>Interrogatoire</p>	<p>Antécédents médico-chirurgicaux et familiaux, notamment autres antécédents infectieux</p> <p>Recherche à l'interrogatoire d'éléments d'orientation vers un diagnostic différentiel, d'une pré-existence des symptômes (chronologie d'apparition et évolution dans le temps)</p> <p>Recherche d'une exposition aux tiques ; précision du mode de vie</p> <p>Documentation clinique d'une borréliose de Lyme antérieure :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas d'érythème migrant : description typique ou photo – pour les autres atteintes : examens de laboratoire (sérologie, PCR sur liquide articulaire ou biopsie synoviale ou biopsie cutanée, synthèse intrathécale, voire PCR dans le LCS) <p>Traitements habituels</p> <p>Allergie éventuelle</p>
<p>Examen clinique complet</p>	<p>Notamment dermatologique, neurologique, rhumatologique, cardiopulmonaire et psychologique/psychiatrique*, etc.</p>
<p>Bilan biologique orienté par les signes cliniques et symptômes présentés par le patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Numération formule sanguine-plaquettes, hémostase, <i>C-reactive protein</i>, ionogramme sanguin, fonctions rénale et hépatique, glycémie à jeun, ferritine, électrophorèse des protéines sériques, créatine phosphokinase, lactate déshydrogénase, bilan phosphocalcique – Bilan hormonal – Bilan auto-immun – Recherche d'autres diagnostics infectieux : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), syphilis, virus Epstein Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose, <i>Tick-Borne Encephalitis Virus</i> (TBEV), etc. – Recherche de carences vitaminiques
<p>Examens complémentaires neurologiques selon symptômes et associés à un avis neurologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Imagerie par résonance magnétique cérébrale en cas de céphalées chroniques non préalablement explorées ou de symptômes/signes cliniques évocateurs d'une atteinte neurologique centrale – Imagerie par résonance magnétique médullaire en cas de symptômes neurologiques de topographie médullaire – Électromyogramme en cas d'atteinte sensitive ou motrice périphérique identifiée à l'examen physique neurologique
<p>Examens complémentaires rhumatologiques selon symptômes et associés à un avis rhumatologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Radiographies des articulations douloureuses et échographie – Scanner ou imagerie par résonance magnétique du rachis et des articulations sacro-iliaques si anomalie clinique

* Dans le contexte du PTLDS, dont les symptômes sont « non expliqués par une dysfonction de l'organe ou du système concerné identifiable à l'examen physique ou sur des examens complémentaires », de nombreux patients redoutent que ces symptômes soient attribués par défaut à un trouble psychologique ou psychiatrique. Il est donc recommandé d'expliciter les objectifs du volet psychiatrique de l'examen. Ce volet visera notamment à dépister un trouble anxieux ou dépressif associé. En cas de symptômes dépressifs, l'examen doit permettre d'identifier d'éventuelles idées suicidaires et des comportements à risques pouvant mettre en danger le patient.

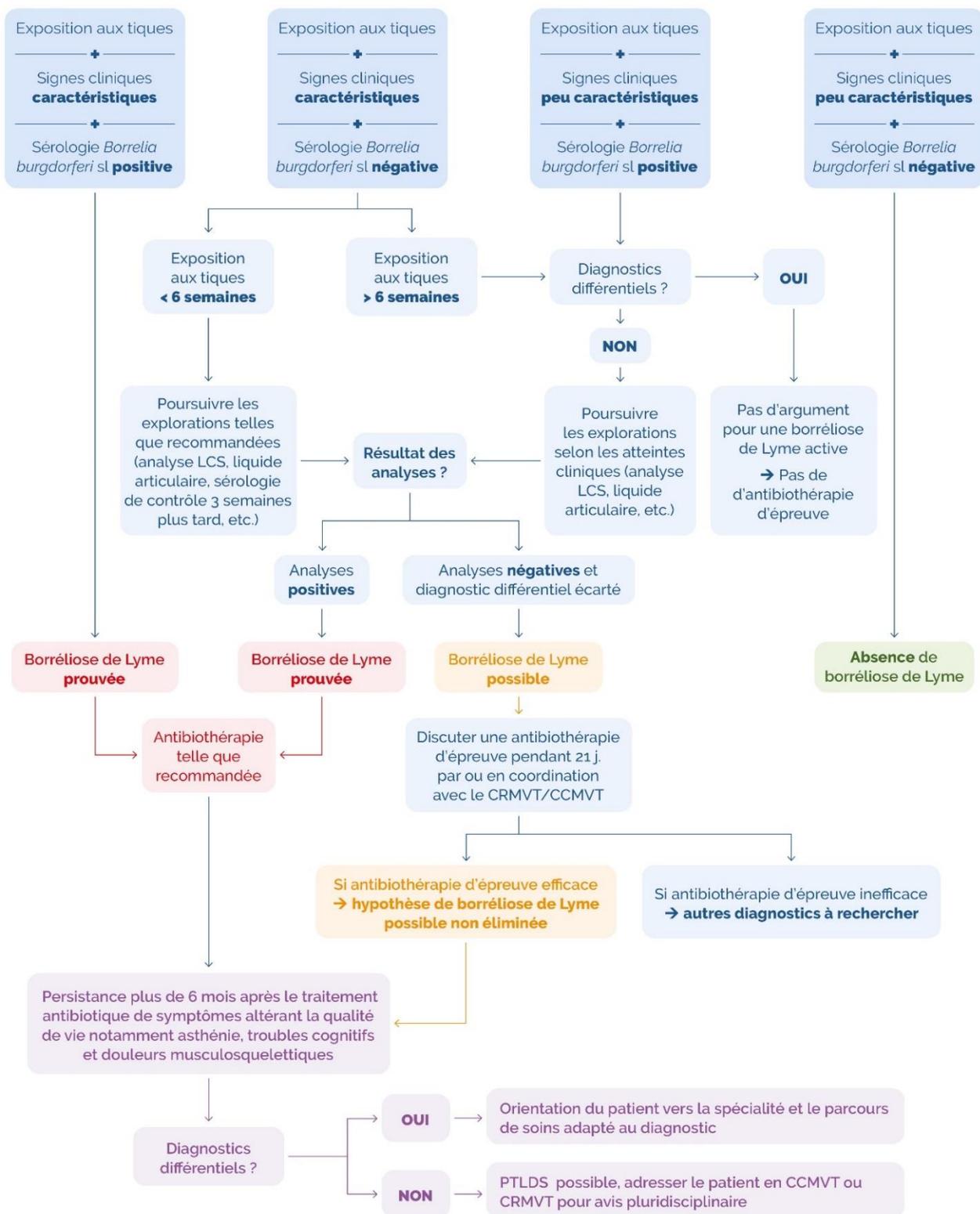


Figure 17. Stratégie diagnostique et thérapeutique dans la BL prouvée ou la BL possible (trépied diagnostique de BL non vérifié avec 1 critère manquant), et dans le PTLDS

Pour rappel, chez un patient non traité, on ne pourra pas évoquer un PTLDS. Il s'agira de se référer aux chapitres précédents concernant le diagnostic et le traitement d'une BL prouvée ou d'une BL possible.

5.2.4. Prise en charge et suivi

5.2.4.1. Évaluation de l'antibiothérapie dans la prise en charge du PTLDS

L'efficacité *versus* placebo d'un traitement antibiotique prolongé (doxycycline et ceftriaxone principalement) chez des patients atteints d'un PTLDS n'a pas été démontrée à ce jour.

Les études n'ont montré **aucun bénéfice supérieur au placebo d'une antibiothérapie orale complémentaire** (que ce soit 1 ou 3 mois), après un traitement initial par ceftriaxone IV pendant 15 jours à un mois, **sur les critères de fatigue chronique et de qualité de vie du PTLDS**.

D'autres hypothèses thérapeutiques ont aussi été soulevées, comme l'association de plusieurs antibiotiques visant plusieurs cibles distinctes en même temps ou encore l'utilisation d'antibiotiques à visée anti-inflammatoire exercée via le microbiote. Cependant, ces schémas thérapeutiques n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique rigoureuse : effectifs relativement faibles ; hétérogénéité des critères d'inclusion et de jugement ainsi que de leur interprétation. Le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas de considérer ces régimes comme des alternatives thérapeutiques fiables pouvant servir au traitement des patients atteints de PTLDS. **En l'absence d'essais cliniques contrôlés évaluant l'efficacité, le profil de tolérance, la toxicité, l'acceptabilité et l'observance (durée prolongée et contraignante, avec des effets secondaires graves potentiels), ces schémas thérapeutiques ne peuvent être positionnés dans des recommandations et ne doivent pas être utilisés en pratique courante (grade A).**

Les associations de patients rapportent des retours d'expérience de patients présentant une suspicion de PTLDS, ayant obtenu une amélioration progressive de leur état de santé à la suite de cures itératives d'anti-infectieux associés (dont des antifongiques et des antiparasitaires sans efficacité antibactérienne connue) pendant plusieurs mois.

Des études scientifiques de haut niveau de preuve et les retours d'expérience des médecins exerçant en CR MVT/CC MVT rapportent en revanche des effets secondaires potentiellement graves de ces thérapeutiques et une absence d'amélioration (voire aggravation) des patients sous ces traitements au long cours (150, 399). Ces effets indésirables, lorsqu'ils sont constatés, sont déclarés à des fins de pharmacovigilance.

L'étude rigoureuse de la balance bénéfices/risques de ces schémas thérapeutiques non recommandés paraît indispensable pour préserver la santé des patients avec une suspicion de PTLDS.

Il est à présent essentiel de poursuivre des essais cliniques de haut niveau de preuve, avec une définition claire du PTLDS (cf. *supra*) et des critères de jugement correctement définis, afin d'évaluer si une intervention thérapeutique fondée sur une antibiothérapie prolongée aurait un effet bénéfique réel. Des patients experts seront sollicités pour participer à la construction des critères de jugement.

5.2.4.2. Autres traitements médicamenteux non anti-infectieux dans la prise en charge du PTLDS

D'autres molécules ont été évaluées dans un contexte de prise en charge de symptômes de PTLDS. Ces molécules sont : **les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les immunomodulateurs et l'hydroxychloroquine**. Leurs mécanismes d'action dans le traitement du PTLDS ne sont pas connus à ce jour.

L'analyse des données de la littérature est rendue difficile par les effectifs relativement faibles des patients inclus dans ces études, l'hétérogénéité des types d'étude, des critères d'inclusion, des critères de jugement et de leur interprétation. Les modalités et les voies d'administration du traitement ne sont pas toujours clairement décrites. Ces différents éléments nuisent à la validité des données présentées et rendent ces études non comparables. **On ne peut donc pas recommander l'un ou l'autre de ces traitements dans la prise en charge du PTLDS (grade AE).**

Compte tenu de ce qui est connu de la physiopathologie du PTLDS, des études mieux conçues avec des tailles d'échantillon plus grandes et des modalités de traitement bien définies sont nécessaires afin de mieux évaluer l'intérêt ou non de ces traitements adjuvants dans la prise en charge des patients. Pour la conception de ces études, la participation de patients experts permettrait de mieux envisager les critères de jugement d'efficacité de ces traitements.

5.2.4.3. Accompagnement et prise en charge psychologique des patients atteints de PTLDS

Il faut distinguer la prise en charge de la comorbidité psychiatrique éventuellement associée au PTLDS, notamment anxieuse ou dépressive, de la prise en charge psychologique du PTLDS lui-même.

La prise en charge de la comorbidité psychiatrique n'est pas spécifique du PTLDS mais **est un élément important dans la prise en charge de nombreuses pathologies chroniques.**

Certains symptômes des troubles anxieux et dépressifs sont identiques à ceux du PTLDS (fatigue, troubles cognitifs, troubles du sommeil, hyperactivation du système nerveux autonome, etc.). Aussi, **une rémission d'un trouble anxieux ou dépressif associé au PTLDS est susceptible de contribuer à améliorer certains symptômes du PTLDS en lui-même.**

En ce qui concerne la prise en charge psychologique du PTLDS lui-même, aucune étude évaluant l'efficacité d'une prise en charge psychologique sur l'évolution des symptômes chez les patients présentant un PTLDS n'a été retrouvée.

En revanche, il existe des études portant sur les syndromes post-infectieux, et notamment sur les symptômes prolongés de la Covid-19, suggérant une efficacité des thérapies cognitives et comportementales (TCC), en particulier sur la fatigue. Ces données suggèrent que les TCC pourraient être efficaces pour la prise en charge du PTLDS.

Si aucune technique particulière de prise en charge psychologique spécifiquement adaptée au PTLDS ne peut être recommandée à l'heure actuelle, un accompagnement psychologique doit toutefois être proposé aux patients présentant un PTLDS (grade AE).

Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de PTLDS, des études dans le but d'évaluer les bénéfices de techniques de prise en charge psychologique sur les symptômes du PTLDS sont nécessaires.

5.2.4.4. Réadaptation physique et activité physique adaptée

La réadaptation physique et/ou l'activité physique adaptée émergent comme un élément important dans la prise en soins de nombreuses pathologies chroniques et peuvent être proposées aux patients présentant un PTLDS (grade AE).

Des études dans le but d'évaluer les bénéfices d'une réadaptation physique et/ou de l'activité physique adaptée dans le PTLDS sont donc nécessaires.

5.3. Propositions de recommandations concernant la prise en charge du PTLDS

En raison de la diversité des symptômes et de leur grande variabilité d'intensité d'un patient à l'autre, la prise en charge des patients présentant un PTLDS doit être personnalisée, globale et pluridisciplinaire (grade AE). Elle doit intégrer les différentes composantes cliniques, biologiques, psychologiques, environnementales et sociétales du patient.

Le diagnostic de PTLDS ne peut être retenu qu'après avoir confirmé la séquence temporelle d'imputabilité, avoir vérifié la prise en charge correcte de la forme clinique initiale, avoir éliminé des séquelles de la forme clinique initiale et avoir éliminé une autre pathologie évolutive sous-jacente (diagnostic différentiel ou décompensation de comorbidité) (grade AE). L'interrogatoire doit être rigoureux et des examens complémentaires sont parfois nécessaires.

En cas de suspicion de PTLDS, il est souhaitable que le patient soit adressé en CC MVT ou CR MVT pour confirmer et orienter la prise en soins. À défaut, le diagnostic et la prise en charge doivent être co-élaborés avec le médecin traitant en relation avec un CC MVT/CR MVT (grade AE). Voir parcours de soins « Patient atteint d'une BL », HAS, 2022 (400).

Les CR MVT travaillent ensemble et doivent promouvoir l'harmonisation des prises en charge médicales diagnostiques et thérapeutiques sur le territoire national pour un accès à des soins de qualité pour tous les patients.

Cette prise en charge coordonnée systématique permet de faire entrer le patient dans un parcours de soins pluridisciplinaire évitant l'errance thérapeutique et le risque de recourir à des modalités thérapeutiques non recommandées pouvant conduire à des effets indésirables sévères. Elle permet également de constituer des cohortes de patients indispensables à la réalisation d'études pour progresser sur la physiopathologie et les modalités thérapeutiques.

Rappel du raisonnement diagnostique devant une suspicion de PTLDS proposé dans le guide du parcours de soins de la HAS publié en 2022 :

→ **Établir le diagnostic**

Devant des signes cliniques persistants malgré un traitement conforme aux recommandations en vigueur, trois éléments doivent être vérifiés avant d'évoquer un PTLDS, et ce, dans l'ordre suivant :

1. **Vérification du diagnostic : confirmation ou non de l'atteinte initiale et recherche de diagnostic(s) associé(s) (différentiel(s) ou décompensation de comorbidités) non pris en charge jusqu'à présent (grade AE)**
 - L'histoire de la maladie, l'examen physique et l'analyse des examens complémentaires seront étudiés, afin de s'assurer du diagnostic posé initialement.
 - En cas de diagnostic revu ou d'un diagnostic différentiel ou associé évoqué, le patient sera adressé vers le spécialiste adapté.
2. **Vérification du traitement de la forme clinique initiale de BL (grade AE)**
 - La nature, la durée, la posologie et l'observance du traitement proposé pour la BL seront vérifiées.
 - Si le traitement n'a pas été conforme aux recommandations en vigueur, une nouvelle ligne de traitement pourra être proposée au patient, en se conformant aux recommandations.

- 3. Vérification de l'absence de séquelles (atteintes lésionnelles cicatricielles) (grade AE)**
- Les séquelles sont rares mais elles peuvent être invalidantes et sont donc à rechercher systématiquement, après s'être assuré de la conformité du traitement.
 - Les patients doivent être informés de l'existence de ces séquelles et de leur évolution attendue (exemples : acrodermatite et séquelles cutanées ; neuroborrélioses et séquelles neurologiques, etc.).
 - Les traitements anti-infectieux ne sont pas indiqués dans la prise en charge des séquelles.
 - L'amélioration de la qualité de vie est un des objectifs de la prise en charge des séquelles, elle doit être évaluée par des questionnaires standardisés.
 - Une prise en charge pluridisciplinaire et des traitements symptomatiques médicamenteux et non médicamenteux sont fondamentaux dans la prise en charge des séquelles, associés, selon les besoins, à une prise en charge en rééducation et en activité physique adaptée.
 - La fréquence et la durée du suivi seront discutées entre le médecin référent du CC/CR MVT et le médecin traitant, selon les besoins du patient.
 - Le suivi doit se poursuivre jusqu'à stabilisation des symptômes et signes cliniques séquellaires, et confirmation par le patient qu'il est bien pris en charge de façon adaptée à ses besoins.

À l'issue de cette évaluation, si ces trois éléments (diagnostic confirmé, traitement approprié et absence de séquelles) sont réunis, alors le diagnostic de PTLDS pourra être retenu.

La prise en charge repose alors sur :

- ➔ **Cadre de prise en charge**
- Une fois le diagnostic de PTLDS établi, la majorité des patients peut être suivie en soins primaires dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire (grade AE).
- La coordination entre le CR MVT/CC MVT et le médecin traitant est nécessaire lors du diagnostic et au cours du suivi (grade AE).
- Une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce, pluridisciplinaire globale et personnalisée basée sur l'écoute et la décision médicale partagée est recommandée, en lien avec les CR MVT/CC MVT (voir parcours de soins) (grade AE).
- La fréquence et la durée du suivi seront discutées entre le médecin référent du CC/CR MVT et le médecin traitant, selon les besoins du patient (grade AE).
- Le suivi doit se poursuivre jusqu'à l'amélioration de l'état clinique du patient, voire disparition des symptômes et signes cliniques, et confirmation par le patient qu'il est pris en charge de façon adaptée à ses besoins (grade AE).
- Le patient doit être accompagné dans le processus de guérison et dans le processus décisionnel du parcours de soins, notamment à travers une éducation thérapeutique (ETP) comportant des informations personnalisées pour favoriser l'alliance thérapeutique (grade AE).

L'objectif de la consultation et de l'ETP est de comprendre le vécu et les attentes du patient (et de son entourage), informer des données actuelles de la science, y compris les incertitudes. Cela permet d'exposer clairement la décision, d'en vérifier la compréhension et qu'elle soit partagée avec le patient.

→ **Évaluation de l'intensité initiale et de l'évolution des symptômes**

- L'évaluation de la douleur, de la fatigue, de la qualité de vie, du sommeil et de l'état anxiodépressif, au moyen d'échelles standardisées et validées, doit être proposée lors du diagnostic et de façon régulière au patient pendant le suivi en fonction des symptômes qu'il présente (grade B).
- La réalisation de tests neuropsychologiques en cas de plaintes cognitives est souhaitable, notamment pour préciser l'atteinte et la prise en charge (grade AE).
- L'évaluation de l'état psychologique du patient peut être l'occasion d'un dépistage et d'une prise en charge précoce de troubles éventuels pouvant contribuer à la pérennisation des symptômes (grade AE).

→ **Sur le plan thérapeutique**

- Les traitements anti-infectieux ne sont pas indiqués dans la symptomatologie fonctionnelle persistante du fait de l'absence de preuve d'infection active dans le PTLDS à ce jour, de l'absence d'efficacité de la doxycycline, de la ceftriaxone, de la clarithromycine associée à l'hydroxychloroquine, de l'absence d'études évaluant les autres anti-infectieux et des risques d'effets indésirables sévères liés à leurs utilisations prolongées (grade A).
- En l'absence de données de littérature de niveau de preuve suffisant, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les immunomodulateurs et l'hydroxychloroquine ne peuvent pas être recommandés à ce jour dans la prise en charge du PTLDS (grade C).
- Le groupe de travail insiste sur la nécessité de poursuivre rapidement des études de haut niveau de preuve sur la prise en charge du PTLDS, et notamment sur l'indication d'une antibiothérapie et tout autre traitement.
- La prise en charge de la douleur, à l'aide de médicaments et/ou de méthodes non médicamenteuses, doit être une priorité (grade AE). Un avis spécialisé auprès d'une équipe de prise en charge de la douleur peut être sollicité (grade AE).
- Les prises en charge en réadaptation physique et l'activité physique adaptée sont des éléments importants dans la prise en soins de nombreuses pathologies chroniques et doivent être précocement proposées (grade AE), avec les précautions nécessaires adaptées aux malaises post-effort possibles. Un avis spécialisé peut être sollicité auprès d'une équipe de médecine du sport (grade AE).
- Si aucune technique particulière de prise en charge psychologique spécifiquement adaptée au PTLDS ne peut être recommandée à l'heure actuelle, un accompagnement psychologique doit toutefois être proposé aux patients présentant un PTLDS (grade AE).
- Un avis spécialisé peut être sollicité auprès d'un psychologue ou d'un service de psychiatrie (grade AE).

- La prise en charge des troubles du sommeil répond aux prises en charge habituelles, à la fois étiologiques et symptomatiques. Un avis spécialisé peut être sollicité (grade AE).
- Sur le plan social
- Une demande de prise en charge ALD hors liste, selon les symptômes présentés, pourra être envisagée chaque fois que nécessaire, au même titre que pour d'autres pathologies invalidantes (grade AE).

5.4. Hypothèses physiopathologiques et pistes de recherche

5.4.1. Hypothèses physiopathologiques

Les supports physiopathologiques du PTLDS ne sont pas encore bien connus à ce jour, comme c'est le cas pour d'autres syndromes post-infectieux (https://www.has-sante.fr/icms/p_3237041/fr/symp-tomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge).

Avertissement

Une des difficultés dans l'analyse de la littérature sur des mécanismes physiopathologiques fondamentaux est l'absence de grille méthodologique permettant de classer la qualité des études. Elle repose donc uniquement sur l'analyse critique de la façon dont a été conduite la recherche (recherche de biais) et des conclusions.

Le principal biais est la définition des caractéristiques des patients inclus, et on retrouve souvent dans le groupe des patients PTLDS des patients n'ayant pas d'antécédent de borréliose de Lyme prouvée, ce qui est un problème méthodologique majeur. Les groupes contrôles sont aussi très variables. En effet, ils sont le plus souvent constitués de cohortes de patients ayant des pathologies chroniques dans lesquelles des symptômes similaires aux PTLDS sont retrouvés. Les études avec des patients contrôles ayant eu une BL prouvée mais n'ayant pas développé de PTLDS sont rares. Enfin, les tailles des groupes sont le plus souvent très modestes. De plus, l'évaluation de la qualité méthodologique nécessite l'expertise de chercheurs en science de la vie et de la santé.

Ainsi, tous les travaux actuellement disponibles sur le PTLDS en sont à un stade précoce et présentent des faiblesses méthodologiques importantes ne permettant pas de conclure sur les étiologies expliquant ces symptômes dans l'ensemble de la population d'individus touchés. En revanche, les travaux sur l'étiologie d'autres SPI (symptômes prolongés à la suite de la Covid-19, syndrome de fatigue chronique) sont plus nombreux et offrent des pistes de réflexion intéressantes. Il convient donc d'interpréter toutes les pistes physiopathologiques présentées ci-dessous avec prudence. Il est nécessaire, comme pour tout résultat scientifique, que ces hypothèses soient confirmées par plusieurs travaux de qualité méthodologique satisfaisante pour être considérées comme exploitables en pratique clinique.

Il semblait toutefois utile au groupe de travail de présenter un bref état des lieux des pistes physiopathologiques du PTLDS.

Au-delà de la description des symptômes associés aux SPI, identifier leurs mécanismes physiopathologiques est indispensable afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques et de développer des stratégies thérapeutiques spécifiques.

Le chevauchement de symptômes incite à penser que des mécanismes physiopathologiques communs, probablement multiples et intriqués, peuvent être identifiés entre ces différents SPI. La présence de symptômes similaires dans des pathologies dysimmunitaires chroniques et des syndromes douloureux chroniques (401) incite également à penser que des mécanismes physiopathologiques communs pourraient être identifiés et ainsi à s'appuyer sur les hypothèses soulevées dans chacune de ces pathologies de façon transversale.

Plusieurs hypothèses sont en cours d'exploration. Celle qui pourrait être la plus commune aux différents syndromes post-infectieux est une dérégulation immunitaire conduisant à l'installation d'une inflammation chronique et/ou à l'apparition d'auto-anticorps, ainsi qu'à une altération du microbiote bactérien, viral et fongique. D'autres pistes sont à explorer plus spécifiquement selon le tropisme cellulaire de l'agent infectieux. L'inflammation chronique systémique peut déboucher sur une neuro-inflammation et sur une dérégulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale conduisant à une perturbation des mécanismes impliqués dans la réponse au stress et du système sympathique.

Il est toutefois important de signaler qu'actuellement, ces études en sont à un stade précoce, ne permettant pas de conclure sur les étiologies expliquant ces symptômes dans l'ensemble de la population d'individus touchés. Étant donné l'hétérogénéité intrinsèque de ces pathologies, un objectif réaliste consistera à établir des liens physiopathologiques chez certaines personnes en fonction de caractéristiques génétiques et épigénétiques (environnement et mode de vie).

Nous avons retenu certaines hypothèses pour lesquelles les données de la littérature étaient les plus étayées en dépit des très nombreuses limites énoncées ci-dessus.

Les hypothèses physiopathologiques non exclusives pouvant participer au développement du PTLDS en cours de développement sont :

1. La persistance d'une réaction inflammatoire dérégulée
2. L'induction de phénomènes auto-immuns
3. La persistance de bactéries ou d'antigènes bactériens
4. La dysbiose du microbiote intestinal
5. Une neuro-inflammation cérébrale chronique
6. La sensibilisation du système nerveux central
7. Les mécanismes cognitivo-comportementaux
8. Le déconditionnement physique et la désadaptation à l'effort

5.4.1.1. La persistance d'une réaction inflammatoire dérégulée

Le système immunitaire participe à la régulation du fonctionnement de l'ensemble des systèmes organiques en répondant à différentes perturbations physiologiques, notamment infectieuses, mais aussi d'autres pathologies comme les processus tumoraux, par le biais de réponses immunitaires inflammatoires initiales visant à contrôler la pathologie puis par des mécanismes de réparation/régulation permettant la restauration des tissus et barrières cutanéomuqueuses lésées et le retour à l'homéostasie tissulaire. Cette homéostasie résulte de la balance entre recrutement, prolifération, migration et apoptose des cellules impliquées dans le processus inflammatoire. L'absence d'évolution vers la phase de réparation et de régulation de l'inflammation conduit à un état inflammatoire systémique autonomisé se chronicisant et perturbant le fonctionnement tissulaire par absence de retour à l'homéostasie tissulaire locale.

L'inflammation est traditionnellement définie par quatre mots latins, *calor* (chaleur), *dolor* (douleur), *rubor* (rougeur) et *tumor* (tuméfaction). Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents pro-inflammatoires présents sur, et/ou attirés vers, le site de l'agression.

Lors de la phase initiale, les cellules inflammatoires résidentes (macrophages tissulaires, mastocytes) sont activées et vont synthétiser des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires responsables du recrutement de cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes/macrophages, puis lymphocytes). Des neurones nociceptifs peuvent participer très rapidement à cette inflammation aiguë et interagissent fortement avec les cellules immunitaires. Une fois l'agression maîtrisée, la réaction inflammatoire passe en phase de résolution. Les macrophages vont résorber les débris cellulaires, mais également sécréter des cytokines permettant la réparation du tissu par les fibroblastes (collagènes) et par les cellules endothéliales (néoangiogenèse). Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 vont progressivement remplacer les médiateurs pro-inflammatoires et inhiber leur sécrétion et leur action. Les mécanismes de l'inflammation aiguë sont similaires quel que soit l'agent déclenchant.

L'inflammation chronique correspond à un échec de la résolution de l'inflammation aiguë. La production de cytokines et chimiokines va favoriser la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire, cet infiltrat cellulaire conduisant à une hyperplasie et à la destruction du tissu au niveau local, mais également au niveau systémique via leur circulation sanguine. Les mécanismes et médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation chronique sont similaires. Parmi les médiateurs communs, des cytokines comme l'IFN α , le TNF α , l'IL-6, l'IL-1 β , IL-17 et le CCL20 sont souvent mis en évidence, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le psoriasis ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Certains sont aujourd'hui des biomarqueurs utilisés pour le diagnostic et le développement de stratégies thérapeutiques. Il faut toutefois noter que des anomalies similaires sont également associées à des troubles mentaux, comme le trouble dépressif caractérisé, posant la question de leur spécificité (402).

Dans une étude de cohorte slovène comparative menée en 2014 (403), étaient retrouvés les profils cytokiniques de 86 patients issus de cohortes slovènes, ayant présenté un EM traité et pour lesquels une sérothèque était disponible permettant de faire un suivi des taux de cytokines à au moins deux reprises à 2, 6 ou 12 mois. Les patients de cette étude ont été sélectionnés à partir de deux études européennes antérieures (302, 404). Les symptômes apparus ou aggravés après l'apparition de l'EM et le traitement antibiotique et n'ayant pas d'autre explication médicale ont été considérés comme des symptômes post-borréliose de Lyme. Sur les 510 patients de la cohorte ayant présenté un EM, 62 présentaient des symptômes post-Lyme. Pour cette étude, les sérums de 45 avec symptômes post-Lyme des 62 patients étaient disponibles. À titre de comparaison, des sérums ont été sélectionnés au hasard chez 41 patients dont les symptômes ont disparu avec l'antibiothérapie (n = 45). Le choix des protéines dosées était basé sur les résultats d'une étude (405) montrant au sein des biopsies d'EM des taux élevés d'IL-6, IL-10, d'IFN- γ et de chimiokines CXCL9 et CXCL10, inductibles par l'IFN- γ , qui oriente la réponse des lymphocytes T auxiliaires vers la voie Th1. L'IL-23 induit la différenciation des lymphocytes Th17, une population cellulaire aux propriétés pro-inflammatoires qui joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre de nombreux agents pathogènes dont *Borrelia spp.* Cette interleukine a donc également été dosée. Pendant la phase initiale de l'infection, avant la mise du patient sous traitement, des taux élevés de CXCL9 et CXCL10 étaient associés à des cultures bactériennes négatives et à la présence de moins de symptômes associés à l'EM, tandis que les taux élevés d'interleukine 23 (IL-23) étaient associés à des cultures positives et à l'apparition de symptômes post-EM chez 25/41 (61 %) patients chez lesquels étaient retrouvés des taux détectables d'IL-23. **Leurs taux sériques d'IL-23 étaient significativement plus élevés au début de l'étude et demeuraient significativement plus élevés à chaque visite post-traitement ($p \leq 0,04$). En revanche, on retrouvait des niveaux similaires comparables de CXCL9 et CXCL10 au début et à la fin de l'étude dans les deux groupes de patients. Ceci pourrait suggérer que le développement de symptômes post-EM pourrait être associé à une réponse Th17 persistante.**

Dans le cas des réactions articulaires post-infectieuses, plusieurs études ont rapporté le développement d'une synovite inflammatoire et proliférative résistante à l'administration de nouvelles lignes d'antibiotiques. Lochead *et al.* (406) ont montré que l'expression des miARN dans le tissu synovial reflétait une inflammation chronique en faveur d'un processus physiopathologique différent, secondaire à l'élimination de l'agent bactérien (comparaison de l'expression des miARN dans le tissu synovial de 14 patients atteints d'arthrite de Lyme post-infectieuse, avec celui de 8 patients atteints d'autres types d'arthrite inflammatoire chronique et de 5 patients atteints d'arthrose). **Un taux d'expression particulièrement élevé d'IFN- γ produit par les lymphocytes Th1 dans le liquide synovial était propre à l'arthrite de Lyme post-infectieuse, ce taux étant inversement corrélé à l'expression des gènes impliqués dans la réparation des tissus endommagés.** En effet, l'expression des gènes associés à la prolifération et à la différenciation des cellules stromales, à la néovascularisation et à la synthèse de la matrice extracellulaire était supprimée. **En parallèle, les patients présentaient des taux inadéquats de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.** Cette observation a conduit les auteurs à conclure que chez les patients atteints d'arthrite de Lyme post-infectieuse, **la surexpression de l'IFN γ et le déficit en IL-10 dans le liquide synovial empêcheraient la réparation appropriée des tissus endommagés par l'infection, la cicatrisation et le retour à l'homéostasie tissulaire à la suite de la phase aiguë. Il en résulte une lésion synoviale typique d'autres formes d'arthrite inflammatoire chronique, y compris la polyarthrite rhumatoïde** (145). On notera que, dans ce cas, le processus inflammatoire chronique aboutit à des lésions synoviales pouvant être considérées comme séquelaires de l'atteinte primitive fournissant un substrat anatomique aux douleurs articulaires persistantes, à la différence des autres manifestations post-infectieuses de la borréliose de Lyme. Mais au stade de recherche actuel, qui nécessite de mieux comprendre la chronicisation du processus inflammatoire à la suite d'une infection par *Borrelia*, cette hypothèse est à retenir.

Des études supplémentaires sont attendues pour conclure. Les données de la littérature mettent aussi en évidence des taux d'IFN- α anormalement hauts chez les patients présentant un PTLDS. Hernandez *et al.* (407) ont suivi pendant un an 79 patients ayant une NBL prouvée à l'inclusion. Un an plus tard, 52 d'entre eux avaient des symptômes résolus ; 27 (34 %) présentaient un PTLDS dont 19 avec atteinte moyenne et 8 avec atteinte sévère. **Les taux d'IFN- α étaient nettement plus élevés chez les patients avec un PTLDS.** Ce résultat confirme celui rapporté par Jacek (2013) (408). Ceci suggère qu'un état inflammatoire systémique persistant pourrait jouer un rôle clé dans le PTLDS, **avec une importance particulière pour l'IFN- α , déjà mis en lien avec la fatigue** (379).

Conclusion

D'après ces études, les marqueurs semblant prometteurs pour la caractérisation du PTLDS seraient l'IL-23, l'IL-17, l'IFN- γ , signant une dérégulation de la balance Th1/Th17 dans les suites d'une infection aiguë à *Bb* sl. Une chronicisation de la réponse inflammatoire avec des **réponses IL-23/TH17 aberrantes** a été également impliquée dans plusieurs affections auto-immunitaires, notamment la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin, le lupus et le diabète de type 1. Une étude dans l'arthrite réfractaire a également mis en évidence ce mécanisme. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. L'interféron α pourrait également jouer un rôle, notamment dans le développement de la fatigue.

5.4.1.2. L'induction de phénomènes auto-immuns

Un autre mécanisme proposé est celui du développement d'une réaction auto-immune par mimétisme moléculaire, c'est-à-dire une homologie de séquence ou de structure entre des protéines antigéniques humaines « du soi » et des antigènes de *Borrelia* « du non-soi » qui entraînerait une réaction croisée

des récepteurs des lymphocytes B et T sur une protéine de *Borrelia* (la cible visée) et une protéine humaine (la cible non visée).

Dans l'étude de Strle *et al.* présentée plus haut, le développement d'anticorps dirigés contre le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) était plus fréquent chez les patients présentant un PTLDS ($p = 0,07$) et était en corrélation directe avec les taux d'IL-23 ($p = 0,02$) (403).

Ajamian *et al.* (409, 410) ont retrouvé un niveau et une fréquence significativement plus élevés de réactivité des anticorps IgG anti-neuronaux chez les patients PTLDS (41 sur 83 ; 49,4 %) par rapport aux patients qui avaient été traités pour la maladie de Lyme auparavant mais qui ne présentaient pas de symptômes résiduels (5 sur 27 ; 18,5 %) et par rapport aux témoins sains qui n'avaient jamais eu la maladie de Lyme (3 sur 20 ; 15,0 %) ($p < 0,01$ pour les deux comparaisons). Mais plus d'études doivent venir conforter cette hypothèse.

Dans l'arthrite de Lyme réfractaire, quatre autres antigènes humains : le VEGF, l'apolipoprotéine B-100 (apoB-100), la métalloprotéinase matricielle-10 (MMP-10) et des protéines de l'annexine A2, reconnus par les cellules LT CD4⁺ dans le contexte d'une réponse inflammatoire dirigée contre *Borrelia*, ont été identifiés (411). L'annexine A2 a déjà été associée à d'autres maladies rhumatismales, et potentiellement, à la Covid-19 sévère (412, 413). Toutefois, le lien entre un antigène spécifique de *Borrelia* ou du SARS-CoV-2 et le développement d'anticorps contre ces antigènes spécifiques du soi n'a pas été mis en évidence dans le PTLDS ni dans les symptômes prolongés post-Covid-19 (363).

La présence d'auto-anticorps IgG4 chez les patients atteints d'arthrite réfractaire suggère que ces auto-anticorps pourraient jouer un rôle fonctionnel dans cette complication post-infectieuse de la BL. L'augmentation des taux d'anticorps IgG4 n'est pas observée chez tous les patients atteints d'arthrite de Lyme ou de polyarthrite rhumatoïde, et ils ne constituent donc pas un élément invariant de la pathogenèse de la maladie. Cependant, ils peuvent jouer un rôle additif dans les processus inflammatoires, entraînant des phénotypes de maladies plus sévères (414). Ceci n'est pas extrapolable en tant que tel pour le PTLDS (absence d'études) mais reste une hypothèse à investiguer.

Une autre hypothèse est que le phénomène d'auto-immunité déclenché par un pathogène soit la conséquence du phénomène d'activation collatérale, ou *bystander activation*, qui aboutit à l'activation aléatoire de cellules T, non pas via leur TCR (récepteur antigène spécifique), mais via des récepteurs du système immunitaire inné (récepteurs *Toll Like*, TLR) et/ou des récepteurs à des cytokines (145, 415). Ce phénomène peut entraîner une inflammation continue des tissus. Cela a été étudié chez les patients atteints de BL avec un tableau clinique d'arthrite réfractaire (avec substrat d'organicité), mais pas dans le cadre des PTLDS.

Conclusion

Actuellement, peu d'études ont évalué l'hypothèse du développement d'une réaction auto-immune dans le PTLDS et le lien entre un antigène spécifique de *Borrelia* et le développement de façon croisée d'anticorps contre des antigènes spécifiques du soi n'a pas été mis en évidence. Les seuls marqueurs auto-immuns étudiés spécifiquement dans le PTLDS sur un groupe de patients ayant un antécédent de BL avérée sont les anticorps anti-VEGF et les anticorps anti-neuronaux. Plus d'études portent surtout sur le développement d'une réponse auto-immune dans les arthrites réfractaires post-traitement d'une BL, une entité clinique différente du PTLDS. On y décrit des réactions auto-immunes de type IgG4, anti-VEGF, anti-MMP-10, anti-apoB-100, anti-annexine A2. Les résultats ne sont donc pas extrapolables en tant que tels pour le PTLDS (absence d'études) mais restent une hypothèse à investiguer.

5.4.1.3. La persistance d'antigènes bactériens

La persistance d'une inflammation chronique liée à la présence d'antigènes bactériens est également une hypothèse physiopathologique pour expliquer le PTLDS. Parmi ces antigènes de *Borrelia burgdorferi* sI, le peptidoglycane (PG) est un constituant de la paroi cellulaire de pratiquement toutes les bactéries et sa conservation chimique et structurelle est extrêmement préservée au sein d'une même espèce (mais pas entre les espèces, notamment pour *Borrelia burgdorferi* sI), ce qui fait du PG un modèle de constituant moléculaire associé à un pathogène et un signal d'alarme de type PAMP (*Pathogen-associated molecular pattern*). La reconnaissance des peptidoglycanes bactériens par les TLR, protéines de reconnaissance des PG (PGRP), et les protéines NOD peut entraîner une inflammation et la production de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent provoquer des lésions tissulaires. Il existe des preuves d'un rôle potentiel du PG dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques (416-418). Le peptidoglycane de *Borrelia burgdorferi* semble être structurellement unique, mais relativement conservé parmi certains spirochètes. Dans une étude expérimentale, Jutras *et al.* ont détecté la présence de certains constituants du PG de *B. burgdorferi stricto*, composant de la paroi cellulaire, dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrite de Lyme post-infectieuse jusqu'à plusieurs années après le traitement antibiotique (419). Chez une lignée de souris, ce PG est arthritogène. L'élimination de ce PG par le système immunitaire pourrait être difficile et insuffisante et de ce fait entraîner une chronicisation de la réponse immunitaire innée au cours de la période post-infectieuse chez les individus génétiquement prédisposés. Ainsi, **le PG de *Borrelia* pourrait être une des pistes de recherche pour comprendre les lésions inflammatoires secondaires à une arthrite de Lyme traitée.** Il reste encore à déterminer si ces résidus de peptidoglycanes sont issus de bactéries poursuivant leur réplication (aucune information en ce sens à ce jour, 4 ans après la publication de ces données) ou de débris secondaires à la destruction bactérienne post-antibiothérapie ou encore liés à la phagocytose bactérienne par les cellules du système immunitaire.

Concernant la persistance d'un réservoir infectieux bactérien viable, il est aujourd'hui impossible d'affirmer l'existence d'une persistance bactérienne dans le PTLDS. Les études *in vivo* chez l'Homme n'ont pas à ce jour pu mettre en évidence la persistance de bactéries conservant un pouvoir infectant au sein de l'organisme. Les hypothèses de la persistance de réservoirs de *Borrelia* découlent des capacités connues de certains autres pathogènes à échapper au système immunitaire, soit en détournant la machinerie cellulaire à leur profit, soit en dérégulant la réponse immunitaire, soit en infectant des sites sanctuaires peu accessibles au système immunitaire. Une hypothèse serait la tolérance aux antibiotiques par dormance transitoire (*persistor cells*) et récupération, qui a été décrite pour d'autres bactéries à métabolisme lent *in vitro* (420). Toutefois à ce jour, la persistance de *Borrelia burgdorferi* n'a pas été mise en évidence dans les biopsies cutanées ou synoviales de patients présentant un PTLDS (145, 403).

Des tentatives de mise en évidence de la persistance de *Borrelia burgdorferi* métaboliquement active et pouvant de ce fait être inductrice de symptômes pathologiques chez l'humain infecté ont été menées par xénodiagnostic (capacité d'une tique saine à ingurgiter *Borrelia* en piquant un patient potentiellement porteur de *Borrelia*). Cependant, seul l'ADN de *Borrelia* a été détecté, sans information sur une viabilité de la bactérie (421). En fait, L. Bockenstedt avait montré précédemment que dans l'arthrite de Lyme, cela ne correspondait pas à une forme viable, mais à des fragments antigéniques (en culture, PCR et microscopie) (422). D'autre part, dans une revue systématique récente, Verschoor *et al.* ont conclu que les résultats actuels des études animales ne fournissaient pas de preuves suffisantes de la persistance de spirochètes viables et infectieux après un traitement antibiotique adéquat (423).

5.4.1.4. La dysbiose du microbiote intestinal

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes vivant au niveau des différents systèmes organiques que sont le tube digestif, les sphères ORL et pulmonaire, le système cutané et le tractus uro-génital. Le microbiote intestinal implique une grande diversité d'espèces microbiennes et peut être considéré comme un organe acquis en postnatal. Ce dernier serait composé d'agents bactériens, fongiques et viraux, et d'autres espèces eucaryotes commensales et symbiotiques jouant un rôle majeur dans le métabolisme enzymatique, la régulation homéostatique des organes associés et le développement des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi que des réponses inflammatoires locales et systémiques.

Par conséquent, les modifications de la composition du microbiote pourraient être potentiellement inductrices de pathologies auto-immunes et inflammatoires chroniques liées à une dérégulation de ces fonctions homéostasiques dans le contexte d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux (424). En effet, à la suite de différentes infections, une augmentation des protéobactéries, notamment des *Enterobacteriaceae*, et un appauvrissement des *Firmicutes* ont été mis en évidence. Ces déséquilibres des dominations d'espèces induisent un déséquilibre du métabolisme local, les bactéries des microbiotes étant impliquées dans de nombreuses chaînes métaboliques du catabolisme des nutriments ingérés contribuant au fonctionnement de l'organisme général. Certaines bactéries peuvent avoir une action anti-inflammatoire importante, en favorisant la production de mucus (*Akkermansia muciniphila*) (425) ou en augmentant la production de SCFA (*Short-Chain Fatty Acids* = acides gras à chaîne courte), comme le butyrate et le propionate, produits notamment par les bactéries qui digèrent les fibres alimentaires (426).

L'exposition aux antibiotiques induit des modifications dans la composition du microbiote intestinal qui peuvent être assez similaires à celles observées dans le syndrome de l'intestin irritable, même si tous les antibiotiques n'induisent pas les mêmes perturbations. Ceci indique que le traitement antibiotique peut être associé à un risque accru de développer ce syndrome. Il est ainsi à craindre que **toute exposition prolongée aux antibiotiques puisse, du fait de la dysbiose induite, favoriser le développement d'autres pathologies, par exemple des candidoses.** La dysbiose du microbiote intestinal a été mise en évidence dans certaines maladies rhumatismales, notamment la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux disséminé (LED) et la sclérose systémique. Par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme inflammatoire, pourrait être en lien avec un enrichissement de la flore par un clade potentiellement inflammatoire de *Prevotella copri* au détriment des espèces *Bacteroides* (427). La piste d'un mimétisme moléculaire de la protéine Ro60 retrouvée à la surface de nombreuses espèces bactériennes commensales comme *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Bacteroides* (428) a été proposée. Ce mimétisme pourrait déclencher l'auto-immunité et stimuler la progression du lupus chez des individus ayant une prédisposition génétique, comme celle procurée par certains polymorphismes des molécules HLA de classe II (les molécules présentant l'antigène bactérien Ro60 aux récepteurs des cellules T). L'hypothèse d'une dysbiose du microbiote buccal (429) et parodontal est également avancée ainsi qu'une réduction de la diversité du microbiote intestinal et une baisse du ratio *Firmicutes/Bacteroides* (430). Dans une étude comparant des patients atteints du syndrome de Sjögren à des sujets sains, il a été retrouvé également une réduction de la biodiversité du microbiote intestinal, une baisse du rapport *Firmicutes/Bacteroides* avec une augmentation de la colonisation à *E. coli* et *Shigella* (431).

Concernant spécifiquement les symptômes fonctionnels post-BL, Morrissette *et al.* (432) ont analysé des données de séquençage d'une cohorte de patients avec PTLDS et ont retrouvé une signature microbiologique distincte, caractérisée par une augmentation de *Blautia* et une diminution de *Bacteroides* entre autres, permettant une classification de 80 % des cas analysés. Chercher à agir sur la

balance entre bactéries pro- et anti-inflammatoires constitue une piste de recherche potentielle importante, pour tous les syndromes post-infectieux, en particulier pour le PTLDS.

5.4.1.5. La sensibilisation du système nerveux central

L'hypothèse d'une sensibilisation du système nerveux central induite par les stimuli infectieux et non infectieux est évoquée et serait responsable de douleurs chroniques, d'une hypersensibilité aux stimuli douloureux et non douloureux, de fatigue et de troubles cognitifs (433). Les stimuli nociceptifs activent les récepteurs de la douleur à travers le corps, envoyant des signaux à la moelle épinière puis au cerveau. Des mécanismes de modulation au niveau du tronc cérébral peuvent amplifier ou atténuer cette transmission. Ainsi, la perception de la douleur résulte de l'interaction entre ces systèmes de modulation. La sensibilisation du système nerveux central (SNC) se manifeste par une augmentation de la douleur dans les voies ascendantes et une activité dysfonctionnelle de la voie inhibitrice descendante. La sensibilisation centrale (SC) est un état dans lequel le SNC amplifie les entrées sensorielles. Le SNC a une réactivité accrue. La SC touche de nombreux systèmes d'organes et entraîne une multitude de symptômes avec des sensations douloureuses prolongées après un stimulus initial. Dans le cadre de la SC, l'allodynie et l'hyperalgésie ne se limitent plus à un territoire systématisé. Ces amplifications sont à l'origine d'un renforcement synaptique persistant des neurones intervenant dans la mémorisation de la douleur. Une persistance du souvenir de la douleur et une incapacité à éteindre les souvenirs douloureux s'expliquent par des changements similaires de plasticité neuronale dans la douleur et la mémoire. L'état douloureux devient la norme. On parle également de douleurs nociplastiques.

Concernant spécifiquement les douleurs musculosquelettiques des patients atteints de PTLDS, aucune étude sur la sensibilisation centrale n'a été publiée à ce jour. Chez certains patients PTLDS présentant des douleurs chroniques, on pourrait s'appuyer sur les recherches menées dans la fibromyalgie pour progresser dans la compréhension de ces douleurs.

Dans la fibromyalgie, un rapport d'expertise de l'INSERM mentionne que des taux de neurotransmetteurs pro-nociceptifs comme la substance P, le glutamate ou le NGF (*Neural Growth Factor*) dans le liquide céphalo-rachidien ou le cerveau donnent des résultats encourageants à l'échelle de comparaison de groupes, mais il n'est pas vérifié que les différences observées puissent être utilisées au niveau individuel en tant que biomarqueur (371).

5.4.1.6. Les mécanismes cognitivo-comportementaux

La persistance de symptômes physiques, parfois pénibles et invalidants, malgré la « guérison biologique » d'une maladie aiguë ou la rémission d'une maladie chronique, est une observation fréquente en médecine. Ce phénomène n'est pas limité aux syndromes post-infectieux :

- douleurs chroniques et rhumatisme inflammatoire ;
- troubles fonctionnels intestinaux après une gastro-entérite aiguë ou après une MICI en rémission ;
- douleurs thoraciques non coronariennes après un évènement coronarien ;
- etc.

Cette observation suggère donc que certains mécanismes à l'œuvre dans le PTLDS pourraient ne pas être spécifiques des syndromes post-infectieux. Parmi ces mécanismes non spécifiques, des mécanismes dits « psychologiques », c'est-à-dire des mécanismes biologiques reposant sur le fonctionnement du cerveau, peuvent jouer un rôle dans la persistance de symptômes physiques après un évènement médical aigu. Chez des patients traités pour une BL, les facteurs de risque de développement d'un PTLDS sont ainsi largement similaires aux facteurs de risque prédisant le développement des mêmes symptômes persistants chez des patients non infectés par BL (396).

Plusieurs arguments sont en faveur de l'implication de mécanismes psychologiques dans le cadre du PTLDS et des syndromes infectieux.

En amont de l'infection, les antécédents de symptômes anxieux ou dépressifs constituent un facteur de risque de développer un syndrome post-infectieux. Cela est notamment bien montré dans le cas des troubles fonctionnels intestinaux après un épisode de gastro-entérite infectieuse aiguë (434) ou de l'affection post-Covid-19 après un épisode de Covid-19 (435-440). Cette observation s'étend à d'autres marqueurs de détresse psychologique tels que le stress ou le sentiment de solitude (437).

Bien que moins nombreux, des résultats similaires ont été obtenus dans le contexte de la BL avec une association positive entre comorbidité psychiatrique préexistante et durée des symptômes persistants ou encore entre exposition à des événements de vie potentiellement traumatiques et risque de PTLDS (395, 396, 441). Plus récemment, une étude prospective portant sur 1 135 patients avec BL nécessitant un traitement antibiotique a montré que les antécédents de dépression, mais également les symptômes anxieux ou dépressifs au début du traitement étaient associés à un risque accru de PTLDS ultérieur (396). Cela suggère que les syndromes post-infectieux, dont le PTLDS, et les troubles anxieux et dépressifs pourraient partager certains facteurs de vulnérabilité ou de causalité, qu'ils soient purement biologiques (par exemple, sécrétion d'IFN- α , inducteur de fatigue et facilitateur de dépression), psychologiques ou sociaux.

Il existe des liens très importants entre inflammation et stress. Ces liens sont à la fois structuraux et fonctionnels. Le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus reçoit des inputs très importants de l'amygdale, un noyau cérébral fondamental pour la gestion de stimuli émotionnels (442), et du noyau parabrachial du tronc cérébral, noyau clé pour la détection de stimuli inflammatoires (443). L'activation du PVN déclenche celle de l'axe HPA (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*), qui permet la prise en compte d'un stress psychologique ou inflammatoire (444). Un stress aigu active l'axe HPA, ce qui provoque la libération de cortisol par la glande surrénale, qui coordonne la réponse *fight or flight* (combats ou fuis, toute l'énergie étant focalisée sur le fonctionnement cardiaque et musculaire, avec suspension des fonctions digestive et immunitaire). En outre, le stress induit également l'activation inflammatoire de la microglie, un phénomène central pour la neuro-inflammation, un élément impliqué dans la physiopathologie de nombreuses pathologies, dont les SPI et la dépression (444).

Si l'activation transitoire du PVN et de l'axe HPA remplit une fonction homéostatique importante, cette activation n'est pas faite pour durer. L'activation chronique de l'axe HPA, que ce soit par le stress ou par une inflammation (éventuellement consécutive à une infection), a un rôle clairement délétère. L'activation chronique de l'axe HPA altère son fonctionnement aigu, c'est-à-dire empêche une gestion correcte d'un nouveau stress, un phénomène observé dans le syndrome de fatigue chronique (445) ou la dépression (446).

Par ailleurs, il existe des liens étroits entre inflammation et dépression/anxiété. Les preuves de ces liens sont multiples (444) : 1) L'injection à des souris de LPS ou de cytokines inflammatoires induit des comportements d'abattement similaires à la dépression ; 2) Des marqueurs inflammatoires comme TNF- α (402), IL-6 ou CRP sont en moyenne plus élevés chez des patients souffrant de dépression sévère ; 3) Les patients traités par IFN- α souffrent d'effets secondaires importants, dont fatigue sévère, anxiété et dépression, qui peuvent être prévenus par la prescription d'un antidépresseur sérotoninergique (447) ; 4) Certains médicaments anti-dépresseurs pourraient avoir des effets anti-inflammatoires (448).

Par ailleurs, la baisse de tryptophane lors d'une infection bactérienne a été observée et permet de priver les bactéries de ressources qui leur sont indispensables (449-453). Le tryptophane est également nécessaire à la réplication virale. Or, le tryptophane est précurseur de la sérotonine (5-HT) et

une déplétion en tryptophane a été identifiée comme facteur déclenchant d'épisode dépressif caractérisé chez des personnes vulnérables (mais pas chez le volontaire sain) (454). Des études dans le cadre du PTLDS seraient intéressantes afin de mieux préciser le rôle du tryptophane, comme marqueur éventuel, plus ou moins spécifique.

En aval de l'infection, certains mécanismes psychologiques pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de certains symptômes post-infectieux et favoriser leur pérennisation. Par exemple, le rôle potentiel du « conditionnement répondant » a été mis en évidence par différentes études qui ont montré qu'il est possible de reproduire des symptômes physiques comme la dyspnée (455), une asthénie (456), des nausées ou des douleurs (457), même en l'absence de leur cause initiale. Par exemple, si à plusieurs reprises, des volontaires sains sont exposés à un air enrichi en dioxyde de carbone (CO₂) en même temps qu'à une odeur X, la dyspnée induite par le CO₂ réapparaîtra ensuite en présence de l'odeur X, même en air ambiant, c'est-à-dire avec une teneur normale en CO₂ (455). Des résultats similaires peuvent être obtenus en associant à plusieurs reprises un indice visuel à un effort inspiratoire accru provoquant une sensation d'essoufflement. La présentation ultérieure de cet indice provoque alors une sensation d'essoufflement même sans effort inspiratoire. Les bases cérébrales de ces mécanismes sont de mieux en mieux décrites (458-460).

Le conditionnement répondant pourrait ainsi expliquer pourquoi un stimulus conditionnel habituellement non générateur de symptômes pénibles (par exemple, distension du tube digestif, effort physique) se met à entraîner des symptômes pénibles après association intense ou répétée avec un stimulus inconditionnel (par exemple, douleurs abdominales lors d'une gastro-entérite aiguë infectieuse, dyspnée lors d'une infection respiratoire aiguë). Ces symptômes conditionnés peuvent également s'accompagner de manifestations physiologiques objectivables (461).

Il est important de noter que cette notion de « conditionnement répondant » fait intervenir un facteur déclenchant non psychologique. Les facteurs physiques (par exemple, épisode infectieux) et psychologiques non seulement ne s'opposent pas, mais peuvent donc être synergiques. Cette explication ne permet pas de rendre compte de symptômes persistants différents de ceux observés à la phase initiale de la maladie. Elle est néanmoins compatible avec l'observation que le risque de symptômes persistants est accru en cas de contexte anxigène, comme le suggère le risque augmenté de symptômes prolongés post-Covid chez les personnes infectées pendant le premier confinement, ou en cas d'anxiété liée aux symptômes aigus de Covid-19 (462). Dans le cadre de la BL, des représentations anxigènes liées aux symptômes initiaux sont associées à un risque accru de survenue d'un PTLDS (396).

Les conduites d'évitement, qui visent légitimement à réduire l'occurrence de symptômes pénibles (douleur, fatigue, dyspnée), peuvent non seulement entraîner une désadaptation physiologique à l'effort, mais aussi entraver l'extinction d'un symptôme conditionné (456). En effet, cette extinction nécessite de s'exposer de façon répétée au stimulus conditionnel en l'absence du stimulus conditionnant (par exemple, s'exposer de façon répétée à l'odeur X sans air enrichi en CO₂).

Les représentations associées aux symptômes – en particulier lorsqu'ils sont interprétés comme témoignage d'une mise en danger de l'organisme – influencent ces conduites d'évitement et les performances physiques indépendamment de la sévérité des symptômes (463).

Les représentations des patients pourraient également influencer l'anticipation des symptômes, elle-même susceptible de contribuer à l'émergence ou la pérennisation de symptômes physiques. Cet effet *nocebo* repose sur des mécanismes cérébraux bien établis dans le domaine de la douleur (464) ou de la dyspnée (458-460). Des études observationnelles suggèrent que ces mécanismes pourraient également jouer un rôle dans les syndromes post-infectieux (465, 466). Dans la BL, les représentations négatives spécifiquement associées aux symptômes utilisés ultérieurement pour définir le PTLDS et

présents au moment de la mise sous antibiotiques sont prédictives de la persistance de ces symptômes (396).

5.4.1.7. Le déconditionnement physique et la désadaptation à l'effort

La piste de la désadaptation physique est aussi évoquée comme hypothèse des syndromes post-infectieux, dont le PTLDS. Il existe plusieurs études ayant utilisé différents outils de mesure qui ont ainsi étudié la relation entre fatigue (asthénie) et fatigabilité physique.

Enoka *et al.* (2021) (467), travaillant sur la relation entre fatigue et fatigabilité, chez des patients atteints de sclérose en plaques, a montré que le test MVC (*maximal voluntary contraction force after a sustained maximal isometric contraction with hand muscle for 2 min*) pour mesurer la fatigabilité était peu pertinent. Il ne permettait pas de constater de différence entre patients fatigués et sujets contrôles. Sa mesure n'était pas corrélée à la fatigue perçue. L'utilisation de tests fonctionnels d'endurance permettait une meilleure évaluation de la fatigabilité corrélée à la fatigue perçue (exemple : test de marche de 6 minutes). De plus, Germain *et al.* (2022) (468) ont réalisé 2 CPET (*maximal cardiopulmonary exercise test*) à 24 h d'intervalle, tout en quantifiant plusieurs dizaines de métabolites sanguins avant et après chaque test. La période de récupération de 24 heures était statistiquement différente dans la cohorte de syndrome de fatigue chronique et des témoins. L'évaluation de la désadaptation physique par des tests fonctionnels d'endurance permettrait une meilleure évaluation de la fatigabilité corrélée à la fatigue perçue, afin de pouvoir proposer une réadaptation physique adaptée par la suite.

5.4.1.8. Les apports de la neuro-imagerie

Plusieurs études se sont intéressées à l'apport de l'imagerie cérébrale chez les patients atteints de symptômes post-BL persistants, en IRM, et également en imagerie moléculaire TEMP et TEP (tomographie par émission monophotonique et tomographie par émission de positons), pour améliorer la compréhension de l'entité, aider au diagnostic différentiel et confirmer/infirmer l'existence d'une atteinte cérébrale associée (469-475).

Ces études suggèrent que le dysfonctionnement neurocognitif de ces patients est associé à des anomalies de la consommation métabolique de glucose et de la perfusion cérébrale, mais également en IRM à l'échelle du groupe à des anomalies structurelles de la substance blanche. **Au-delà de la question du diagnostic différentiel chez des patients explorés pour des symptômes non spécifiques, le positionnement exact de ces examens pour le diagnostic positif des symptômes post-BL persistants, et pour leur suivi, reste à établir à l'échelle individuelle, sur des cohortes plus larges, et en comparaison de groupes de témoins pertinents.**

En utilisant des techniques d'imagerie de recherche avancée – l'imagerie TEP de la protéine translocatrice de 18 kDa pour évaluer l'activation microgliale, Coughlin *et al.* (469) ont mis en évidence une neuro-inflammation cérébrale chez 8/12 patients présentant un PTLDS. À l'inverse, aucun des 19 sujets contrôles ne montrait ce type d'anomalie. De façon similaire, une neuro-inflammation avait été décrite avec les mêmes outils d'imagerie dans le syndrome de fatigue chronique. Une neuro-inflammation semblerait ainsi être impliquée lors des syndromes post-infectieux.

D'autres études en neuro-imagerie avancée ont été publiées, en particulier Marvel *et al.* (470) qui ont proposé une approche multimodale de l'IRM combinant imagerie du tenseur de diffusion (DTI) pour analyser la structure de la substance blanche et IRM fonctionnelle pour analyser les activations cérébrales sur une tâche de mémoire de travail. Cette étude incluait 12 patients présentant un PTLDS et un groupe de sujets sains. Lors de la tâche de mémoire de travail, les patients présentant un PTLDS répondaient plus lentement, mais pas moins précisément, que les témoins. Des activations IRMf ont été observées dans les régions attendues chez les témoins, et dans une moindre mesure, chez les

patients présentant un PTLDS. Cependant, le groupe PTLDS a activé également des régions cérébrales qui n'étaient pas retrouvées chez les témoins, suggérant un possible mécanisme de compensation. Trois de ces zones nouvellement activées étaient situées dans la substance blanche du lobe frontal. Les mesures DTI ont révélé qu'une diffusivité axiale plus élevée était corrélée à des symptômes cognitifs et neurologiques moins importants. Cette diffusivité axiale augmentée pourrait également témoigner d'un mécanisme de réparation de la substance blanche. La cognition semble être affectée de manière dynamique tout au long de ce processus de réparation. Les troubles cognitifs touchant la mémoire de travail et la capacité de concentration semblent fréquents lors des syndromes post-infectieux.

En conclusion, ces études sont préliminaires et doivent être confirmées par des études de cohorte bien menées en comparaison de groupes témoins pertinents. L'imagerie cérébrale pourrait fournir des éléments de compréhension des symptômes fonctionnels rapportés par les patients présentant un PTLDS (471). De telles approches sont également actuellement développées pour les autres syndromes post-infectieux. Il semble donc nécessaire de mener davantage de recherches en neuro-imagerie afin de mieux préciser leur apport clinique au-delà de la question du diagnostic différentiel.

Pour conclure sur les hypothèses physiopathologiques du PTLDS, les mécanismes sont multiples et intriqués, toujours en cours d'évaluation dans les études. La prise en compte du terrain préexistant des patients est importante pour envisager l'ensemble de ces hypothèses.

5.4.2. Caractéristiques des symptômes du PTLDS, prévalence et facteurs déterminants

Deux types de symptômes persistent chez les patients ayant été traités pour une borréliose de Lyme prouvée :

- les symptômes associés à une dysfonction d'organes ou de système (neuropathie, paralysie faciale, etc.), dits séquellaires, et dont le principal facteur de risque est le retard thérapeutique initial ;
- les symptômes fonctionnels (fatigue, douleurs diffuses et troubles cognitifs principalement), nommés PTLDS.

Nous ne traitons ici que des symptômes fonctionnels et non pas des séquelles qui font l'objet de prises en charge déjà définies dans les spécialités concernées.

Les prévalences des symptômes persistants après une BL rapportés dans les études jusqu'à présent varient entre 0 et 48 % (387). Ce large éventail est dû aux différences de caractéristiques des études, notamment leur caractère prospectif ou rétrospectif, les manifestations de BL incluses (EM, neuroborréliose, etc.), les définitions choisies pour caractériser les symptômes fonctionnels en termes de nature, de délai d'apparition et d'évolution, ainsi que les durées de suivi des patients. De plus, dans de nombreuses études menées jusqu'à récemment, les faibles effectifs en limitent la puissance. Enfin, les résultats n'ont pas été contrôlés par rapport à ceux retrouvés dans la population de patients non BL, biaisant ainsi la prévalence des symptômes et leur sévérité.

Pour cette recommandation, une revue systématique de la littérature et six études de cohorte récentes (108, 109, 386, 387, 394, 395, 476) ont été retenues afin de présenter les liens mis en évidence à ce jour entre l'antécédent de BL et l'apparition ou l'aggravation de symptômes fonctionnels caractérisant le PTLDS, la fréquence de ce syndrome et les déterminants associés.

5.4.2.1. Caractérisation des symptômes

Dans une revue systématique de la littérature, Mac *et al.* ont estimé la prévalence des symptômes fonctionnels, la qualité de vie (échelle HRQoL et HSUV), les facteurs pronostiques, la mortalité et le taux d'hospitalisation chez des patients diagnostiqués avec une BL définie/confirmée sur la base des définitions de cas des *Centers for Disease Control and Prevention* (ou équivalent européen) en Amérique du Nord ou en Europe (476). Au total, 46 études (études cas-témoins, transversales, de cohorte) incluant une comparaison avec une cohorte sans BL, publiées entre 1994 et 2019, ont été incluses. Pour les études de cohorte, la limite initiale était l'absence d'évaluation de la présence de symptômes fonctionnels préalables à l'exposition, tandis que les études transversales ne tenaient pas compte des facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, niveau d'éducation, comorbidités...). La qualité globale des études analysées était hétérogène et de niveau moyen.

Dans les études menées en Amérique du Nord (EEUU et Canada), les patients atteints de PTLDS rapportaient des proportions plus élevées de fatigue (79 % vs 16 %), de dépression (69 % vs 20 %) et d'arthralgies (67 % vs 28 %) que les groupes contrôles. Parmi les 7 études européennes, les patients atteints de PTLDS n'étaient pas individualisés, ce qui ne permettait pas l'analyse spécifique des symptômes fonctionnels. En conclusion, cette revue systématique de la littérature suggère que les patients atteints de PTLDS présentent des symptômes fonctionnels altérant leur qualité de vie à long terme plus fréquemment que la population des patients non exposés à la BL. Mais il est nécessaire d'évaluer l'absence d'un autre problème de santé pouvant les expliquer également afin de ne pas omettre un diagnostic alternatif et de les attribuer par erreur au PTLDS, ce qui conduirait à une prise en charge thérapeutique inadéquate.

Dans une étude américaine menée par Rebman *et al.* en 2017 (394), 61 patients présentant un antécédent de BL avérée (EM ou sérologie positive) ou probable selon les définitions du CDC de 2011 (sérologie positive et diagnostic finalement retenu par un médecin qu'il y ait eu une histoire de la maladie ou des symptômes cliniques évocateurs ou non) ont été comparés à 26 patients sans antécédent de BL (sérologie négative et absence d'histoire clinique évocatrice) recrutés dans un autre établissement (477). L'objectif de l'étude était d'identifier les caractéristiques cliniques entre les patients présentant un PTLDS tel que défini ci-dessus et ceux du groupe contrôle. Les patients considérés comme atteints d'un PTLDS devaient répondre à la définition suivante : avoir un antécédent de BL avérée ou probable dans leur dossier médical antérieur et présenter au moment de l'inclusion soit des douleurs musculaires, soit une asthénie, soit des troubles cognitifs conduisant à une altération de leur qualité de vie dans les 2 ans suivant le diagnostic. Une différence significative ($p < 0,0001$) a été trouvée entre les deux groupes pour 6 symptômes : fatigue, douleur [SF *McGill Pain*], qualité du sommeil, dépression, composante physique du SF-36, composante mentale du SF-36. Le principal biais de cette étude est l'inclusion de patients présentant une BL non prouvée initialement (31,6 % des patients inclus, soit 22/61 patients). Tous ces symptômes apparaissaient comme plus fréquents et le niveau de qualité de vie plus faible chez les patients avec antécédent de BL traitée. Les autres limites de cette étude sont le faible effectif, le fait d'avoir groupé dans l'analyse comparative au groupe contrôle les patients avec antécédents de BL avérée et probable, de ne pas avoir mené l'analyse séparément pour les deux groupes, et que le délai d'apparition des symptômes ait été porté jusqu'à 2 ans alors que la définition de l'IDSA propose un délai de 6 mois après le traitement pour l'apparition de ces symptômes.

5.4.2.2. Prévalence du PTLDS et facteurs déterminants

L'étude LymeProspect a été lancée à l'initiative de citoyens aux Pays-Bas préoccupés par les symptômes persistants attribués à la BL (387). La prévalence et la gravité de ces symptômes ont été évaluées dans la plus grande cohorte prospective nationale de patients atteints de BL strictement définis à ce jour, avec un suivi d'un an, en utilisant une définition des symptômes persistants basée sur des

questionnaires standardisés. Afin de contrôler la prévalence, les résultats ont été comparés avec deux cohortes d'individus sans BL : une cohorte « population générale » et une cohorte de patients avec un antécédent de piqûre de tique mais n'ayant pas développé de BL. Les patients adultes atteints de BL étaient recrutés le jour du diagnostic et de l'initiation de l'antibiothérapie. Selon la définition des symptômes persistants retenue par les auteurs, de 21,2 à 23,3 % des patients des deux cohortes contrôles se déclaraient porteurs de tels symptômes en dehors de toute BL, contre 27 % dans la population de patients ayant eu une BL avérée et traitée, et analysés 1 an plus tard. Cette différence permet d'estimer un surrisque d'avoir ce type de symptômes à 1 an de 3,9 à 6 % attribuables spécifiquement à la BL.

Dans une étude de cohorte prospective menée en Belgique entre 2016 et 2020, Geebelen *et al.* (386) ont évalué la prévalence des symptômes décrits dans le PTLDS chez des patients atteints de BL comparativement à un groupe de patients témoins non atteints de BL. L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de développer ou de voir s'aggraver au moins un symptôme associé au PTLDS selon la définition de l'IDSA de 2006, chez des patients âgés de plus de 18 ans atteints de BL prouvée et traitée, selon la forme clinique (érythème migrant unique ou multiple d'une part, et BL disséminée/tardive d'autre part) par rapport à une population de patients témoins non BL suivis sur 6 à 12 mois. La principale limite de cette étude est le nombre limité des sujets dans le groupe BL disséminée ayant poursuivi l'étude jusqu'à la fin (120 EM, 15 BL disséminée et 128 témoins) qui a empêché l'analyse de certains potentiels facteurs confondants. Toutefois, elle apporte un éclairage sur la prévalence des symptômes post-BL à la population générale et encourage la formation générale des médecins et l'information des patients pour permettre une prise en charge la plus précoce possible et éviter les formes disséminées et/ou tardives qui semblent être plus fréquemment pourvoyeuses de PTLDS. Elle retrouvait qu'à 12 mois, le risque d'apparition ou d'aggravation de douleurs articulaires restait significativement plus élevé en cas de BL disséminée/tardive (RR = 12,27 [IC 95 % : 3,33-45,17], $p < 0,001$; et RR = 4,91 [IC 95 % : 1,61-14,93], $p = 0,006$ respectivement) mais pas en cas d'EM. Il n'y avait pas de différence entre les patients atteints de BL, quelle que soit la forme clinique, et le groupe témoin concernant les troubles mnésiques, les difficultés de concentration et le manque du mot, sous réserve d'un faible nombre de patients avec une BL disséminée. La prévalence du PTLDS était estimée à 5,9 % [IC 95 % : 2,7-12,9] chez les patients présentant un EM et à 20,9 % [IC 95 % : 6,8-64,4] chez les patients présentant une BL disséminée/tardive.

Aucott *et al.* (395), dans une étude réalisée aux États-Unis, ont comparé des patients présentant un EM ≥ 5 cm de diamètre, constaté par un médecin, ayant reçu un traitement antibiotique approprié à un groupe contrôle sans antécédent clinique ou sérologique de BL (au moment de l'inclusion et lors de toutes les visites ultérieures). Les patients présentant un diagnostic différentiel listé dans la définition de l'IDSA de 2006 ont été exclus. Finalement, 234 patients avec EM et 49 contrôles ont été inclus dans l'analyse. La présence de symptômes de PTLDS s'élevait à 13,7 % parmi les patients avec antécédents d'EM et à 4,1 % dans le groupe contrôle. Le risque de présenter une fatigue et des douleurs musculaires modérées ou sévères était significativement plus élevé chez les patients atteints de BL ($p = 0,002$ et $p = 0,047$, respectivement). Dans cette étude, les facteurs indépendants associés à cette augmentation du risque de répondre aux critères de PTLDS étaient l'antécédent de BL, le sexe féminin et une exposition à des événements traumatiques antérieurs.

Stupica *et al.* (2018) (108), dans une étude réalisée en Slovénie, ont inclus 200 patients atteints d'érythème migrant multiple (MEM) et 403 patients atteints d'érythème migrant isolé. Parmi les 200 patients atteints de MEM, 94 (47,0 %) étaient des hommes et 106 (53,0 %) étaient des femmes, avec un âge médian (rang interquartile [RIQ]) de 47 (35-58) ans. Parmi les 403 patients atteints d'érythème migrant isolé, 182 (45,2 %) étaient des hommes et 221 (54,8 %) étaient des femmes, avec un âge médian (RIQ) de 55 (42-62) ans. Les patients atteints de MEM ont signalé plus fréquemment des symptômes

constitutionnels associés à la BL lors de l'inclusion comparativement à ceux atteints d'érythème migrant isolé (93 [46,5 %] ; IC à 95 % : 39,4-53,7 contre 96 [23,8 %] ; IC à 95 % : 19,7-28,3 ; $p < 0,001$). Au cours des 6 premiers mois suivant le traitement, la proportion de patients présentant une réponse incomplète était plus élevée dans le groupe MEM que dans le groupe érythème migrant isolé (14 jours : 62 sur 193 [32,1 %] contre 72 sur 391 [18,4 %] ; $p < 0,001$; 2 mois : 38 sur 193 [19,7 %] contre 55 sur 394 [14,0 %] ; $p = 0,28$; 6 mois : 29 sur 182 [15,9 %] contre 31 sur 359 [8,6 %] ; $p = 0,02$). Cependant, lors de la visite des 12 mois, le résultat était comparable : 10/170 (5,9 %) patients avec MEM contre 20/308 (6,5 %) patients avec érythème migrant isolé ont montré une réponse incomplète (- 0,6 ; IC à 95 % : - 5,5 à 4,3 ; $p = 0,95$). La fréquence des symptômes non spécifiques chez les patients était similaire à celle des témoins.

Vrijmoeth *et al.* (2023) (396) ont évalué dans une étude de cohorte observationnelle prospective d'une durée d'un an diverses variables microbiologiques, immunologiques, génétiques, cliniques, fonctionnelles, épidémiologiques, psychosociales et cognitivo-comportementales en tant que déterminants des symptômes persistants après le traitement d'une BL. Entre 2015 et 2018, 1 135 patients atteints de BL confirmée par un médecin ont été inclus dans des centres cliniques spécialisés dans la prise en charge des BL et par auto-inscription en ligne. Deux cohortes témoins de personnes sans BL ($n = 4\ 000$ et $n = 2\ 405$) servaient de contrôles. Les principaux facteurs prédictifs des symptômes persistants étaient une qualité de vie physique et sociale altérée dès le début de la prise en charge, des scores plus élevés de dépression et d'anxiété, des perceptions négatives de la maladie, la présence de comorbidités, ainsi que de la fatigue, des troubles cognitifs et des douleurs. Le modèle de prédiction principal a identifié les symptômes persistants dans 71,0 % des prédictions (AUC 0,79). Chez les patients présentant des symptômes au départ, les réponses cognitivo-comportementales aux symptômes prédisaient la persistance des symptômes. Parmi divers facteurs microbiologiques, immunologiques et génétiques, seules des concentrations plus faibles d'IL-10 dans des expériences de stimulation *ex vivo* étaient associées à des symptômes persistants. Les caractéristiques cliniques de la BL n'ont pas contribué à la prédiction des symptômes persistants.

Eikeland *et al.* (2013) (193) ont inclus 50 patients atteints de NBL et ont analysé les associations entre leurs caractéristiques démographiques, cliniques et de laboratoire au début de l'étude et à 30 mois, en s'appuyant sur des questionnaires d'auto-évaluation *Short Form-36* (SF-36) et *Fatigue Severity Scale* (FSS). Des scores plus bas dans le domaine des composantes physiques du SF-36 étaient associés à une durée des symptômes avant le traitement > 6 semaines ($B = - 11,0$, $p = 0,001$) et à une non-récupération complète à 4 mois ($B = - 5,5$, $p = 0,037$) ($R(2) = 0,35$). Des scores plus bas dans le domaine des composantes mentales du SF-36 étaient associés à une non-récupération complète à 4 mois ($B = - 8,9$, $p = 0,01$) ($R(2) = 0,14$). Des scores plus élevés dans le FSS étaient associés à une durée des symptômes avant le traitement > 6 semaines ($B = 1,4$, $p = 0,006$) et à une non-récupération complète à 4 mois ($B = 1,6$, $p = 0,005$) ($R(2) = 0,46$). Aucun résultat de test de laboratoire n'était significatif.

Un début de traitement retardé, un grand nombre de symptômes initiaux avant le traitement et une non-récupération complète à 4 mois après le traitement étaient les principaux facteurs prédictifs d'une moins bonne qualité de vie liée à la santé et d'une plus grande fatigue 30 mois après une NBL traitée. L'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les maladies concomitantes ou les résultats du liquide cébrospinal n'étaient pas associés à une diminution de la qualité de vie liée à la santé ni à une augmentation de la fatigue.

Conclusion

Des études récentes avec comparaison de populations de patients atteints de BL à des populations de sujets sains permettent de préciser les caractéristiques épidémiologiques en termes de prévalence, de clinique et de déterminants du PTLDS. Même si ces études de cohortes comparatives ont des qualités hétérogènes, la majorité des résultats sont concordants dans plusieurs contextes de soins, en Europe et aux États-Unis.

Le groupe de travail propose donc actuellement de retenir les éléments suivants :

- la prévalence du PTLDS en Europe semble varier entre 6 et 20 % chez les patients ayant été traités pour une BL prouvée ;
- les déterminants associés au développement et à la sévérité du PTLDS sont :
 - les formes disséminées/tardives (386, 387),
 - le retard diagnostique et thérapeutique (193, 394),
 - une multiplicité de symptômes initiaux (193),
 - les antécédents d'évènements traumatiques (395),
 - les antécédents de syndrome dépressif caractérisé (396),
 - une absence de récupération complète à 4 mois après le traitement (193),
 - la présence initiale d'une qualité de vie physique et sociale moins bonne, des niveaux plus élevés de dépression et d'anxiété, des perceptions de la maladie plus négatives, des comorbidités, ainsi que de la fatigue, des troubles cognitifs et des douleurs (396) ;
- à titre indicatif, les échelles suivantes peuvent être proposées :
 - fatigue : score *Fatigue-Severity-Scale* 11 (388),
 - insomnie : index de sévérité d'insomnie,
 - somnolence : score d'Epworth,
 - qualité du sommeil : index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI),
 - anxiété-dépression : score HAD (397),
 - qualité de vie : SF-36 (398), SF-12, EQ5D (évaluation et outils pour la qualité et la sécurité des soins (EvoQSS) – https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501799/fr/aide-a-l-utilisation-des-proms-en-pratique-clinique-courante),
 - troubles cognitifs : score MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*, version française).

5.5. Prise en charge thérapeutique des symptômes post-traitement de la borréliose de Lyme

5.5.1. Indication de l'antibiothérapie

Tableau 28. Synthèse des études concernant l'antibiothérapie dans le cadre du PTLDS

Auteur, date, pays	Type d'étude	Nombre de patients	Antibiothérapie	Durée (jours)	Posologie	Suivi (jours)	Critères de jugement	Résultats	Limites des études
Klempner <i>et al.</i> 2001 (478) États-Unis	ECR double aveugle	129	Ceftriaxone puis doxycycline (n = 54)	30 puis 60	2 g/j, IV puis 100 mg x 2/j	90, 180	Qualité de vie (SF-36)	Pas d'amélioration de la qualité de vie HRQoL (SF-36) p = 0,9. À 90 jours, pas de différence significative entre le groupe sous antibiotique et le groupe placebo. Arrêt de l'étude au niveau de l'analyse intermédiaire (107 patients) devant l'absence de bénéfice de l'antibiothérapie et les effets secondaires liés à la voie IV (25 % dans le groupe ceftriaxone et 17 % dans le groupe placebo IV).	Pas de différenciation claire entre les différentes manifestations initiales de BL (NBL, LA, etc.).
			Placebo IV (dextrose) puis placebo PO (n = 65)	30 puis 60	-				
Krupp <i>et al.</i> 2003 (479) États-Unis	ECR double aveugle	52	Ceftriaxone (n = 28)	28	2 g/j, IV	180	Amélioration de la fatigue (gain de $\geq 0,7$ point sur FSS-11), amélioration de la fonction cognitive (gain ≥ 25 % sur le test alpha-arithmétique)	Amélioration sur la fatigue (p < 0,001), mais pas sur les fonctions cognitives. Les auteurs concluent à l'impossibilité d'affirmer l'intérêt d'une antibiothérapie prolongée du fait de limites majeures de leur étude et d'effets secondaires potentiellement graves en IV survenus pendant leur étude.	Levée de l'aveugle en cours d'étude pour certains patients qui ont su qu'ils étaient dans le groupe ceftriaxone, rendant les conclusions invalides. Seuls 10 % des patients initialement éligibles remplissaient les critères d'inclusion (les autres n'avaient pas eu de BL prouvées cliniquement ni biologiquement) donc le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint et les conclusions de l'étude sont donc invalides.
			Placebo IV (n = 24)	28	-				
Kaplan <i>et al.</i> 2003 (480) États-Unis	ECR double aveugle contre placebo	129	Ceftriaxone puis doxycycline (n = 54)	30 puis 60	2 g/j, IV puis 100 mg x 2/j, PO	90, 180	Amélioration des fonctions cognitives (batterie de tests neuropsychologiques)	Amélioration globale de la sévérité des symptômes dans tous les groupes de patients, sans différence significative (douleur, répercussion des symptômes sur les activités quotidiennes <i>Medical Outcomes Study</i> (MOS)). Absence d'amélioration des tests neurocognitifs en	Même population que l'étude de Klempner <i>et al.</i> 2001. Parmi les patients inclus, 51 avaient une sérologie négative mais le médecin avait objectivé un EM. Les patients ayant une sérologie négative avaient une durée d'évolution des symptômes plus longue que ceux avec
			Placebo IV puis placebo PO	30 puis 60	-				

								revanche, quel que soit le groupe de patients.	une sérologie positive (4,19 ans <i>versus</i> 3,98 ans).
Cameron et al., 2008 (481) États-Unis	ECR	84	Amoxicilline (n = 52)	90	3 g/j, PO	Non rapporté	Qualité de vie (SF-36)	Amélioration significative de la qualité de vie psychique des patients QOL (SF-36) dans le groupe amoxicilline comparé au groupe placebo (p = 0,04) mais pas d'amélioration au niveau de la qualité de vie physique (p = NS).	Seulement 56 % des patients sont allés au bout de l'étude : 31 dans le groupe amoxicilline et 17 dans le groupe placebo. Seuls 10 % des patients avec une sérologie de Lyme positive en IgG en ELISA et WB.
			Placebo (n = 34)	90	-				
Fallon et al., 2008 (482) États-Unis	ECR	57	Ceftriaxone (n = 23)	70	2 g/j, IV	84, 168	Performance neurocognitive (échelles neuropsychologiques)	Amélioration significative des fonctions cognitives à M3 dans le groupe ceftriaxone (p = 0,04), mais cette amélioration n'a pas été retrouvée à M6.	1 % des patients éligibles finalement inclus (les autres n'avaient pas eu de BL prouvées cliniquement ni biologiquement). Échantillon de faible taille avec seulement 20 patients ayant terminé l'étude dans le groupe traitement et 12 dans le groupe placebo. Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint et les conclusions de l'étude sont donc invalides.
			Placebo (n = 14)	70	-				
			Contrôles sains (n = 20)	-	-				
Berende et al., 2016 PLEASE trial (483) Pays-Bas	ECR	280	Ceftriaxone puis doxycycline + placebo (n = 86)	14 puis 84	2 g/j, IV puis 100 mg x 2/j, PO	280	Qualité de vie (SF-36)	Pas d'effet sur la qualité de vie des antibiothérapies au long cours comparées aux antibiothérapies courtes, chez les patients présentant des symptômes prolongés post-Lyme : clarithromycine-hydroxychloroquine vs placebo p = 0,69 ; groupe doxycycline vs placebo p = 0,9	Absence de groupe placebo sans antibiothérapie courte qui a été reçue par tous les patients. Groupe hétérogène de patients présentant des symptômes prolongés post-Lyme, mais avec diverses causes de symptômes prolongés, bien que l'antécédent de BL ait bien été prouvé.
			Ceftriaxone puis clarithromycine + hydroxychloroquine (n = 96)	14 puis 84	2 g/j, IV puis 500 mg x 2/j + 200 mg x 2/j				
			Ceftriaxone puis placebo (n = 98)	14	2 g/j, IV				
Berende et al., 2019	ECR	280	Ceftriaxone puis	14 puis 84	2 g/j, IV puis	280	Capacités neuroco-	Pas de différence significative sur les capacités cognitives mesurées à M10 entre	Même population d'étude que dans l'essai PLEASE (Berende <i>et al.</i> 2016) mais

(484) Pays-Bas	doxycycline + placebo (n = 86)		100 mg x 2/j, PO	gnitives (tests neuropsychologiques validés)	les groupes (p = 0,49, et p = 0,82, respectivement). Les antibiothérapies au long cours ne permettaient pas d'améliorer les capacités cognitives des patients.	critère de jugement principal différent. 41 patients exclus en cours d'étude du fait de tests invalides (les patients n'ayant plus souhaité participer à l'effort pour réaliser ces tests).
	Ceftriaxone puis clarithromycine + hydroxy-chloroquine (n = 96)	14 puis 84	2 g/j, IV puis 500 mg x 2/j + 200 mg x 2/j			
	Ceftriaxone puis placebo (n = 98)	14	2 g/j, IV			

BL = borréliose de Lyme ; IV = intraveineuse ; PO = *per os* ; j = jour ; ECR = essai clinique randomisé ; IM = intramusculaire ; FIQ = fibromyalgie impact questionnaire ; SF-36 : *Short Form General Health Survey*, version 36

Au total, 7 études randomisées évaluant l'efficacité *versus* placebo d'un traitement antibiotique prolongé chez des patients atteints d'un PTLDS selon les critères de l'IDSA pour les études postérieures à 2006 ou similaires avant 2006 ont été analysées. La ceftriaxone en IV seule ou associée à la doxycycline par voie orale ont été les principales molécules évaluées dans ces essais. Deux études ont évalué en plus la clarithromycine associée à l'hydroxychloroquine (483, 484). Après analyse, les études n'ont montré aucun effet bénéfique d'une antibiothérapie orale complémentaire (que ce soit 1 ou 3 mois), même après un traitement initial « court » par ceftriaxone IV pendant 15 jours à un mois.

Klempner *et al.* (478) ont inclus 115 patients dans deux essais randomisés en parallèle avec la même méthodologie. Le premier essai portait sur 78 patients séropositifs pour les anticorps IgG contre *Borrelia burgdorferi* au moment de l'inscription et le second sur 51 patients séronégatifs avec un antécédent de BL clinique documenté par un médecin spécialiste. Les patients inclus présentaient des symptômes fonctionnels après un traitement antibiotique adéquat pour leur forme clinique de BL. À cette époque, les critères de PTLDS de l'IDSA n'avaient pas encore été formalisés mais les critères diagnostiques retenus par les auteurs étaient similaires (un ou plusieurs des symptômes suivants qui interféraient avec leur qualité de vie quotidienne : douleurs musculosquelettiques étendues, troubles cognitifs, douleurs radiculaires, paresthésies ou dysesthésies, une fatigue profonde, ayant débuté dans les 6 mois suivant l'infection initiale par *B. burgdorferi* et persistant depuis au moins 6 mois). **Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit une antibiothérapie soit un placebo.** Le schéma de l'antibiothérapie consistait en une administration de ceftriaxone 2 g/j en IV pendant 30 jours, suivie d'une administration de doxycycline 100 mg 2 fois/j par voie orale pendant 60 jours. Les patients du groupe placebo ont reçu une solution de dextrose en IV d'apparence identique à la ceftriaxone et des gélules placebo orales d'apparence identique à la doxycycline. La durée du traitement était la même dans les deux groupes de l'étude. Un suivi était réalisé à J30, J90 et J180. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une amélioration de la qualité de vie à la fin du traitement, évaluée à l'aide de l'échelle *36-item Short-Form General Health Survey* (SF-36) et d'une version modifiée du *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ). Une analyse intermédiaire réalisée après l'inclusion de 107 patients a montré une absence de différence entre les deux groupes tandis que 25 % des patients sous antibiotiques *vs* 17 % des patients sous placebo présentaient des effets indésirables. Bien que le taux global d'évènements indésirables ne soit pas significativement différent dans les deux groupes de traitement, les éruptions cutanées, la diarrhée et le prurit vaginal sont survenus plus fréquemment chez les patientes des groupes antibiotiques. Deux patients chez lesquels un évènement indésirable grave s'est produit appartenaient au groupe antibiotique.

En raison de l'absence de différence d'efficacité, le comité de surveillance des données et de la sécurité a recommandé l'arrêt du traitement actif des patients. Les analyses en intention de traiter à J30, J90 et J180 n'ont montré aucune différence significative dans les mesures de la qualité de vie liée à la santé entre les patients des groupes antibiotiques et ceux des groupes placebo, quel que soit le statut sérologique (et donc la forme clinique), à savoir positif ($p = 0,96$) ou négatif ($p = 0,58$) et même dans l'analyse regroupant l'ensemble des patients ayant reçu un antibiotique (qu'ils soient sérologiquement positifs ou négatifs) ($p = 0,90$). La conclusion de cette étude est donc que l'antibiothérapie prolongée pour ceftriaxone 2 g/j IV pendant 30 jours, suivie de 60 jours de doxycycline à 200 mg/jour par voie orale (60 jours) ne permettait pas d'amélioration de la qualité de vie chez les patients présentant des symptômes fonctionnels post-BL traitée comparativement au placebo.

Krupp *et al.* (479) ont réalisé un essai randomisé contrôlé **contre placebo en double aveugle** afin d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée chez les patients présentant une asthénie importante se traduisant par un score FSS-11 ≥ 36 et des troubles cognitifs, en présence d'un antécédent d'un EM ou de BL confirmée avec une sérologie de Lyme positive en ELISA et en WB ayant été traitée

par un antibiotique adapté à la forme clinique pendant au moins 3 semaines dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. Il faut noter qu'en 2003, lors de la réalisation de l'étude, les critères diagnostiques de PTLDS de l'IDSA n'avaient pas encore été publiés. Les patients ont été randomisés dans deux groupes, l'un recevant la ceftriaxone 2 g/j, l'autre un placebo en IV pendant 28 jours. Les principaux critères de jugement cliniques étaient l'amélioration de la fatigue, définie par un gain de 0,7 point ou plus sur un questionnaire FSS-11, et l'amélioration de la fonction cognitive définie par un gain de 25 % ou plus du score sur le test alpha-arithmétique à 6 mois de suivi. Le principal critère de jugement biologique était la clairance du marqueur biologique potentiel de l'infection (antigène OspA) à 6 mois de suivi. À noter, ce marqueur n'est à ce jour pas validé pour le suivi post-BL. La durée du suivi des patients était de 6 mois. Au total, parmi les 512 patients initialement éligibles en raison d'un antécédent de BL enregistré dans leur dossier médical, seuls 55 (soit 10 %) remplissaient les critères d'inclusion, principalement en raison d'une absence de documentation clinique ou biologique de l'épisode initial. Parmi eux, 28 ont été randomisés dans le groupe intervention (ceftriaxone) et 27 dans le groupe placebo. Les patients assignés dans le groupe ceftriaxone ont montré une amélioration significative de la fatigue par rapport au groupe placebo (RR : 3,5 [IC 95 % : 1,50-8,03] ; p = 0,001) à la fin du suivi. Aucun effet bénéfique du traitement n'a été observé sur les deux autres critères de jugement. Comme effets indésirables, plusieurs cas de sepsis ont été rapportés, uniquement dans le groupe placebo (injections IV répétées, sans antibiotique). Toutefois, en raison du faible effectif final, de la multiplicité des critères de jugement et donc des tests statistiques affaiblissant la puissance de l'étude, les conclusions de cette étude ne pouvaient être en faveur d'une antibiothérapie par ceftriaxone en IV dans la prise en charge de symptômes persistants post-BL et soulignent qu'un essai avec une taille plus importante de sujets et une analyse de sous-groupe est nécessaire afin de mieux analyser l'amélioration de la fatigue après une antibiothérapie prolongée par ceftriaxone en IV.

Kaplan *et al.* ont réalisé deux essais parallèles avec la même méthodologie incluant respectivement des patients séropositifs et des séronégatifs avec PTLDS. Les critères d'inclusion de l'étude étaient : l'âge \geq 18 ans, une notion d'antécédent de BL prouvée et diagnostiquée aux États-Unis, la présence d'au moins un des éléments suivants : antécédents d'EM unique ou multiple, des symptômes neurologiques ou cardiaques attribués à la BL ou une arthrite de Lyme, une antibiothérapie antérieure de la BL documentée. Les symptômes persistants devaient survenir dans les 6 mois suivant le traitement d'une BL prouvée et persister pendant au moins 6 mois et moins de 12 ans. Le critère de jugement principal était l'amélioration de la fonction cognitive à J180 du début du traitement. L'évaluation de la fonction cognitive a été réalisée dans plusieurs domaines à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques. Un suivi était réalisé à J90 et J180. Au total, l'étude combinée a inclus 125 patients dont 77 dans l'essai sur les patients séropositifs et 48 dans l'essai sur les patients séronégatifs. Les résultats des analyses n'ont pas montré une amélioration significative des fonctions cognitives dans les deux groupes de l'étude. L'administration d'une antibiothérapie prolongée (ceftriaxone puis doxycycline) chez les patients présentant des symptômes persistants après un traitement de BL prouvée n'a pas montré de bénéfice **comparativement à l'administration d'un placebo** (480).

Fallon *et al.* (482) ont évalué dans leur essai randomisé l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée chez les patients avec un antécédent de BL prouvée précédemment traitée, présentant des déficits cognitifs et une sérologie par *Western-Blot* IgG positive. Les critères d'inclusion étaient :

- un antécédent d'EM ou d'une autre manifestation de BL définie selon le critère des CDC associés à une sérologie ELISA et *Western-Blot* positive ou une sérologie *Western-Blot* positive en IgG, et ayant reçu une antibiothérapie par ceftriaxone en IV pendant au moins 3 à 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude ;
- ainsi qu'un déficit cognitif rapporté subjectivement par le patient et survenu après le diagnostic de la BL prouvée, ou un déficit cognitif objectivé à l'aide d'une échelle par un médecin.

L'intervention consistait en l'administration de ceftriaxone en IV contre placebo pendant 10 semaines. Un suivi était réalisé à 12 et 24 semaines. Le critère de jugement était l'évaluation de la performance neurocognitive à l'aide de différentes échelles neuropsychologiques à 12 et 24 semaines du début du traitement. Au total, 37 patients ont été inclus dans l'étude dont 23 dans le groupe intervention et 14 dans le groupe placebo. Une amélioration significative de la performance neurocognitive des patients du groupe intervention a été notée à 14 semaines, cet effet ne s'est pas maintenu à 24 semaines de suivi. Cette étude ne se positionne pas en faveur d'une antibiothérapie prolongée chez les patients présentant des troubles cognitifs après le traitement d'une BL prouvée. Des études plus approfondies de certains sous-groupes devraient être réalisées afin de mieux évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée. Il est intéressant de noter que parmi les 3 368 patients avec un antécédent rapporté de BL, seulement 1 % étaient finalement éligibles pour le traitement d'un PTLDS, les principaux critères d'exclusion étant pour 43 % des patients une absence de traitement antibiotique préalable adapté à leur forme clinique, pour 39 % l'absence de critères diagnostiques d'une BL (absence d'EM ou sérologie négative) et pour 15 % l'absence de *Western-Blot* positif en IgG. Ainsi, tout comme dans l'étude de Klempner *et al.* (478), plus de 50 % des patients attribuant leurs symptômes à une BL n'en étaient pas atteints.

Cameron *et al.* (481) ont évalué l'efficacité d'une antibiothérapie prolongée *versus* placebo chez les patients présentant un PTLDS. Les critères d'inclusion étaient : l'âge ≥ 18 ans, notion des symptômes persistants (arthralgies, manifestations cardiaques ou neurologiques associées à la BL, fatigue) survenus après une BL prouvée et traitée. Le traitement consistait à l'administration de l'amoxicilline 3 g/j par voie orale durant 3 mois. Le critère principal était l'amélioration de la qualité de vie évaluée à l'aide des échelles SF-36 dans ses deux composantes : physique (PCS) et mentale (MCS). Au total, 86 patients ont été inclus dans l'essai dont 52 patients dans le groupe intervention et 54 patients dans le groupe placebo. Il a été noté une amélioration significative de la dimension mentale dans le groupe amoxicilline comparé au groupe placebo ($p = 0,04$). Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative de la dimension physique entre les deux groupes de l'étude ($p = \text{NS}$). Malgré l'effet positif observé sur la dimension mentale de la qualité de vie, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure du fait d'un grand nombre de perdus de vue (nombre de sujets nécessaires non atteint) et du fait que 51 % des patients n'avaient pas de sérologie positive avec un doute sur une BL initiale et donc sur le PTLDS. Néanmoins, cet effet partiel plaide pour que soient réalisés des essais cliniques avec des analyses plus poussées, multicentriques et des effectifs importants.

Berende *et al.* ont évalué respectivement dans deux essais randomisés en double aveugle **contrôlés par placebo** la qualité de vie et les fonctions cognitives des patients présentant un PTLDS (483, 484). Dans ces études, les patients adultes présentant des symptômes persistants (douleurs musculosquelettiques, arthrite, arthralgie, névralgie, troubles sensoriels, dysesthésie, troubles neuropsychologiques, troubles cognitifs, fatigue persistante) après un traitement d'une BL prouvée ont été inclus. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes selon un ratio de 1:1:1. La randomisation a été ajustée en fonction de l'âge (< 40 ou ≥ 40 ans), du sexe et de la durée des symptômes (< 1 ou ≥ 1 an). Tous les patients ont reçu au début de l'étude un traitement par ceftriaxone 2 g/j en intraveineuse pendant 14 jours, les patients ont ensuite reçu selon le groupe assigné la doxycycline 100 mg 2 fois/j par voie orale pendant 12 semaines ou la clarithromycine 500 mg 2 fois/j associée à l'hydroxychloroquine 200 mg 2 fois/j pendant 12 semaines ou un placebo 2 gélules placebo différentes 2 fois/j pendant 12 semaines. Les critères de jugement principaux étaient l'amélioration de la qualité de vie évaluée à l'aide de l'échelle améliorée RAND SF-36 pour le premier essai (483) et l'amélioration de la fonction cognitive à la fin du traitement évaluée à l'aide de tests neuropsychologiques couvrant les 5 domaines cognitifs majeurs pour le second essai (484). Essai 1 : au total, 280 patients ont été inclus

dont 86 patients dans le groupe doxycycline, 96 patients dans le groupe clarithromycine + hydroxychloroquine et 98 dans le groupe placebo. La qualité de vie à la fin du suivi ne différait pas significativement entre les groupes de l'étude ($p = 0,69$). Les analyses de modèles mixtes n'ont pas montré d'effet bénéfique supplémentaire d'une antibiothérapie à plus long terme sur le score RAND SF-36 (483). Essai 2 : le nombre des patients et l'assignation des patients dans les groupes étaient les mêmes que dans l'essai 1. Après analyse des données, les fonctions cognitives ne différaient pas significativement entre les deux groupes de l'étude (484). Les auteurs ont conclu à l'absence de bénéfice d'une antibiothérapie sur la qualité de vie et la fonction cognitive chez les patients avec des symptômes persistants post-BL (483, 484).

Conclusion sur l'indication de l'antibiothérapie dans la prise en charge du PTLDS

Au total, les principales limites de ces études étaient l'hétérogénéité de la définition des symptômes post-borréliose de Lyme traitée (PTLDS), l'antécédent fréquent de plusieurs lignes d'antibiothérapie chez les patients, variables d'une étude à l'autre, le manque de description des tests utilisés pour évaluer les fonctions neurocognitives dans certaines études, les faibles effectifs dans plusieurs études empêchant de conclure (nombre de sujets nécessaires non atteint), et enfin l'hétérogénéité de la durée du suivi des patients.

Toutefois, cette hétérogénéité, concernant les symptômes et les lignes d'antibiothérapie antérieures, peut être considérée comme une force, en ce sens qu'elle permet d'être représentative d'un plus large panel de patients et de prendre en compte leur grande diversité, dans des conditions de « vie réelle ». L'homogénéité des conclusions sur ces différents profils de patients ainsi que l'homogénéité des tests utilisés pour la qualité de vie et la fatigue renforcent leur validité externe et permettent de conclure qu'il n'y a pas de supériorité de l'antibiothérapie orale prolongée après traitement IV par ceftriaxone 2 g/j pendant 30 jours par rapport au placebo sur les critères de fatigue chronique et de qualité de vie dans le traitement des symptômes persistants post-borréliose de Lyme prouvée et traitée. Berende *et al.* ont choisi de redonner systématiquement 15 jours de ceftriaxone à chacun des patients inclus en début d'étude avant la randomisation. Le rationnel pour administrer ces 15 jours de ceftriaxone était de pouvoir être certain que tous les patients avaient bien reçu au moins une fois une antibiothérapie adaptée contre la BL. Cette étude conforte les résultats des études précédentes et permet de conclure qu'il n'y a pas d'intérêt à donner une antibiothérapie > 1 mois (doxycycline, ceftriaxone, clarithromycine) associée ou non à de l'hydroxychloroquine, sur les fonctions neurocognitives de patients.

Malgré certaines observations cliniques publiées sur d'autres schémas thérapeutiques, le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas de considérer ces régimes comme des alternatives thérapeutiques fiables pouvant servir au traitement des patients atteints de PTLDS. En l'absence d'essais cliniques contrôlés évaluant l'efficacité, le profil de tolérance, la toxicité, l'acceptabilité et l'observance (durée prolongée et contraignante, avec des effets secondaires graves potentiels), ces schémas thérapeutiques ne peuvent être positionnés dans des recommandations (485) et ne doivent pas être utilisés en pratique courante.

Ces études contre placebo associées aux données de prévalence rapportées dans le paragraphe précédent montrent que : 1- les symptômes post-BL traitée sont également observables dans la population générale, 2- l'on observe une amélioration des symptômes dans les groupes exposés au placebo, 3- l'administration prolongée d'antibiotiques s'accompagne d'effets indésirables fréquents auxquels on peut ajouter l'impact sur le microbiote intestinal induisant une dysbiose métabolique variable selon les antibiotiques (427, 486, 487). Il est donc essentiel de se concentrer à présent sur des essais cliniques de haut niveau de preuve afin d'évaluer si une intervention thérapeutique aurait un effet bénéfique réel.

D'autres hypothèses thérapeutiques ont aussi été soulevées mais n'ont fait l'objet d'aucune évaluation scientifique, comme l'association de plusieurs antibiotiques visant plusieurs cibles distinctes en même temps, comme c'est le cas pour le traitement d'autres pathologies infectieuses à bactéries intracellulaires, ou encore l'utilisation d'antibiotiques à visée anti-inflammatoire exercée via le microbiote (488), ce qui a pu être proposé pour d'autres maladies inflammatoires comme le syndrome de l'intestin irritable. Des travaux expérimentaux et des essais cliniques randomisés en double aveugle devront être réalisés pour étayer d'éventuels bénéfices de ces approches combinant plusieurs antibiotiques.

Toutefois, ces deux propositions posent le problème majeur d'augmenter l'impact écologique de ces traitements multiples et prolongés chez le patient, altérant la résistance de ses différents microbiotes à la colonisation par d'autres bactéries que celles de sa flore habituelle et pouvant présenter des résistances aux antibiotiques, voire entraîner des infections bactériennes aiguës secondaires chez le patient avec un risque potentiel d'impasse médicamenteuse.

Les associations de patients rapportent des cas d'améliorations progressives de l'état de santé de patients présentant une suspicion de PTLDS, après plusieurs mois d'antibiothérapies prolongées. Les CR MVT rapportent en revanche des effets secondaires potentiellement graves de ces thérapeutiques et une absence d'amélioration (voire aggravation) des patients sous ces traitements au long cours (150, 489). L'étude rigoureuse de la balance bénéfices/risques de ces thérapeutiques paraît indispensable, dans le cadre d'essais de haut niveau de preuve.

5.5.2. Autres traitements médicamenteux non anti-infectieux

D'autres molécules ont été évaluées dans un contexte de prise en charge de symptômes de PTLDS ou en aigu dans différentes manifestations de la BL, concomitamment au traitement antibiotique. Ces molécules sont : les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les immunomodulateurs et l'hydroxychloroquine. Leurs mécanismes d'action dans le traitement de la BL et des symptômes post-BL traitée ne sont pas connus à ce jour (130, 144, 322-325, 339, 343, 483, 490, 491).

Conclusion sur les autres traitements médicamenteux non anti-infectieux dans la prise en charge du PTLDS

L'ensemble des études sélectionnées ne montre pas d'effet bénéfique à long terme de ces molécules dans la prise en charge de la BL ni des symptômes persistants post-BL prouvée et traitée. L'analyse des données de la littérature est rendue difficile par les effectifs des patients inclus dans les études relativement faibles ; l'hétérogénéité des types des études, des critères d'inclusion, des critères de jugement et de leur interprétation. Les modalités et les voies d'administration du traitement ne sont pas toujours clairement décrites dans ces études. Ces différents éléments nuisent à la validité des données présentées, rendent ces études non comparables et ne permettent pas de conclure à la recommandation de ces traitements dans la prise en charge des symptômes persistants post-BL prouvée et traitée.

Compte tenu de la physiopathologie des symptômes persistants post-BL, des études mieux conçues avec des tailles d'échantillon plus grandes et des modalités de traitement bien définies sont nécessaires afin de mieux évaluer l'intérêt ou non de ces traitements adjuvants dans la prise en charge des patients. Pour la conception de ces études, la consultation de patients experts ayant accumulé un grand nombre d'informations sur ces traitements complémentaires permettrait de mieux envisager les critères de jugement d'efficacité de ces traitements.

5.5.3. Traitements et prises en charge non médicamenteuses

5.5.3.1. Réadaptation physique et activité physique adaptée

La réadaptation physique et/ou l'activité physique adaptée émergent comme un élément important dans la prise en soins de nombreuses pathologies (HTA, diabète...). Récemment, dans la prise en charge des symptômes prolongés suite à la Covid-19, la HAS a édité une fiche recommandant une prise en charge kinésithérapeutique (363). Plusieurs études (492-494) ont démontré les bénéfices des programmes de réadaptation physique, adaptés et personnalisés, chez des patients présentant une fatigue chronique. En se focalisant sur la restauration des capacités physiques altérées, la réadaptation physique et l'activité physique adaptée visent à améliorer la force musculaire, la condition cardio-respiratoire, l'endurance, et à réduire la fatigue et les douleurs persistantes. De plus, elles favorisent la réhabilitation pulmonaire et améliorent la capacité respiratoire des patients.

Elles favorisent également la reprise de la confiance en soi et l'indépendance fonctionnelle, des aspects essentiels pour la réintégration sociale et professionnelle des individus affectés. Ces bénéfices cumulatifs soulignent le rôle important que pourraient avoir la réadaptation physique et de l'activité physique dans l'amélioration globale de la santé et du bien-être des patients présentant un syndrome post-infectieux.

Des programmes d'exercices adaptés, intégrant des approches multidisciplinaires, impliquant la médecine du sport, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes et d'autres professionnels de la santé pour fournir des soins personnalisés devraient être évalués de façon plus précise dans les SPI.

Nous n'avons pas identifié d'études dans la littérature évaluant les avantages de la réadaptation physique et de l'activité physique adaptée dans la gestion du PTLDS. Les seules recommandations existantes, émanant de la Suisse, suggèrent une approche alternative tirée de la prise en charge de la fibromyalgie, notamment en intégrant une réhabilitation basée sur l'effort aérobie (495). Des études en France, dans le but d'explorer ce sujet, sont donc nécessaires.

Jimeno-Almazán *et al.* (496) ont comparé dans un essai randomisé les résultats des patients atteints de symptômes prolongés après une infection à la Covid-19 suivant une intervention supervisée d'exercices thérapeutiques ou suivant la brochure d'autogestion de la réhabilitation de l'OMS. L'étude s'est déroulée dans l'hôpital universitaire de Murcia en Espagne. Les participants ont été recrutés via des annonces sur les réseaux sociaux ou par le biais de recommandations aux médecins généralistes. Les critères d'inclusion étaient d'avoir 18 ans ou plus et d'avoir reçu un diagnostic de Covid-19 confirmé par RT-PCR effectuée sur un prélèvement nasopharyngé et de présenter une phase symptomatique prolongée de plus de 12 semaines après le début des symptômes, sans avoir été hospitalisé pour l'infection aiguë à la Covid-19. Aucun des patients n'avait été traité spécifiquement contre la Covid-19. Pendant 8 semaines, les patients ont suivi une intervention qui impliquait l'application d'un programme d'exercices multicomposants personnalisé et supervisé, adapté aux recommandations espagnoles de prise en charge de la bronchite obstructive chronique et les maladies cardiovasculaires, pendant 3 jours par semaine : 2 jours d'entraînement en résistance combinés à un entraînement variable d'intensité modérée et 1 jour d'entraînement continu à intensité légère. Dans le groupe témoin, les participants (non supervisés) ont reçu des directives pour suivre les recommandations de l'OMS : exercice aérobie pendant 20 à 30 minutes, 5 jours par semaine, à une intensité permettant de parler sans être essoufflé, et exercices de renforcement lors de 3 séances hebdomadaires (3 séries de 10 répétitions des sept exercices recommandés). À l'inclusion, tous les participants ont dû remplir un questionnaire, effectuer des analyses biologiques et passer d'autres examens complémentaires. Les critères d'évaluation étaient la sévérité des symptômes, la condition physique et la fonction cardiaque à la fin du suivi. Des questionnaires et des échelles pour évaluer les critères d'évaluation ont été utilisés. Au total, l'essai a inclus 39 patients, soit 19 dans le groupe d'intervention et 20 dans le groupe témoin. La

moyenne d'âge était de 45,2 ans (ET : 9,5 ans) et 74,6 % des patients étaient des femmes. Une amélioration des scores de qualité de vie (SF-12, CFQ-11 bimodal, FSS et PCSF), de l'évaluation de la dépression (PHQ-9), de la condition physique cardiovasculaire (VO₂max, RPE final et FC) et de la force musculaire (assise-debout, TA, HSQ) a été mise en évidence dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin. Malgré quelques limites que présente l'étude, les améliorations physiologiques positives observées au niveau cardiopulmonaire et musculaire squelettique à la suite d'un entraînement concurrentiel adapté pourraient représenter une intervention efficace, sûre et bien tolérée dans le cadre du syndrome post-Covid-19.

5.5.3.2. Prise en charge psychologique

Il faut distinguer la prise en charge de la comorbidité psychiatrique éventuellement associée au PTLDS, notamment anxieuse ou dépressive, de la prise en charge psychologique du PTLDS lui-même.

La prise en charge de la comorbidité psychiatrique n'est pas spécifique du PTLDS. Certains symptômes dépressifs ou anxieux étant partagés par le PTLDS (fatigue, troubles cognitifs, troubles du sommeil, hyperactivation du système nerveux autonome, etc.), une rémission d'un trouble anxieux ou dépressif comorbide est susceptible de contribuer à améliorer certains symptômes du PTLDS. **Par ailleurs, la pénibilité des symptômes, leur retentissement et le fréquent sentiment de non-reconnaissance sont à prendre en compte dans la prise en charge globale et le soutien psychologique à apporter. Il est recommandé de reconnaître la réalité des symptômes et leur pénibilité, notamment si l'examen physique et les explorations complémentaires ne montrent pas d'anomalies.**

En ce qui concerne la prise en charge psychologique du PTLDS lui-même, aucune étude évaluant l'efficacité d'une prise en charge psychologique sur l'évolution des symptômes chez les patients présentant un PTLDS n'a été retrouvée.

En revanche, il existe des études portant sur les syndromes post-infectieux, et notamment sur les symptômes prolongés de la Covid-19, suggérant une efficacité des thérapies cognitives et comportementales (TCC), en particulier sur la fatigue (critère de jugement principal) : un essai randomisé (497) et une étude quasi expérimentale (498). Ces deux protocoles reposent sur la co-construction d'un modèle explicatif dans lequel les hypothèses dites « biologiques » ne sont pas exclusives mais peuvent co-exister avec des mécanismes psychologiques. L'objectif est d'aider les patients à envisager plusieurs interprétations à leurs symptômes, à limiter les conduites d'évitement et à devenir progressivement acteur de leur rétablissement, tout cela sans remettre en cause ni le diagnostic de PTLDS ni l'hypothèse d'un *primum movens* infectieux.

Plus spécifiquement, le protocole de TCC de 17 semaines utilisé dans l'étude de Kuut *et al.* reposait sur une adaptation au contexte de symptômes prolongés de la Covid-19 basée sur des protocoles de TCC existants pour la fatigue sévère dans les pathologies chroniques. Elle s'appuie sur un modèle cognitivo-comportemental qui part du principe qu'une maladie (en l'occurrence, la Covid-19) déclenche la fatigue et que des facteurs cognitifs et comportementaux (conditionnement répondant, focalisation attentionnelle, croyances négatives, conduites d'évitement) peuvent la perpétuer. Cet essai contrôlé randomisé multicentrique à deux bras a été mené aux Pays-Bas auprès de patients souffrant de fatigue sévère 3 à 12 mois après une infection Covid-19. Les patients (n = 114) ont été assignés au hasard (1:1) à la TCC ou aux soins habituels (CAU). Les 7 facteurs de perpétuation ciblés par la TCC étaient : un rythme veille-sommeil perturbé ; des croyances négatives sur la fatigue ; un niveau d'activité faible ou inégalement réparti ; un faible soutien social perçu ; un vécu traumatique de la Covid-19 ; des craintes et des inquiétudes concernant la Covid-19 ; une gestion inefficace de la douleur. Une réduction de la fatigue à T1 par rapport à T0 est observée dans tous les groupes : - 8,8 pour CAU (*care as*

usua), - 11,9 pour CBT (*cognitive-behavioral therapy*). La différence entre les deux groupes est certes significative ($p < 0,001$) mais d'amplitude modérée (*medium effect size*).

Le protocole utilisé dans l'étude de Frisk *et al.* comportait une intervention de 3 jours consécutifs comportant des interventions de psychoéducation, un encouragement à faire des choses que les patients auraient eu tendance à éviter par crainte d'une aggravation des symptômes, une augmentation de l'activité physique et la pratique d'exercices de pleine conscience. Les participants étaient notamment invités à faire chaque jour un « micro-choix » fondé sur leurs valeurs, par exemple appeler un ami ou un parent qu'ils ont négligé en raison de leurs problèmes de santé, et non sur leurs symptômes. Dans cette étude, il n'y a pas de groupe contrôle. En outre, il n'y a aucune preuve de la stabilité de l'état des patients dans les 3 mois précédant l'intervention, un élément qui aurait pu être facilement fourni, avec une enquête de plus, 3 mois avant le début du traitement.

Pour conclure, ces données suggèrent que les TCC, telles qu'utilisées dans les études décrites ci-dessus, pourraient être efficaces pour la prise en charge du PTLDS. Elles ont comme objectifs de veiller à un meilleur équilibre veille-sommeil, de ne pas se replier sur soi mais d'augmenter son activité mentale et les interactions sociales, de se fixer des objectifs et de concentrer son activité mentale sur des questions qui peuvent susciter un fort intérêt (*helpful thinking*) et de reprendre très progressivement une activité physique.

5.5.3.3. Prise en charge des troubles du sommeil

La présence de troubles du sommeil peut entretenir les symptômes de fatigue, troubles de la mémoire et de l'attention, et de la douleur. Dans une étude de cohorte prospective, Weinstein *et al.* (499) ont suivi pendant 1 an des patients avec une BL précoce ($n = 122$) et une sous-cohorte de patients ayant développé un PTLDS ($n = 6$). Les troubles du sommeil étaient évalués par l'index de Pittsburgh (PSQI). Les douleurs, la fatigue, les symptômes dépressifs et leur retentissement sur la qualité de vie étaient également évalués chez tous les participants. Les patients développant un PTLDS ont été comparés à 10 contrôles non atteints de PTLDS mais présentant un mauvais score PSQI. Six mois après le traitement, les scores de sommeil des participants atteints de BL précoce étaient revenus aux niveaux de contrôle. Les participants souffrant du PTLDS ont rapporté des scores globaux de sommeil et de troubles du sommeil significativement plus mauvais, ainsi qu'une plus grande fatigue, un impact fonctionnel et des symptômes dépressifs plus cognitifs-affectifs, par rapport aux témoins avec un mauvais score PSQI.

Rebman (394) a montré l'importance de troubles du sommeil dans le PTLDS, de type insomnie.

La prise en charge des troubles du sommeil répond aux prises en charge habituelles, à la fois étiologiques et symptomatiques. Un avis spécialisé peut être sollicité.

5.5.4. Parcours de soins coordonnés des patients : rôle des médecins traitants, des CC MVT et des CR MVT

Ce document HAS du parcours de soins des patients présentant une BL est destiné à la fois aux patients avec une suspicion de BL et à l'ensemble des professionnels de santé pouvant être impliqués dans leur prise en charge. Ce guide du parcours de soins rappelle les conseils de prévention et clarifie le rôle de chacun selon trois niveaux de prise en charge, allant du médecin traitant et des médecins de ville, aux centres de compétence des maladies vectorielles à tiques (CC MVT) puis aux centres de référence (CR MVT) (400).

Quels sont les objectifs de ce parcours de soins ?

- Préciser le rôle de chacun et l'articulation entre les différents acteurs et niveaux de prise en charge des patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme

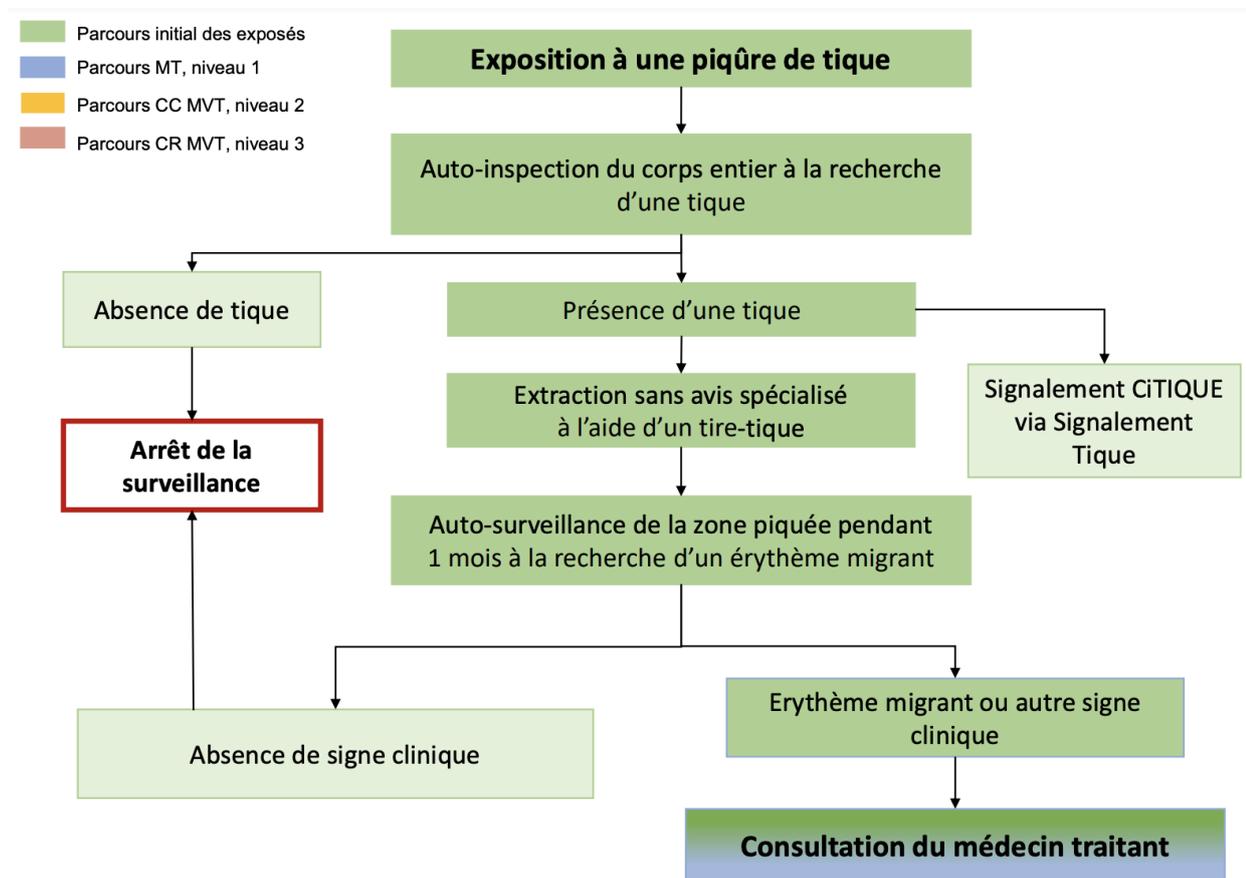
- Réduire l'errance médicale
- Faciliter et harmoniser la prise en charge sur l'ensemble du territoire
- Garantir qualité et sécurité des soins à tous les patients

À qui s'adresse ce parcours de soins ?

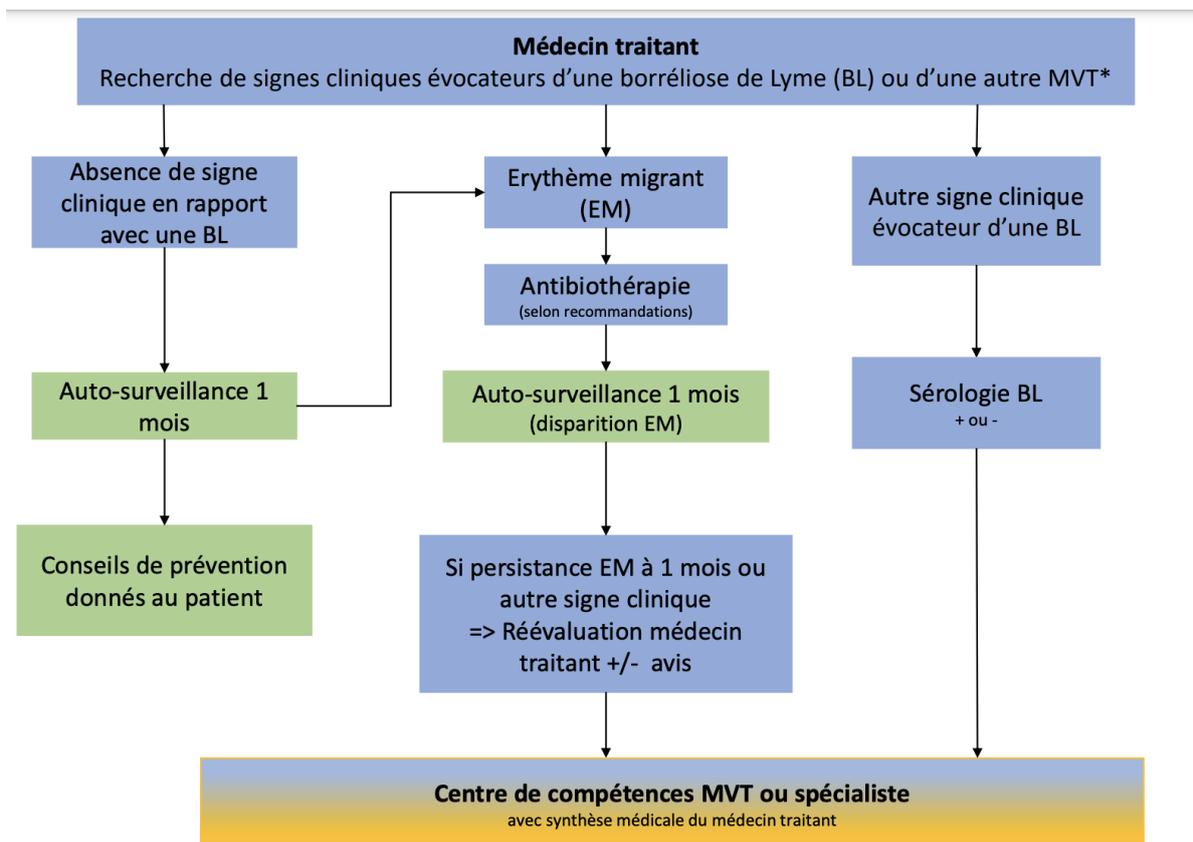
- Aux personnes exposées aux piqûres de tiques
- À tous les professionnels de santé concernés par une suspicion de borréliose de Lyme

5.5.4.1. Parcours de soins en synthèse

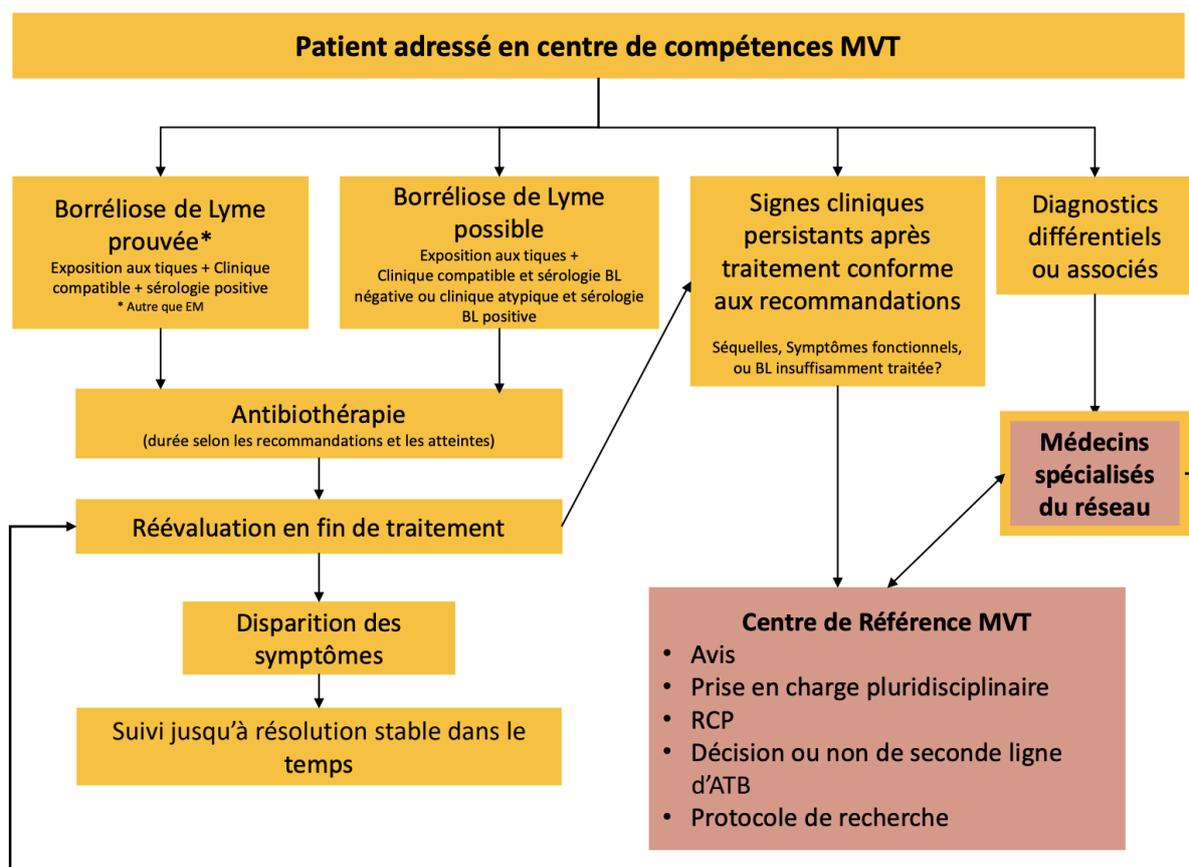
Le guide s'appuie sur un algorithme clair qui indique la conduite à tenir par les professionnels de santé selon les situations cliniques ainsi que l'autosurveillance à réaliser par les patients eux-mêmes (400).



Source : Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3323862/fr/guide-du-parcours-de-soins-de-patients-presentant-une-suspicion-de-borreliose-de-lyme (400)



* En cas de signe clinique évocateur d'une autre MVT, le patient sera directement adressé en CC-MVT +/- CR-MVT



5.5.4.2. Rôle des médecins traitants

Le médecin traitant est le premier recours du parcours de soins primaire. Devant une suspicion de PTLDS, il pourra ainsi adresser son patient au CC MVT ou CR MVT le plus proche pour la suite de la prise en charge, en coordination conjointe ville-hôpital.

5.5.4.3. Rôle spécifique des CC MVT

Leur premier rôle est de définir le tableau clinique présenté par les patients (hors EM) :

- BL prouvée : exposition aux piqûres de tique ET clinique compatible ET sérologie BL positive ;
- BL possible :
 - exposition aux piqûres de tique ET clinique compatible avec une BL prouvée telle que définie dans les recommandations HAS ET sérologie BL douteuse ou négative,
 - exposition aux piqûres de tique ET clinique atypique ET sérologie BL positive ;
- PTLDS ou séquelles ;
- autre diagnostic différentiel.

Le traitement proposé au patient est conforme aux recommandations décrites dans le chapitre 4. **En cas de BL possible, un avis est demandé au CR MVT de rattachement. Ces cas seront renseignés dans la base de données nationale par le CC MVT ou le CR MVT, à des fins de recherche clinique.**

Quel suivi proposer ?

- Un suivi est proposé de façon systématique, quel que soit le diagnostic, et défini en collaboration avec le médecin traitant, afin de s'assurer de la bonne évolution clinique ou de poursuivre les investigations cliniques en cas d'évolution défavorable.
- La fréquence et la durée du suivi seront discutées entre le médecin référent du CC MVT et le médecin traitant, selon les besoins du patient.
- En cas de BL prouvée ou possible, le suivi se poursuit jusqu'à résolution des symptômes.
- En cas d'évolution défavorable après un traitement conforme aux recommandations en vigueur, un avis auprès du CR MVT de rattachement est recommandé pour discuter des diagnostics différentiels ou associés et d'une éventuelle seconde ligne d'antibiothérapie. En cas de seconde ligne d'antibiothérapie, ces cas seront renseignés dans la base de données nationale, par le CC MVT ou le CR MVT, à des fins de recherche clinique.
- En cas de diagnostics différentiels, le suivi se poursuit jusqu'à l'obtention d'un diagnostic et l'orientation dans la bonne filière de soins. Il n'y a pas de nécessité de refaire ni de contrôler la sérologie de la BL dans le suivi. La prise en charge conjointe avec le médecin traitant reste essentielle à tous les stades de la maladie.

5.5.4.4. Rôle spécifique des CR MVT

Tous les CR MVT sont aussi CC MVT. **Les CR MVT travaillent en étroite collaboration avec les CC MVT associés, mais aussi avec les médecins généralistes et spécialistes.** La prise en charge des patients en réseau ville-hôpital est indispensable pour permettre un parcours de soins adapté, avec une accessibilité simple à la fois au premier recours et à l'expertise. Le CR MVT est donc disponible pour donner des avis à distance ou sur site, et aider à la prise en charge conjointe des patients

complexes reçus en médecine de ville (rôle identique à celui des CC MVT pour les patients domiciliés proches du CR MVT) ou dans les CC MVT.

Les CR MVT travaillent ensemble et doivent promouvoir l'harmonisation des prises en charge médicales sur le territoire national pour un accès de qualité à tous les patients.

En résumé, le CR MVT est sollicité dans les cas suivants :

- Pluridisciplinarité de la prise en charge nécessaire, notamment si absence de recours possible à un avis spécialisé en CC MVT
- Expertise de cas complexes tels que définis dans les paragraphes précédents : évaluation pluridisciplinaire sur site des patients et/ou expertise de leur dossier médical en RCP
- Avis médicaux (demandés par les médecins généralistes, les médecins spécialistes, les CC MVT, etc.), après une consultation auprès d'un infectiologue d'un CC MVT, ou le cas échéant exerçant dans le centre hospitalier le plus proche du domicile du patient, ou exerçant en libéral
- Discussion d'une seconde ligne d'antibiothérapie ou d'une antibiothérapie d'épreuve (selon les recommandations en vigueur)
- Inclusion dans un protocole de recherche du CR MVT
- Partage d'outil de prise en charge avec les CC MVT : questionnaire de satisfaction, feuille de programmation d'hôpital de jour, logiciel de consultation spécifique à la BL, fiche de demande de RCP, etc.

Une évaluation et une prise en charge clinique pluridisciplinaires

- Les patients sont reçus au CR MVT dans le cadre de situations complexes pour lesquelles les explorations diagnostiques et les prises en charge initiales n'ont pas permis de conclure.
- La discussion d'une seconde ligne d'antibiothérapie se fait avec le CR MVT pour avoir un avis collégial en RCP et déterminer les conditions de prescription. Ces cas seront colligés dans la base de données nationale des CR MVT.
- Une synthèse médicale avec l'avis du CR MVT doit être communiquée au patient, au médecin traitant et aux autres médecins correspondants.
- Un questionnaire de satisfaction sera remis au patient pour un retour d'expérience sur le parcours de soins afin de pouvoir l'améliorer si besoin.

Participation à la recherche médicale

- Les CR MVT ont parmi leurs missions de développer des protocoles de recherche sur la BL et les autres MVT qui pourront être proposés aux patients.
- Les protocoles de recherche doivent être mis en place dans le respect de la loi Jardé. Ils pourront être aussi définis en collaboration avec des associations de patients et patients experts participant au fonctionnement des CR MVT et CC MVT.

5.6. Conclusion

5.6.1. Proposition d'axes de recherche

Afin de progresser dans la prise en charge de ces patients, des études prospectives sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces symptômes persistants après traitement de l'infection par *Borrelia burgdorferi* si doivent être menées afin d'identifier des biomarqueurs

spécifiques, de pouvoir proposer des traitements et de mettre en évidence des facteurs de risques biologiques, psychologiques et sociaux (grade AE).

Les CR MVT ont parmi leurs missions de développer des protocoles de recherche sur la BL et les autres MVT qui pourront être proposés aux patients.

Des protocoles de recherche doivent être mis en place dans le respect de la loi Jardé. Ils devraient être définis en collaboration avec des associations de patients, des patients experts, des médecins et des chercheurs. Les CR MVT et CC MVT s'inscrivent dans cette dynamique en priorité.

L'évaluation systématique des symptômes présentés par les patients, à l'aide d'échelles standardisées, permettra d'identifier les spécificités du PTLDS et d'en définir les critères diagnostiques cliniques spécifiques (grade AE).

Des études comparatives sur de larges effectifs pour évaluer l'efficacité de différentes prises en charge du PTLDS sont nécessaires (grade AE).

Perspectives de recherche

Plusieurs axes de recherche émergent pour améliorer la compréhension physiopathologique, le diagnostic et la prise en charge du PTLDS, et devraient impliquer des laboratoires de recherche et les CR MVT, en lien avec les associations de patients et les patients experts :

- développer une démarche de recherche pluridisciplinaire et translationnelle pour comprendre le PTLDS dans sa globalité. Les dimensions immunologique, génétique, neurologique, endocrine, métabolique, microbiologique, psychologique et sociologique seront incluses parmi les champs de la recherche (sans exclure les autres champs possibles) ;**
- identifier un ensemble de paramètres (clinique, biologique et par imagerie) qui pourraient aider au diagnostic et au sous-typage éventuel des PTLDS ;**
- développer de nouveaux essais cliniques thérapeutiques, notamment sur l'utilisation prolongée des anti-infectieux et autres traitements ;**
- déterminer la fréquence, l'intensité, les facteurs de risque et l'évolution des symptômes fonctionnels à la suite d'une borréliose de Lyme traitée ;**
- analyser la construction sociale du PTLDS à partir des expériences de patients (entretiens, réseaux sociaux...), notamment quant aux inégalités face à la maladie et à ses conséquences socio-économiques, pour optimiser les parcours de soins ;**
- consolider les connaissances relatives aux diagnostics différentiels chez les patients présentant une suspicion de PTLDS.**

Il est ainsi nécessaire de renforcer les liens entre les chercheurs en sciences de la vie et de la santé et en sciences humaines et sociales, les cliniciens et les citoyens (recherche participative citoyenne avec les patients) pour améliorer les connaissances sur le PTLDS.

5.6.2. Synthèse

Les études récentes évaluant les symptômes fonctionnels associés au PTLDS montrent que la résolution de la majorité des symptômes est progressive au fil des mois, voire années. Pour la grande majorité des patients, la résolution est quasi complète, mais certains patients conservent des symp-

tômes et sont en rémission partielle, avec des fréquences de symptômes rapportés souvent superposables à la population générale. Il paraît important de rassurer les patients et de systématiquement leur proposer une prise en charge adaptée à ces symptômes.

En plus de la prise en charge médicamenteuse allopathique de l'inflammation systémique et de la neuro-inflammation, des douleurs nociceptives et neuropathiques, l'organisation d'un parcours de soin pluridisciplinaire comprenant une évaluation neuropsychologique, une activité physique adaptée avec des praticiens en réhabilitation à l'effort spécialisés et une prise en charge psychologique, pourrait contribuer à améliorer l'évolution clinique des patients.

Synthèse et messages clés

Certains patients peuvent éprouver à la suite d'une infection aiguë par un agent infectieux viral, bactérien ou parasitaire, un syndrome post-infectieux constitué d'un ensemble de symptômes fonctionnels retentissant sur leur qualité de vie, parfois sans signe physique identifié lors de l'examen ni anomalies des explorations biologiques ou par imagerie. Le spectre de ces syndromes fonctionnels regroupe des symptômes communs qui sont principalement l'asthénie et les douleurs musculosquelettiques, et se distinguent les uns des autres par le faisceau des autres symptômes accompagnateurs qui varient en fonction de l'agent pathogène inducteur et de la grande hétérogénéité des terrains individuels.

Le diagnostic se fait souvent de façon rétrospective par un interrogatoire minutieux du patient en l'absence de possibilité de mettre en évidence l'agent infectieux. Les sérologies témoignant d'un contact antérieur avec l'agent infectieux peuvent guider le diagnostic, mais doivent être interprétées selon la clinique et la séquence temporelle d'imputabilité. En effet, des individus en bonne santé peuvent être séropositifs, et certains patients souffrant de PTLDS être séronégatifs.

Ces symptômes doivent être différenciés des séquelles liées aux dommages tissulaires causés par l'infection et ne sont pas non plus expliqués par un diagnostic différentiel compatible, notamment des pathologies dysimmunitaires, ou d'autres troubles fonctionnels caractérisés qui doivent être systématiquement recherchés avant de retenir le diagnostic de syndrome post-infectieux, afin d'apporter au patient la prise en charge adéquate.

Le chevauchement des symptômes identifiés, entre les différents syndromes post-infectieux et les différents troubles fonctionnels caractérisés ainsi que les pathologies dysimmunitaires, doit conduire à un croisement des hypothèses de recherche tant au niveau diagnostique (cliniques, biologiques, par imagerie) que thérapeutiques. La recherche doit entrer dans la complexité biopsychosociale des syndromes fonctionnels post-infectieux. Il est nécessaire pour cela de tisser des liens entre les chercheurs en sciences fondamentales et en sciences humaines et sociales, ainsi qu'avec les cliniciens et les citoyens dans le cadre de recherche participative. Il est nécessaire d'améliorer la compréhension et l'acceptation par le corps médical et le grand public de la notion de syndrome post-infectieux en tant que pathologie en elle-même afin que l'utilisation de cette terminologie ne soit pas perçue comme une délégitimation de la plainte du patient.

L'amélioration des connaissances sur ces syndromes permettra d'améliorer le parcours de soins des patients et combattre la morbidité importante et l'impact social de ces syndromes dans une vision globale d'amélioration de l'état de santé de la population.

Le groupe de travail propose de définir le PTLDS comme un ensemble de symptômes (grade AE) :

- altérant le fonctionnement habituel et la qualité de vie des patients depuis plus de 6 mois ;
- survenus dans les suites immédiates (dans la continuité) d'une borréliose de Lyme prouvée (cf. chapitre 3 : exposition aux tiques, signes cliniques évocateurs et sérologie positive sauf si EM) et traitée par une antibiothérapie adaptée à la forme clinique initiale selon les recommandations en vigueur (cf. chapitre 4) ;
- se caractérisant principalement par une asthénie, et/ou des douleurs diffuses (polyarthralgies, polymyalgies, paresthésies, etc.) et/ou des troubles cognitifs (troubles

de la mémoire et de la concentration), dont les manifestations et l'intensité sont variables d'un patient à l'autre ;

- non expliqués par une dysfonction de l'organe ou du système concerné identifiable à l'examen physique ou sur des examens complémentaires ;
- n'étant pas liés à une séquelle attendue de la manifestation clinique initiale ;
- non attribuables à un diagnostic différentiel relevant d'une prise en charge spécifique ; ni à une décompensation de comorbidité préexistante.

Pour rappel, chez un patient ayant une suspicion de BL mais n'ayant pas été traité, on ne pourra pas évoquer un PTLDS d'emblée. Il s'agira de se référer aux chapitres précédents concernant le diagnostic et le traitement d'une BL prouvée ou d'une BL possible pour confirmer le diagnostic d'une BL évolutive.

Un patient qui présenterait des symptômes persistants dans les suites d'une BL possible traitée devra bénéficier des mêmes prises en charge que celles proposées aux patients présentant un PTLDS après une BL prouvée (grade AE).

Tableau 29. Bilan diagnostique clinique, biologique et par imagerie pouvant être prescrit par le médecin en cas de suspicion de PTLDS. Le choix des examens sera orienté selon la symptomatologie. L'objectif est de confirmer l'antécédent d'infection de BL et d'éliminer les diagnostics différentiels

Interrogatoire	<p>Antécédents médico-chirurgicaux et familiaux, notamment autres antécédents infectieux</p> <p>Recherche à l'interrogatoire d'éléments d'orientation vers un diagnostic différentiel, d'une préexistence des symptômes (chronologie d'apparition et évolution dans le temps)</p> <p>Recherche d'une exposition aux tiques ; précision du mode de vie</p> <p>Documentation clinique d'une borréliose de Lyme antérieure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas d'érythème migrant : description typique ou photo - pour les autres atteintes : examens de laboratoire (sérologie, PCR sur liquide articulaire ou biopsie synoviale ou biopsie cutanée, synthèse intrathécale, voire PCR dans le LCS) <p>Traitements habituels</p> <p>Allergie éventuelle</p>
Examen clinique complet	Notamment dermatologique, neurologique, psychologique/psychiatrique*, rhumatologique, cardiopulmonaire et psychologique/psychiatrique*, etc.
Bilan biologique orienté par les signes cliniques et symptômes présentés par le patient	<ul style="list-style-type: none"> - Biologie standard (numération formule sanguine-plaquettes, hémostase, <i>C-reactive protein</i>, ionogramme sanguin, fonctions rénale et hépatique, glycémie à jeun) - Hormone thyroïdienne, cortisolémie à 8 h, électrophorèse des protéines sériques - Créatine phosphokinase, lactate déshydrogénase, bilan phosphocalcique - Bilan auto-immun (facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptiques cycliques citrullinés, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, antigènes solubles) - Recherche d'autres diagnostics infectieux : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), syphilis, virus Epstein Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose, <i>Tick-Borne Encephalitis Virus</i> (TBEV), etc. - Recherche de carences vitaminiques
Examens complémentaires neurologiques selon symptômes	<ul style="list-style-type: none"> - Imagerie par résonance magnétique cérébrale en cas de céphalées chroniques non préalablement explorées ou de symptômes/signes cliniques évocateurs d'une atteinte neurologique centrale - Imagerie par résonance magnétique médullaire en cas de symptômes neurologiques de topographie médullaire

	– Électromyogramme en cas d'atteinte sensitive ou motrice périphérique identifiée à l'examen physique neurologique
Examens complémentaires rhumatologiques selon symptômes	– Radiographies des articulations douloureuses +/- échographie – Scanner ou imagerie par résonance magnétique du rachis et des articulations sacro-iliaques si anomalie clinique

* Dans le contexte du PTLDS, dont les symptômes sont « non expliqués par une dysfonction de l'organe ou du système concerné identifiable à l'examen physique ou sur des examens complémentaires », de nombreux patients redoutent que ces symptômes soient attribués par défaut à un trouble psychologique ou psychiatrique. Il est donc recommandé d'expliquer les objectifs du volet psychiatrique de l'examen. Ce volet visera notamment à dépister un trouble anxieux ou dépressif associé. En cas de symptômes dépressifs, l'examen doit permettre d'identifier d'éventuelles idées suicidaires et des comportements à risques pouvant mettre en danger le patient.

Propositions de recommandations concernant la prise en charge des symptômes persistants après une borréliose de Lyme prouvée et traitée

En raison de la diversité des symptômes et de leur grande variabilité d'intensité d'un patient à l'autre, la prise en charge des patients présentant un PTLDS doit être personnalisée, globale et pluridisciplinaire (grade AE). Elle doit intégrer les différentes composantes cliniques, biologiques, psychologiques, environnementales et sociétales du patient.

Le diagnostic de PTLDS ne peut être retenu qu'après avoir confirmé la séquence temporelle d'imputabilité, avoir vérifié la prise en charge correcte de la forme clinique initiale, avoir éliminé des séquelles de la forme clinique initiale et avoir éliminé une autre pathologie évolutive sous-jacente (diagnostic différentiel ou décompensation de comorbidité) (grade AE). L'interrogatoire doit être rigoureux et des examens complémentaires sont parfois nécessaires.

En cas de suspicion de PTLDS, il est souhaitable que le patient soit adressé en CC MVT ou CR MVT pour confirmer et orienter la prise en soins. À défaut, le diagnostic et la prise en charge doivent être co-élaborés avec le médecin traitant en relation avec un CC MVT/CR MVT (grade AE). Voir parcours de soins « Patient atteint d'une BL », HAS 2022 (400).

Les CR MVT travaillent ensemble et doivent promouvoir l'harmonisation des prises en charge médicales diagnostiques et thérapeutiques sur le territoire national pour un accès à des soins de qualité pour tous les patients.

Cette prise en charge coordonnée systématique permet de faire entrer le patient dans un parcours de soins pluridisciplinaire évitant l'errance thérapeutique et le risque de recourir à des modalités thérapeutiques non recommandées pouvant conduire à des effets indésirables sévères. Elle permet également de constituer des cohortes de patients indispensables à la réalisation d'études pour progresser sur la physiopathologie et les modalités thérapeutiques.

Rappel du raisonnement diagnostique devant une suspicion de PTLDS proposé dans le guide du parcours de soins de la HAS publié en 2022 :

➔ Établir le diagnostic

Devant des signes cliniques persistants malgré un traitement conforme aux recommandations en vigueur, trois éléments doivent être vérifiés, avant d'évoquer un PTLDS, et ce, dans l'ordre suivant :

- 1. Vérification du diagnostic : confirmation ou non de l'atteinte initiale et recherche de diagnostic(s) associé(s) (différentiel(s) ou décompensation de comorbidités) non pris en charge jusqu'à présent (grade AE)**

- L'histoire de la maladie, l'examen physique et l'analyse des examens complémentaires seront étudiés, afin de s'assurer du diagnostic posé initialement.
- En cas de diagnostic revu ou d'un diagnostic différentiel ou associé évoqué, le patient sera adressé vers le spécialiste adapté.
- 2. Vérification du traitement de la forme clinique initiale de BL (grade AE)**
 - La nature, la durée, la posologie et l'observance du traitement proposé pour la BL seront vérifiées.
 - Si le traitement n'a pas été conforme aux recommandations en vigueur, une nouvelle ligne de traitement pourra être proposée au patient, en se conformant aux recommandations.
- 3. Vérification de l'absence de séquelles (atteintes lésionnelles cicatricielles) (grade AE)**
 - Les séquelles sont rares mais elles peuvent être invalidantes et sont donc à rechercher systématiquement, après s'être assuré de la conformité du traitement.
 - Les patients doivent être informés de l'existence de ces séquelles et de leur évolution attendue (exemples : acrodermatite et séquelles cutanées ; neuroborrélioses et séquelles neurologiques, etc.).
 - Les traitements anti-infectieux ne sont pas indiqués dans la prise en charge des séquelles.
 - L'amélioration de la qualité de vie est un des objectifs de la prise en charge des séquelles, elle doit être évaluée par des questionnaires standardisés.
 - Une prise en charge pluridisciplinaire et des traitements symptomatiques médicamenteux et non médicamenteux sont fondamentaux dans la prise en charge des séquelles, associés, selon les besoins, à une prise en charge en rééducation et en activité physique adaptée.
 - La fréquence et la durée du suivi seront discutées entre le médecin référent du CC/CR MVT et le médecin traitant, selon les besoins du patient.
 - Le suivi doit se poursuivre jusqu'à stabilisation des symptômes et signes cliniques séquellaires, et confirmation par le patient qu'il est bien pris en charge de façon adaptée à ses besoins.

À l'issue de cette évaluation, si ces trois éléments (diagnostic confirmé, traitement approprié et absence de séquelles) sont réunis, alors le diagnostic de PTLDS pourra être retenu.

La prise en charge repose alors sur :

- ➔ **Cadre de prise en charge**
 - Une fois le diagnostic de PTLDS établi, la majorité des patients peut être suivie en soins primaires dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire (grade AE).
 - La coordination entre le CR MVT/CC MVT et le médecin traitant est nécessaire lors du diagnostic et au cours du suivi (grade AE).
 - Une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce, pluridisciplinaire globale et personnalisée basée sur l'écoute et la décision médicale partagée est recommandée, en lien avec les CR MVT/CC MVT (voir parcours de soins) (grade AE).

- La fréquence et la durée du suivi seront discutées entre le médecin référent du CC/CR MVT et le médecin traitant, selon les besoins du patient (grade AE).
- Le suivi doit se poursuivre jusqu'à l'amélioration de l'état clinique du patient, voire disparition des symptômes et signes cliniques, et confirmation par le patient qu'il est pris en charge de façon adaptée à ses besoins (grade AE).
- Le patient doit être accompagné dans le processus de guérison et dans le processus décisionnel du parcours de soins, notamment à travers une éducation thérapeutique (ETP) comportant des informations personnalisées pour favoriser l'alliance thérapeutique (grade AE).

L'objectif de la consultation et de l'ETP est de comprendre le vécu et les attentes du patient (et de son entourage), informer des données actuelles de la science, y compris les incertitudes. Cela permet d'exposer clairement la décision, d'en vérifier la compréhension et qu'elle soit partagée avec le patient.

→ Évaluation de l'intensité initiale et de l'évolution des symptômes

- L'évaluation de la douleur, de la fatigue, de la qualité de vie, du sommeil et de l'état anxiodépressif, au moyen d'échelles standardisées et validées, doit être proposée lors du diagnostic et de façon régulière au patient pendant le suivi en fonction des symptômes qu'il présente (grade B).
- La réalisation de tests neuropsychologiques en cas de plaintes cognitives est souhaitable, notamment pour préciser l'atteinte et la prise en charge (grade AE).
- L'évaluation de l'état psychologique du patient peut être l'occasion d'un dépistage et d'une prise en charge précoce de troubles éventuels pouvant contribuer à la pérennisation des symptômes (grade AE).

→ Sur le plan thérapeutique

- Les traitements anti-infectieux ne sont pas indiqués dans la symptomatologie fonctionnelle persistante du fait de l'absence de preuve d'infection active dans le PTLDS à ce jour, de l'absence d'efficacité de la doxycycline, de la ceftriaxone, de la clarithromycine associée à l'hydroxychloroquine, de l'absence d'études évaluant les autres anti-infectieux, et des risques d'effets indésirables sévères liés à leurs utilisations prolongées (grade A).
- En l'absence de données de littérature de niveau de preuve suffisant, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les immunomodulateurs et l'hydroxychloroquine ne peuvent pas être recommandés à ce jour dans la prise en charge du PTLDS (grade C).
- Le groupe de travail insiste sur la nécessité de poursuivre rapidement des études de haut niveau de preuve sur la prise en charge du PTLDS, et notamment sur l'indication d'une antibiothérapie et tout autre traitement.
- La prise en charge de la douleur, à l'aide de médicaments et/ou de méthodes non médicamenteuses, doit être une priorité (grade AE). Un avis spécialisé auprès d'une équipe de prise en charge de la douleur peut être sollicité (grade AE).
- Les prises en charge en réadaptation physique et l'activité physique adaptée sont des éléments importants dans la prise en soins de nombreuses pathologies chroniques et

doivent être précocement proposées (grade AE), avec les précautions nécessaires adaptées aux malaises post-effort possibles. Un avis spécialisé peut être sollicité auprès d'une équipe de médecine du sport (grade AE).

- Si aucune technique particulière de prise en charge psychologique spécifiquement adaptée au PTLDS ne peut être recommandée à l'heure actuelle, un accompagnement psychologique doit toutefois être proposé aux patients présentant un PTLDS (grade AE).
 - Un avis spécialisé peut être sollicité auprès d'un psychologue ou d'un service de psychiatrie (grade AE).
 - La prise en charge des troubles du sommeil répond aux prises en charge habituelles, à la fois étiologiques et symptomatiques. Un avis spécialisé peut être sollicité (grade AE).
- Sur le plan social
- Une demande de prise en charge ALD hors liste, selon les symptômes présentés, pourra être envisagée chaque fois que nécessaire, au même titre que pour d'autres pathologies invalidantes (grade AE).

6. Autres maladies vectorielles à tiques (MVT)

6.1. Les rickettsioses

Le tableau 30 résume les principales caractéristiques des rickettsioses transmises en France.

6.1.1. Agents étiologiques et vecteurs

Les rickettsioses comprennent un ensemble d'infections liées à des bactéries intracellulaires du genre *Rickettsia*, transmises à l'homme par un arthropode vecteur (tiques, mais également d'autres acariens, puces et poux de corps) (500). Dans le cas des rickettsioses à tiques en France métropolitaine, deux genres de tiques dures sont principalement impliqués : *Rhipicephalus* (comprenant *R. sanguineus*, la tique du chien, vecteur de *Rickettsia conorii*, principalement active sur le pourtour méditerranéen) et *Dermacentor* (comprenant *D. marginatus* et *D. reticulatus*, vecteurs de *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*) (501). Ces tiques piquent l'homme exposé aux animaux hôtes : classiquement les canidés pour *R. sanguineus* et les ongulés pour *Dermacentor* (tableau 17). Les piqûres par *Dermacentor* surviennent le plus souvent vers la fin de l'hiver et début de printemps ou en automne au niveau du cuir chevelu (d'où leur désignation comme tiques « des cornes et du chignon »). Les piqûres par *Rhipicephalus* ont lieu pendant toute la saison estivale, en particulier en période caniculaire et dans les maisons.

Les espèces de rickettsies transmises par les tiques en France métropolitaine comprennent ainsi *R. conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) ; *R. slovaca*, agent principal du syndrome *Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy After Tick bite* (SENLAT), également désigné comme *Dermacentor-Borne Necrosis Erythema Lymphadenopathy* (DEBONEL), ou encore *Tick-Borne Lymphadenitis* (TIBOLA) ; *R. mongolitimonae*, agent de la lymphangite à tiques *Lymphangitis Associated Rickettsia* (LAR) (tableau 17). Le caractère pathogène de *R. helvetica* détecté dans *I. ricinus* nécessite d'être approfondi.

6.1.2. Épidémiologie

L'incidence annuelle de la FBM dans la région de Marseille a été estimée en 2009 à 50 cas/100 000 habitants. La majorité des cas sont diagnostiqués entre juillet et août.

Entre janvier 2019 et décembre 2022, 65 patients ont eu un diagnostic biologique de SENLAT en France au CNR (centre national de référence) des rickettsies. Sur la même période, 32 patients ont été diagnostiqués d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne, et 21 patients diagnostiqués d'une LAR (rapports d'activité du CNR 2019, 2020, 2021, 2022). Sur cette période, 5 patients ont eu un diagnostic de rickettsiose autre.

En 2021, 52 cas de rickettsioses ont été diagnostiqués au CNR contre 27 en 2020 (+ 92 %). Les 26 patients présentant un tableau de SENLAT sont issus des régions suivantes : Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, PACA et Pays de la Loire, et la maladie a été majoritairement contractée de mars à mai. Les 5 patients présentant une LAR ont été infectés en régions Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et PACA. Aucune donnée d'incidence en France n'a été retrouvée pour la LAR. Dans les CR MVT entre 2022 et 2023, 28 cas de TIBOLA ont été diagnostiqués (données non publiées). Ces données d'incidence sont probablement sous-estimées puisque le diagnostic est

principalement clinique, et la maladie étant spontanément résolutive, une consultation médicale n'est pas systématique.

Tableau 30. Agents pathogènes, vecteurs, épidémiologie et signes cliniques des rickettsioses diagnostiquées dans le monde, d'après Fontenille *et al.* (502)

Maladie	Agent pathogène Vecteur principal	Aire géographique	Éruption	Escarre
Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Amblyomma cajennense</i>	Amérique du Nord Amérique du Sud (Guyane)	Tronc, membres et palmo plantaire	0
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>R. conorii</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Pourtour méditerranéen (France), Afrique, Asie	Tronc, membres et palmo plantaire	+
Fièvre boutonneuse d'Israël	complexe de <i>R. conorii</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Pourtour méditerranéen dont France	Tronc, membres et palmo plantaire	Absence de tache noire
Fièvre d'Astrakan	complexe <i>R. conorii</i> « <i>R. conorii caspia</i> » <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Astrakan	Oui	Absence de tache noire conjonctivite (30)
Fièvre du Queensland	<i>R. australis</i> <i>I. xodes holocyclus</i> , <i>I. tasmani</i>	Australie	Tronc, membres, palmo plantaire, souvent vésiculeuse	+ (65 %)
Fièvre à tique des îles Flinders	<i>R. honei</i> <i>Ixodes granulatus</i> (Thaïlande)	Australie, Thaïlande	purpura (43 %) adénopathies (55 %)	+ (25 %)
Fièvre à tique es îles Flinders, souche <i>marmionii</i>	<i>R. honei</i> « <i>marmionii</i> » <i>Haemaphysalis novaeguineae</i>	Est de l'Australie	oui (85 %), purpura (8 %) adénopathies (29 %)	+ (29 %)
Typhus sibérien	<i>R. siberica</i> <i>Dermacentor nuttallii</i>	Sibérie, Mongolie, Pakistan	Tronc, membres	+
Rickettsiose à tique du Japon	<i>R. japonica</i> <i>Ixodes ovatus</i>	Japon, Thaïlande	souvent hémorragique et prédominant aux extrémités	+
Rickettsiose à tique africaine	<i>R. africae</i> <i>Amblyomma variegatum</i> <i>Amblyomma hebraeum</i>	Afrique, Antilles, Réunion	dans 49 % des cas souvent vésiculeuse	multiples (54 %), adénopathies satellites
LAR	<i>R. sibirica mongolotimonae</i> <i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i>	Mongolie, France	présent (5/8), lymphangite	+ adénopathie satellite
TIBOLA	<i>R. slovaca</i> <i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	Slovaquie, France , Hongrie, Suisse	peu fréquent, possible « pseudo érythème migrant »	+ adénopathie satellite
Rickettsiose à <i>R. Helvetica</i>	<i>R. helvetica</i> <i>Ixodes ricinus</i>	France , Suisse, Slovaquie, Suède, Japon	0	0
Rickettsiose à <i>R. heilongjiangensis</i>	<i>R. heilongjiangensis</i> <i>Dermacentor silvarum</i>	Chine, Russie	Oui, adénopathies	+
Rickettsiose à <i>R. aeschlimannii</i>	<i>R. aeschlimannii</i> <i>Hyalomma marginatum</i>	Maroc, Zimbabwe, Niger, Mali	Généralisée	+
Rickettsiose à <i>R. parkeri</i>	<i>R. parkeri</i> <i>Amblyomma maculatum</i>	Sud des États-Unis	Généralisé + fièvre	Multiples
Fièvre boutonneuse à puces à <i>Rickettsia felis</i>	<i>R. felis</i> puce de chat : <i>Ctenocephalides felis</i>	Monde dont la France	Similaire typhus murin	0
<i>Typhus murin</i> à <i>R. typhi</i>	<i>R. typhi</i> puce du rat <i>Xenopsylla cheopis</i>	Monde et selon contact avec les rats	Fièvre et éruption maculo-papuleuse, érythémateuse	0
Thyphus épidémique à <i>R. prowaseckii</i>	<i>R. prowaseckii</i> poux de corps	Afrique, Asie, Amérique latine	Typhus et exanthème maculaire, maculo-papuleux ou pétéchial	0
Fièvre vésiculeuse à <i>Rickettsia akari</i>	<i>R. akari</i> mite : <i>Liponyssoides sanguineus</i>	États-Unis, Croatie, Slovaquie, Ukraine, Turquie, Afrique du Sud.	Fièvre et éruption vésiculaire	+ adénopathie satellite

6.1.3. Manifestations cliniques

Les rickettsioses à tiques en France métropolitaine sont toutes caractérisées par la présence d'une escarre d'inoculation au niveau du site de piqûre de la tique.

Fièvre boutonneuse méditerranéenne : cette infection disséminée, qui n'a jamais été identifiée au nord de la Loire, associe classiquement une escarre d'inoculation (la « tache noire ») à la présence d'une fièvre, de céphalées, myalgies et d'une éruption maculopapuleuse diffuse avec éléments purpuriques, également distribuée sur les paumes des mains et plantes des pieds (figure 18). Une conjonctivite peut être associée. Du fait de son caractère disséminé, des complications peuvent survenir suivant les organes atteints (complications neurologiques). Par ailleurs, des formes sévères peuvent être observées, principalement chez les patients immunodéprimés (diabète, éthylisme chronique) à type de méningo-encéphalite et de choc avec défaillance multiviscérale (503). La mortalité est estimée entre 2 et 5 % des cas (501).



Figure 18. Escarre d'inoculation et éruption maculopapuleuse évocatrice d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne (source : photo du Pr Y. Hansmann, CHRU de Strasbourg)

SENLAT/TIBOLA/DEBONEL : l'escarre d'inoculation se trouve au niveau du cuir chevelu (photo suivante), site de piqûre habituel des tiques *Dermacentor* (501). Il s'y associe une fébricule (25 % des cas (504)), des adénopathies douloureuses, principalement cervico-occipitales, des céphalées ainsi qu'une asthénie fréquente (505). Les femmes et enfants sont particulièrement touchés. L'évolution est généralement bénigne, mais les signes et symptômes peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines après leur installation malgré un traitement approprié (506). Une dermo-hypodermite très inflammatoire et fébrile peut se développer après quelques jours d'évolution au niveau du visage et/ou du cou en l'absence de traitement, faisant discuter un érysipèle secondaire ou une manifestation spécifique de l'infection. Ce tableau clinique particulier a été décrit principalement avec certaines rickettsies mais peut aussi s'observer avec d'autres agents infectieux tels que *F. tularensis* (cf. chap. Tularémie).



Photo d'escarre d'inoculation au niveau du cuir chevelu évoquant un TIBOLA (source : photo du Pr Y. Hansmann, CHRU de Strasbourg)

LAR : cette rickettsiose associe classiquement un cordon de lymphangite entre le site d'inoculation et une adénopathie douloureuse formée aux dépens du nœud lymphatique de drainage le plus proche (photo suivante). Il s'y associe le plus souvent une fièvre, des myalgies et céphalées. Aucun décès n'a été rapporté (507).



Photo d'escarre d'inoculation et lymphangite, évocatrices d'une LAR (source : photo du Dr Axel Ursenbach, CHRU de Strasbourg)

6.1.4. Stratégie diagnostique

La notion d'un contexte épidémiologique comprenant des circonstances d'exposition aux tiques participe au diagnostic chez les patients chez qui une infection est suspectée. Ainsi, une notion de contacts avec des animaux (canidés/félinés pour la FBM, ongulés domestiques ou sauvages pour DEBONEL) représente un élément pertinent. Une piqûre de tique peut être rapportée à l'interrogatoire, bien que celle-ci puisse passer inaperçue.

Le diagnostic de rickettsiose est avant tout clinique (escarre d'inoculation associée à d'autres signes cliniques ou symptômes).

Les rickettsies étant des bactéries intracellulaires strictes, leur isolement en culture n'est pas possible sur les milieux de bactériologie usuels et repose sur des méthodes de culture cellulaire, réalisées en laboratoire NSB3 (CNR des rickettsies, IHU Méditerranée Infection, Marseille) (508).

Le diagnostic direct repose majoritairement sur la biologie moléculaire (PCR) : la détection de *Rickettsia* sp peut être réalisée à partir de la croûte prélevée sur l'escarre, mais également à partir d'une biopsie de l'escarre (au milieu de la lésion). Un écouvillonnage vigoureux de la lésion d'inoculation peut également représenter une alternative diagnostique moins invasive (509). Le CNR recommande une détection moléculaire par ciblage du gène FTSZ et de la séquence intergénique 16S-23S rRNA (509).

Dans le cas où une biopsie a été réalisée, des techniques d'immunomarquage histologiques peuvent également participer au diagnostic (immunofluorescence, immunohistochimie) (508).

Le diagnostic indirect repose sur la sérologie, qui se positivra généralement à distance du début des symptômes. En cas de négativité du bilan sérologique initial, un contrôle devra être pratiqué à trois semaines pour ne pas méconnaître une séroconversion. La méthode de référence est l'immunofluorescence indirecte mais des techniques apparentées à l'ELISA (CLIA) existent pour *R. conorii*.

6.1.5. Stratégie thérapeutique

Le traitement des rickettsioses à tiques repose en première intention sur la doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg/j chez l'enfant) durant 7 jours (506). En cas d'allergie, un traitement par macrolides est recommandé (azithromycine 10 mg/kg/j pendant 3 jours).

L'évolution est en règle générale favorable, bien que des formes sévères de FBM puissent survenir, notamment sur des terrains d'immunodépression. Les signes et symptômes peuvent par ailleurs persister plusieurs semaines dans le DEBONEL, dont le site d'inoculation peut être atteint d'alopecie séquellaire (506).

Il n'existe à l'heure actuelle pas d'argument pour des formes d'infections chroniques dans les rickettsioses à tiques. Il n'existe pas de vaccin. La prévention repose sur la protection contre les piqûres de tiques vectrices.

Tableau 31. Principales caractéristiques des rickettsioses transmises en France

Bactériologie	Bactéries intracellulaires du genre <i>Rickettsia</i>
Épidémiologie	Répartition géographique : cosmopolite Modalités de transmission : transmission vectorielle par les tiques (rickettsioses aussi transmises par les puces et les poux, mais non traitées ici) Rickettsioses à tiques en France métropolitaine, deux genres de tiques dures sont principalement impliqués :

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Rhipicephalus</i> - comprenant <i>R. sanguineus</i>, la tique du chien, vecteur de <i>Rickettsia conorii</i>, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), principalement active sur le pourtour méditerranéen), active en période estivale - et comprenant <i>R. pusillus</i>, vecteur de <i>R. sibirica mongolitimonae</i>, agent de la lymphangite à tiques <i>Lymphangitis Associated Rickettsia</i> (LAR) - et <i>Dermacentor</i> (comprenant <i>D. marginatus</i> et <i>D. reticulatus</i>, vecteurs de <i>Rickettsia slovaca</i>, agent principal du syndrome <i>Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy After Tick bite</i> (SENLAT), également désigné comme <i>Dermacentor-Borne Necrosis Erythema Lymphadenopathy</i> (DEBONEL), ou encore <i>Tick-Borne Lymphadenitis</i> (TIBOLA)), active de la fin de l'hiver au début du printemps, et en automne <p>Réservoir principal : classiquement les canidés pour <i>R. sanguineus</i> et les ongulés pour <i>Dermacentor</i></p>
<p>Clinique</p>	<p>Incubation : quelques jours</p> <p>Fièvre boutonneuse méditerranéenne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sud de la Loire uniquement - Escarre d'inoculation - Associée à une fièvre, un syndrome pseudo-grippal et une éruption maculopapuleuse diffuse avec éléments purpuriques, paumes des mains et plantes des pieds non épargnées. Parfois : conjonctivite associée et autres complications, notamment neurologiques - Terrain à risque de formes plus sévères : diabète, éthylisme chronique - Mortalité : 2 et 5 % des cas <p>SENLAT/TIBOLA/DEBONEL :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escarre d'inoculation au niveau du cuir chevelu - Associée à un fébricule, des adénopathies douloureuses, principalement cervico-occipitales, des céphalées et une asthénie. Complications possibles : une dermohypodermite très inflammatoire et fébrile peut se développer après quelques jours d'évolution au niveau du visage et/ou du cou en l'absence de traitement (diagnostic différentiel = tularémie) - Terrain plus touché : femmes et enfants - Évolution : bénigne mais les signes et symptômes peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines après leur installation, même après traitement. Une alopecie séquellaire peut être possible au niveau de l'ancienne lésion <p>LAR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escarre d'inoculation - Associée à une lymphangite entre le site d'inoculation et une adénopathie douloureuse satellite +/- avec un syndrome pseudo-grippal - Aucun décès rapporté
<p>Diagnostic paraclinique</p>	<p>Le diagnostic est avant tout clinique (escarre d'inoculation associée à d'autres signes cliniques ou symptômes).</p> <p>Direct par PCR : test diagnostique de première intention à partir de la croûte prélevée sur l'escarre, ou d'une biopsie de l'escarre, ou encore d'un écouvillonnage vigoureux de la lésion d'inoculation</p> <p>Indirect par sérologie : plusieurs semaines après le début des symptômes (peu intéressant en pratique clinique)</p>
<p>Traitement</p>	<p>Chez les adultes : doxycycline 200 mg/jour en deux prises pendant 7 jours, chez les adultes</p>

	Chez les enfants : doxycycline 4 mg/kg/j en deux prises (sans dépasser 200 mg/j) si > 20 kg, pendant 7 jours ; ou azithromycine 20 mg/kg/j en 1 prise par jour si < 20 kg pendant 3 jours En cas d'allergie : azithromycine 500 mg à J1 puis 250 mg par jour, pendant 3 jours au total
Déclaration obligatoire	NON
Prévention	Prévention contre les piqûres de tique Pas d'autre prévention spécifique

6.2. La tularémie

Le tableau 31 résume les principales caractéristiques de la tularémie.

6.2.1. Agents étiologiques et vecteurs

La tularémie est une zoonose liée à l'infection par un bacille Gram négatif, *Francisella tularensis* (510) (cf. photos ci-dessous). Les deux principales sous-espèces sont, en Amérique du Nord, *F. tularensis tularensis* et en Europe *F. tularensis holarctica*, cette dernière étant nettement moins virulente (511) (cf. figure 19). Les modes de contamination, variables selon les écosystèmes, peuvent faire intervenir les tiques et plus rarement les moustiques. La tularémie fait donc partie des maladies à transmission vectorielle, même si ce n'est pas le mode de transmission prédominant.



Photo de *F. tularensis* sur gélose CHAB (*Cysteine Heart Agar w/ 9% Sheep Blood*), après 48 heures d'incubation d'après WHO, *Guidelines on Tularaemia 2007* (512)

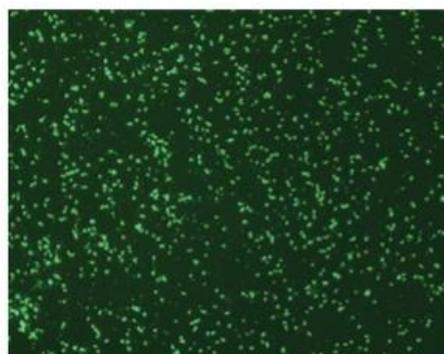


Photo de *F. tularensis* isolées et colorées par immunofluorescence directe (source : WHO, *Guidelines on Tularaemia* 2007) (512)



Figure 19. La répartition géographique de la tularémie est indiquée en gris. Localement, la maladie a souvent une répartition irrégulière selon les épidémies récurrentes dans des zones géographiques restreintes. Les données ont été compilées à partir de publications issues de la littérature médicale entre 1952 et 2006 (source : WHO, *Guidelines on Tularaemia* 2007) (512)

6.2.2. Épidémiologie

F. tularensis est une bactérie intracellulaire facultative qui peut survivre sur des durées prolongées dans l'environnement, notamment à basse température. Elle est présente dans tout l'hémisphère Nord, principalement en zone rurale. Son incidence semble particulièrement élevée aux États-Unis et dans les pays scandinaves. En France, on assiste à une augmentation progressive des cas depuis quelques années, avec des variabilités importantes d'une année sur l'autre (figure 20).

Le principal réservoir de la bactérie est composé de petits rongeurs (mulots, campagnols) et de tiques, particulièrement *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus*. Les lagomorphes (lièvres), fréquemment impliqués dans la transmission de la maladie à l'être humain, développent des formes graves de tularémie, souvent mortelles, et contribuent donc peu au réservoir. Ils sont néanmoins considérés comme des amplificateurs au cours des épidémies.

L'Homme peut se contaminer par différentes voies :

- contact direct (pénétration possible à travers une peau saine, néanmoins favorisée par l'existence de lésions cutanées, même minimales) avec des animaux ou des végétaux contaminés ;
- projection de liquide (éclaboussures) au niveau des muqueuses ou de plaies cutanées ;
- transmission vectorielle, principalement les tiques, plus rarement des insectes : moustiques (*Aedes* sp), voire mouches (lipoptène du cerf, *Lipoptena cervi*) ;
- ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ;
- inhalation d'aérosols (accident de laboratoire, inhalation de particules contaminées par des animaux infectés).

À noter qu'aucune transmission interhumaine n'a été documentée.

En France, où la notification des cas est obligatoire, 433 cas ont été déclarés sur la période 2002-2012, avec un âge médian de 49 ans (extrêmes, 2-95) et une prédominance masculine (sex-ratio 1,8).

Les principales manifestations cliniques étaient ganglionnaires (n = 200 ; 46 %) et ulcéro-ganglionnaires (n = 113 ; 26 %). Les principaux facteurs de risque étaient la manipulation de lièvres (n = 179 ; 41 %) et les loisirs en plein air avec exposition à des aérosols (n = 217 ; 50 %). Une piqûre de tique a été rapportée par 86 patients (19 %) (513). Une étude plus récente (2008-2017) confirme ces données, avec une incidence particulièrement élevée dans les régions Nouvelle-Aquitaine et Pays de la Loire, et une moindre proportion de transmission vectorielle (13 %) (514).

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018, 133 cas de tularémie sont survenus en France et ont été notifiés entre janvier 2018 et juillet 2019 (515). Les données des années 2014 à 2016 suggéraient déjà une augmentation notable du nombre de cas de tularémie survenus et identifiés en France, mais l'année 2017 avait montré un retour à un nombre de cas bien plus faible et comparable aux années antérieures à 2014 (figure 20).

En 2018, un nombre de cas sans précédent est survenu et les caractéristiques des patients étaient sensiblement différentes, justifiant de qualifier l'année d'épidémique (figure 21).

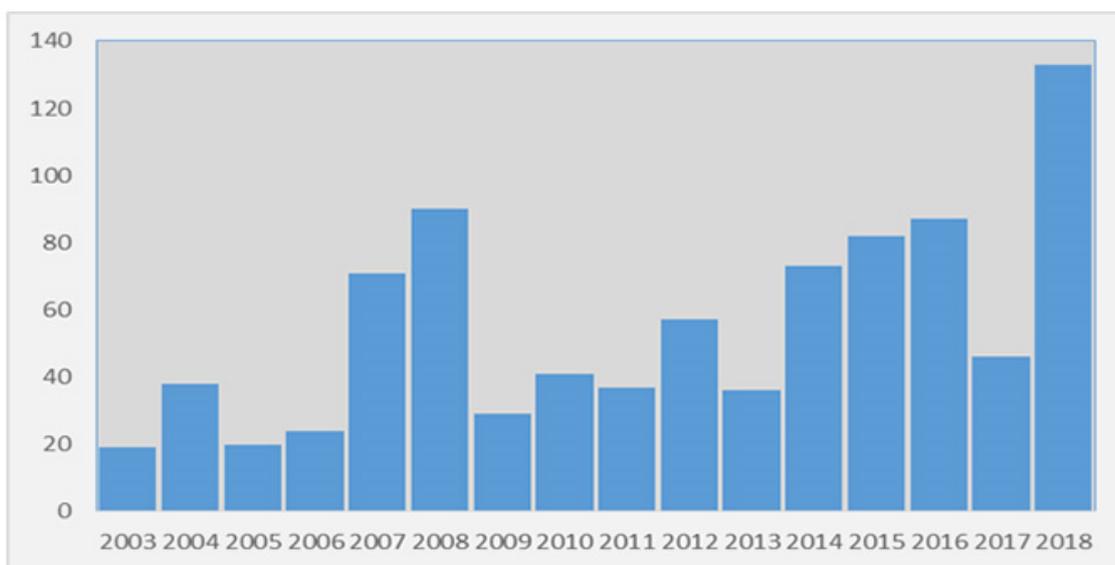


Figure 20. Nombre de cas déclarés en France entre 2003 et 2018 (515)

Source : Santé publique France. Tularémie – Données épidémiologiques 2018 [en ligne]

2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/documents/donnees/tularemie-donnees-epidemiologiques-2018>

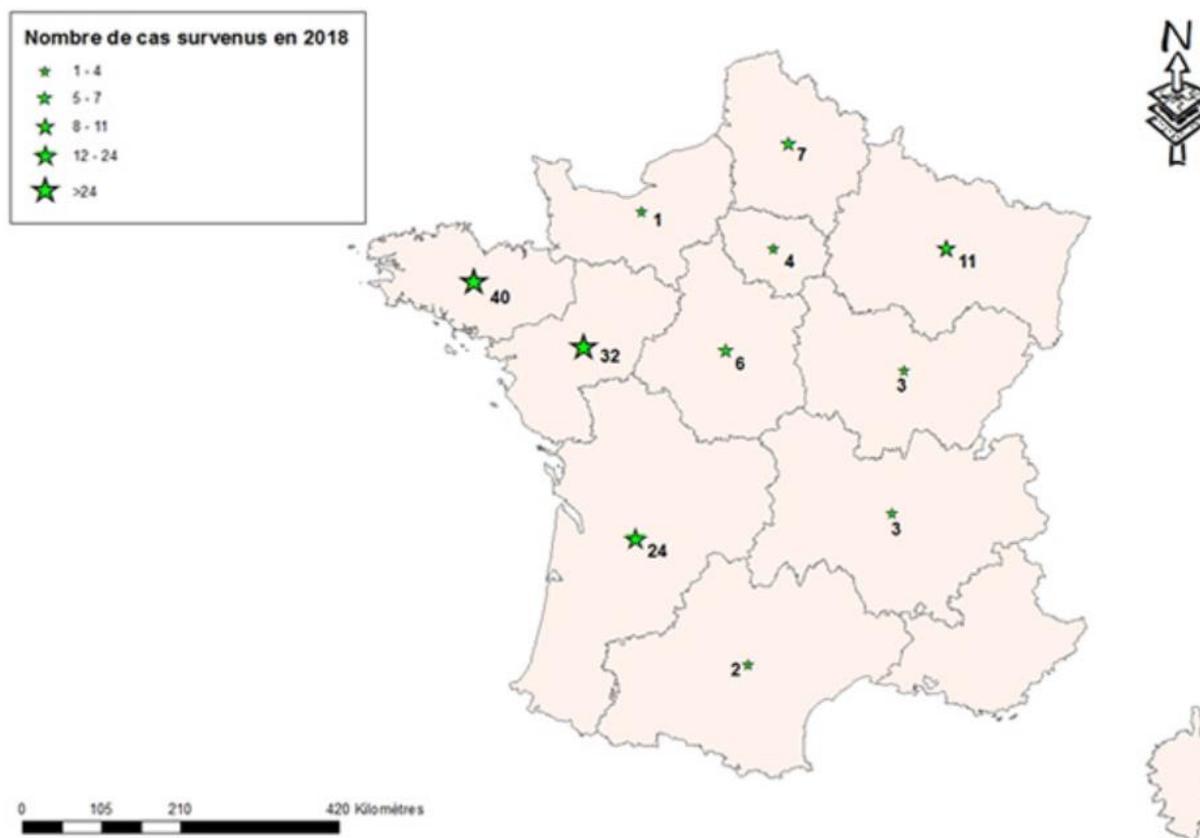


Figure 21. Distribution des cas de tularémie survenus en France en 2018 par région de résidence (515)

Source : Santé publique France. Tularémie – Données épidémiologiques 2018 [en ligne] 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/documents/donnees/tularemie-donnees-epidemiologiques-2018>

6.2.3. Manifestations cliniques

Les formes cliniques sont également variables, dépendant notamment de la porte d'entrée.

L'incubation est habituellement brève (3 à 5 jours), quelle que soit la porte d'entrée. L'entrée dans la maladie est en général brutale, dominée par un syndrome algo-fébrile comportant des signes généraux marqués (fièvre, frissons, asthénie) et des douleurs diffuses (myalgies, arthralgies, céphalées, odynophagie). Les signes digestifs sont également courants (nausées, voire vomissements).

Des formes cliniques, bien individualisées, sont rapportées dans un contexte de piqûres de tique :

- forme ulcéro-ganglionnaire (transmission par contact cutané) (photo suivante) : lésion locale au point de pénétration de la bactérie, se transformant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie régionale qui peut évoluer vers une suppuration et de la nécrose ;
- forme ganglionnaire : adénopathies satellites dans le territoire de pénétration de la bactérie, en l'absence de lésion cutanée au site de pénétration ;
- forme septicémique : également appelée « typhoïdique », dominée par les signes généraux, pouvant rapidement conduire au choc septique en l'absence de traitement.

D'autres formes cliniques existent décrites lors des autres modes de transmission de la tularémie :

- forme oculo-ganglionnaire (après projection de liquide contaminé) : conjonctivite avec adénopathie satellite ;
- forme oropharyngée (après ingestion d'aliment ou d'eau contaminés, ou après inhalation) : stomatite, pharyngite, angine, adénopathies cervicales et rétropharyngées ;
- forme pleuro-pulmonaire (primaire après inhalation ou secondaire après dissémination) : toux non productive, pleuro-pneumopathie, adénopathies médiastinales.

Par ailleurs, après 10 à 15 jours d'évolution et en l'absence de traitement, des lésions cutanées secondaires réactionnelles peuvent apparaître, appelées « tularémides », se présentant comme des nodules sous-cutanés inflammatoires sensibles ou des papules œdémateuses parfois quasi vésiculeuses, dont l'examen histologique montre un infiltrat granulomateux en cas de biopsie.



Photo d'ulcère évocateur de tularémie dans sa forme ulcéro-ganglionnaire (source : photo du Pr Y. Hansmann, CHRU de Strasbourg)

Concernant l'année 2018 en France (515), parmi les 133 patients, 103 (78 %) étaient des hommes. Les cas étaient âgés de 3 à 91 ans (médiane 54 ans). Du point de vue clinique, 52 (39 %) patients ont présenté une forme ganglionnaire de tularémie, 36 (27 %) une forme ulcéro-ganglionnaire, 28 (21 %) une forme pleuropulmonaire, 12 (9 %) une forme typhoïdique et 4 (3 %) une forme oro-pharyngée. Quarante-seize patients (76 %) avaient présenté de la fièvre et 101 (78 %) des adénopathies. Parmi les patients présentant des adénopathies, les ganglions atteints étaient les ganglions inguinaux (n = 32), axillaires (n = 29), médiastinaux (n = 20), épitrochléens (n = 15), de la sphère ORL (n = 13) et non précisés pour 3. Un patient pouvait présenter plusieurs atteintes ganglionnaires. Cinquante et un cas (40 %) ont été hospitalisés. Deux patients sont décédés au décours d'une tularémie pleuropulmonaire. La létalité de la tularémie est très différente pour la sous-espèce dominante en Europe, *F.*

tularensis holarctica (< 1 %) et celle qui prédomine en Amérique du Nord, *F. tularensis tularensis* (jusqu'à 30 % en l'absence de traitement).

6.2.4. Stratégie diagnostique

Le diagnostic peut être direct, par isolement de la bactérie sur des cultures de prélèvements, en laboratoire NSB3, notamment cutanés, ganglionnaires et hémocultures, ou plus souvent par PCR. Il peut également être indirect, par sérologie, en général obtenu *a posteriori*.

Devant une escarre d'inoculation, le clinicien réalisera :

- une ponction ganglionnaire ;
- une biopsie cutanée ;
- des hémocultures ;
- ou à défaut un écouvillonnage de lésion après avoir décollé la croûte superficielle (frottis sur le fond de la lésion) afin de l'envoyer en bactériologie.

La manipulation des prélèvements impose des précautions de manipulation (laboratoire de niveau 3). Le clinicien doit donc fournir les informations cliniques nécessaires en amont de l'envoi du prélèvement au laboratoire.

Le diagnostic de tularémie peut être confirmé par l'identification de la bactérie :

- par amplification génique (PCR), technique sensible et spécifique, principal outil diagnostique dans les séries françaises récentes (513, 514) ;
- rarement par la culture de prélèvements biologiques (lésions cutanées, ponction ganglionnaire, hémocultures) et impose des précautions lors de la manipulation, en laboratoire de niveau 3 selon la réglementation des micro-organismes et toxines (MOT).

Le diagnostic peut également être obtenu indirectement, par la sérologie (ELISA, immunofluorescence), qui peut se positiver à partir du 8^e jour, mais parfois beaucoup plus tard (1 mois). La sérologie peut rester positive plusieurs années après guérison et ne doit donc pas être utilisée pour le suivi (516).

6.2.5. Stratégie thérapeutique

Le traitement repose principalement sur la doxycycline (tableau 31).

F. tularensis est naturellement résistante à toutes les bêta-lactamines, et inconstamment sensible aux macrolides. Aucune résistance acquise aux antibiotiques n'a été rapportée en pratique clinique (517).

Dans une revue systématique de la littérature, 410 articles décrivant 870 cas de tularémies traitées entre 1993 et 2023 ont été décrits (518). Les cas étaient signalés dans 35 pays ; plus de la moitié provenaient des États-Unis, de la Turquie ou de l'Espagne. Les formes cliniques les plus courantes étaient la forme ulcéroglandulaire, oropharyngée, glandulaire et pneumonique. Parmi les patients traités avec des aminoglycosides (n = 452 [52 %]), des fluoroquinolones (n = 339 [39 %]) ou des tétracyclines (n = 419 [48 %]), le taux de mortalité était de 0,7 %, 0,9 % et 1,2 %, respectivement. Les patients atteints de forme pulmonaire traités avec la ciprofloxacine n'ont enregistré aucun décès et présentaient les taux les plus faibles de thoracentèse/drainage d'épanchement pleural et d'intubation par rapport à ceux traités avec des aminoglycosides et des tétracyclines. Conclusions : les aminoglycosides, les fluoroquinolones et les tétracyclines sont des antimicrobiens efficaces pour le traitement de la tularémie, quelle que soit la manifestation clinique. Pour l'atteinte pulmonaire spécifiquement, la ciprofloxacine pourrait présenter un avantage par rapport à d'autres antimicrobiens.

Trois molécules dominent donc les options thérapeutiques :

- la doxycycline est privilégiée en l'absence de contre-indication, compte tenu de sa biodisponibilité, de sa simplicité, du moindre risque de sélection de bactéries multirésistantes dans le microbiote et de son action intracellulaire. La durée habituellement préconisée est de 3 semaines ;
- les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) sont également actives, avec une durée raccourcie (2 semaines), et peut-être un risque diminué de rechute. La ciprofloxacine sera privilégiée dans les formes pulmonaires ;
- enfin, les aminosides (gentamicine) peuvent être proposés, notamment pour les formes sévères chez les enfants, en association avec une fluoroquinolone.

En cas d'évolution traînante de l'adénite restant inflammatoire ou se collectant malgré l'antibiothérapie, le recours à un geste chirurgical d'incision-drainage est très utile.

La tularémie est une **maladie à déclaration obligatoire**.

6.2.6. Prévention

Elle doit porter sur les personnes exposées aux rongeurs, aux piqûres de tique, et en contact avec du gibier : les chasseurs, les personnes travaillant en forêt, les promeneurs et habitants des zones rurales.

Les mesures de prévention de la borréliose de Lyme contribuent à diminuer le risque, par le port de vêtements couvrants lors des promenades en forêt et par l'inspection de l'ensemble du corps au retour de la promenade afin de détecter les tiques, responsables de 10 à 20 % des tularémies en France. En outre, **il est recommandé d'éviter toute manipulation d'animaux trouvés morts, mais aussi de manipuler les tiques à mains nues, et notamment de les écraser.**

Les opérations de dépeçage et d'éviscération du gibier sont particulièrement à risque. Les recommandations de Santé publique France sont les suivantes (519) :

- éviter de chasser des animaux apparemment malades en vue de leur consommation ;
- porter systématiquement des gants étanches pour réaliser le dépeçage et l'éviscération du gibier et nettoyer méticuleusement le couteau en conservant les gants ;
- se laver soigneusement les mains et les avant-bras après ces opérations ;
- en cas de blessure accidentelle lors du dépeçage, de l'éviscération ou de la préparation culinaire, la plaie doit être immédiatement nettoyée au savon et à l'eau ;
- cuire à cœur la viande de gibier.

Un vaccin vivant atténué a longtemps été utilisé, mais il est désormais abandonné compte tenu d'une efficacité médiocre.

En conclusion, la tularémie est une zoonose potentiellement transmise par les tiques, rare, mais peut-être émergente en France, avec des modes de transmission et des formes cliniques variées. Le diagnostic repose le plus souvent sur la PCR et la sérologie, et le traitement sur la doxycycline.

Tableau 32. Principales caractéristiques de la tularémie

Bactériologie	<p><i>Francisella tularensis</i>, 2 sous-espèces :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>F. tularensis tularensis</i> (Amérique du Nord) - <i>F. tularensis holarctica</i> (Europe) <p>Bacille Gram négatif</p> <p>Tropisme intracellulaire facultatif</p>
Épidémiologie	<p>Présente dans tout l'hémisphère Nord (particulièrement États-Unis et pays scandinaves)</p> <p>Réservoir principal : animaux sauvages (lagomorphes, petits rongeurs) ou rarement familiers (chats, chiens), rarement morsures ou griffures animales ; rarement tiques</p> <p>Modalités de transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> - contact direct - projection de liquide sur les muqueuses - transmission vectorielle, principalement les tiques <i>Dermacentor +/- Ixodes</i> - ingestion d'aliments ou d'eau contaminés - inhalation d'aérosols <p>Pas de transmission interhumaine (sous réserve d'un cas décrit de transmission après transplantation) (520)</p>
Clinique	<p>Incubation : 3-5 jours</p> <p>Début brutal, syndrome algo-fébrile</p> <p>Formes cliniques, selon la porte d'entrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ulcéro-ganglionnaire (transmission par contact cutané) - ganglionnaire - oculo-ganglionnaire (après projection de liquide contaminé) - oropharyngée (après ingestion) - pleuro-pulmonaire (primaire : inhalation, secondaire : dissémination) - septicémique (typhoïdique) - tularémides <p>De nombreuses complications systémiques peuvent rarement être inaugurales : méningites, encéphalites, endocardites, infections ostéoarticulaires, etc.</p>
Diagnostic	<p>Il est nécessaire d'informer le laboratoire en cas de suspicion de tularémie chez un patient.</p> <p>Direct :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le plus souvent, PCR sur écouvillon d'escarre - plus rarement, isolement de la bactérie (culture positive dans 10 % des cas) <p>Indirect : sérologie (diagnostic retardé). Une séroconversion ou une x 4 ou plus des titres sérologiques est une confirmation diagnostique.</p>
Traitement	<p>Doxycycline 200 mg/j (4 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 200 mg/j si > 20 kg), en 2 prises par jour, pendant 3 semaines</p> <p>Ciprofloxacine 500 mg x 2/j (ou 30 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant), pendant 2 semaines</p> <p>Lévofloxacine 500 mg/j, pendant 2 semaines</p>

Déclaration obligatoire	OUI (https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire)
Prévention	<p><i>Prévention « promenades » :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - vêtements couvrants lors des promenades en forêt - inspection systématique de l'ensemble du corps au retour de la promenade afin de détecter les tiques - éviter toute manipulation d'animaux trouvés morts et de tiques à mains nues (notamment ne pas écraser la tique avec les mains) <p><i>Prévention « chasse » :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - éviter de chasser des animaux apparemment malades en vue de leur consommation - éviter toute manipulation d'animaux trouvés morts et de tiques à mains nues - gants étanches pour le dépeçage et l'éviscération du gibier - nettoyer méticuleusement le couteau en conservant les gants - se laver soigneusement mains et avant-bras après ces opérations - en cas de blessure accidentelle lors du dépeçage, de l'éviscération ou de la préparation culinaire, nettoyage immédiat de la plaie - cuire à cœur la viande de gibier <p><i>Prévention « alimentaire » :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - bien cuire les produits alimentaires préparés à partir de gibiers - ne pas consommer d'eau non potable (eau de source) en zone d'endémie de tularémie <p><i>Prévention du personnel de laboratoire :</i></p> <p>Il est nécessaire d'informer le laboratoire en cas de suspicion de tularémie chez un patient.</p>

6.3. L'encéphalite à tiques

Le tableau 32 résume les principales caractéristiques de l'encéphalite à tiques.

6.3.1. Agents étiologiques et vecteurs

L'encéphalite à tiques est l'arbovirose la plus fréquente en Europe. Elle est due au *Tick-Borne Encephalitis Virus* (TBEV), appartenant au genre des flavivirus. Plusieurs sous-types de TBEV existent : le sous-type européen est présent en Europe centrale et sa zone d'extension englobe les régions françaises de l'Est. Le sous-type extrême-oriental est présent dans la partie la plus orientale et septentrionale de l'Asie et le sous-type de l'Oural-Sibérie est présent en Sibérie. Le sous-type extrême-oriental se caractérise par des formes cliniques souvent plus sévères (521) (cf. figure 22).

À noter, l'encéphalite à tiques est aussi communément appelée dans certains pays comme la Suisse FSME (*Früh Sommer Meningo-Enzephalitis*) ou MEVE (méningo-encéphalite verno-estivale), ou encore la *milk fever*.

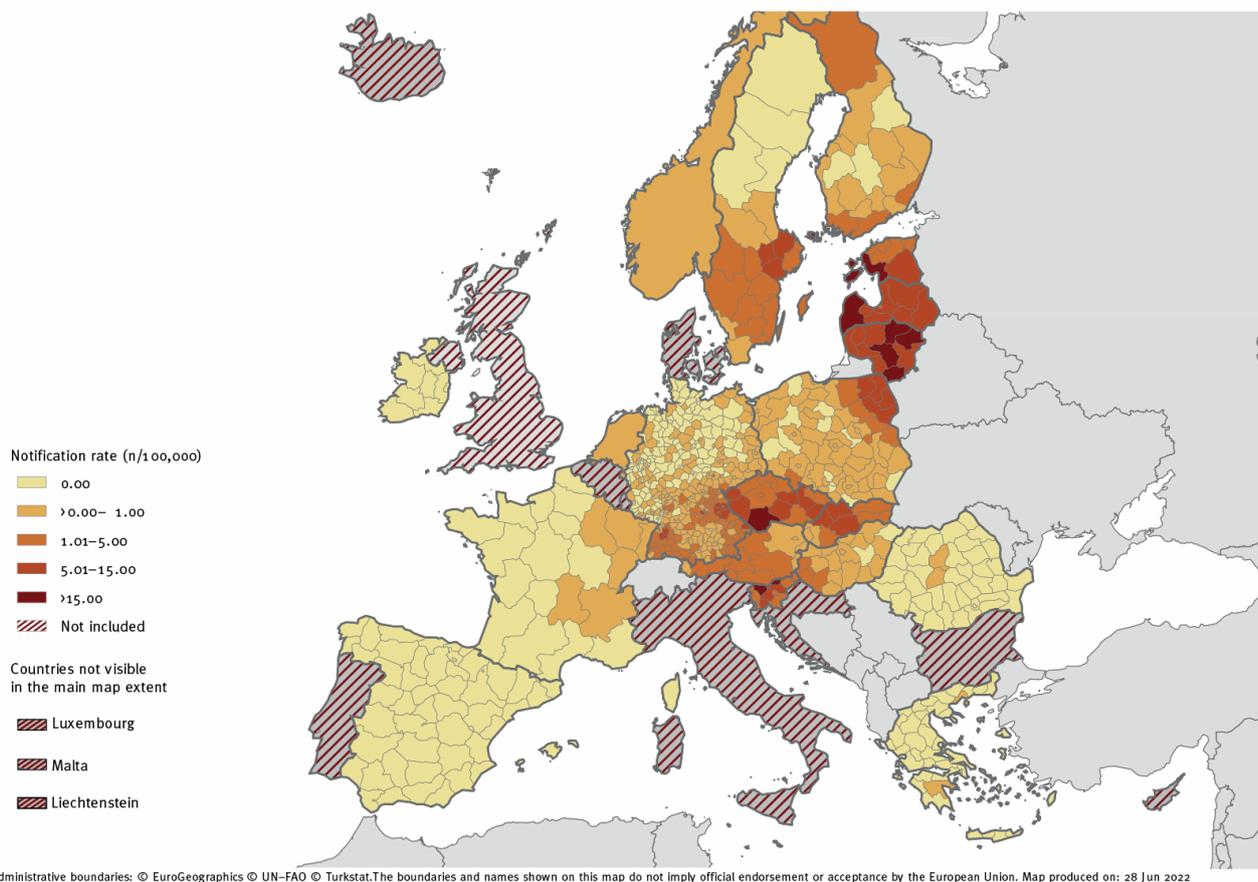


Figure 22. Répartition des cas confirmés d'encéphalite à tiques pour 100 000 habitants par pays, Union européenne/Espace économique européen, 2012-2020 Eurosurveillance (522)

Source : Van Heuverswyn J, Hallmaier-Wacker LK, Beautrais J, Gomes Dias J, Haussig JM, Busch K, *et al.* Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. Figure 1 « Notification rates of autochthonous tick-borne encephalitis cases per 100,000 population, EU/EEA countries, 2012–2020 » p.6. Eurosurveillance. 2023;28(11). <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.11.2200543>

Le réservoir du virus est représenté par les petits rongeurs qui présentent une virémie. La contamination des tiques a lieu durant un repas sanguin sur ces rongeurs ou par l'intermédiaire du phénomène de cofeeding c'est-à-dire quand plusieurs tiques font leur repas à proximité l'une de l'autre sur le même hôte et peuvent mutuellement se contaminer (523).

Le mode de transmission à l'homme est soit vectoriel, soit alimentaire (524). La voie vectorielle est la plus fréquente. La tique qui transmet TBEV est *Ixodes ricinus* pour le sous-type européen et *Ixodes persulcatus* pour les sous-types orientaux. Ces tiques sont aussi connues pour transmettre la borréliose de Lyme. Contrairement à la borréliose, la transmission se fait dès le début du repas sanguin sur l'hôte. Le retrait même rapide de la tique ne permet pas par conséquent d'éviter le risque de transmission du TBEV.

Il a aussi été décrit des cas de transmission du virus TBE à la suite de greffes d'organes solides en Pologne (525).

6.3.2. Épidémiologie

Le virus TBE est présent en Europe et dans les régions septentrionales de l'Asie, principalement en Sibérie. Les populations qui sont les plus exposées au risque d'infection sont les sujets exposés au risque de piqûre de tique, soit du fait de leur lieu d'habitation, de leur profession, mais surtout de leur activité de loisir (activité de plein air, randonnée...) et de leurs habitudes de vie (cueillettes de champignons, de baies...). L'infection est fréquente en Europe dans les zones à forte densité du vecteur *Ixodes*, à savoir les régions tempérées humides ayant une large couverture forestière (cf. carte Eurosurveillance figure 22). L'infection est particulièrement présente en Europe centrale, dans les pays baltes et le sud de la Scandinavie (522). Dans ces pays, le taux de contamination des tiques est élevé ainsi que la séroprévalence qui peut atteindre plus de 30 % de la population dans les zones les plus exposées. Au cours des dernières années, on a pu constater une tendance à l'augmentation de l'incidence des infections liée au virus TBEV et à une extension des zones de circulation du virus, comme au Royaume-Uni, en Belgique et en France (522). Les pays frontaliers de nos régions de l'Est ont aussi une incidence élevée avec une tendance à l'augmentation, comme en Suisse.

En France, l'infection a été identifiée pour la première fois en 1968. Pendant plusieurs décennies, les cas étaient uniquement cantonnés dans les départements du Nord-Est (Alsace et Lorraine). Depuis plusieurs années, la Haute-Savoie est aussi régulièrement concernée par des cas humains.

Au cours des cinq dernières années, d'autres régions ont fait l'objet de déclaration de cas de TBE, comme la Haute-Loire, mais aussi le département de l'Ain qui a connu une épidémie ayant concerné une quarantaine de patients qui se sont contaminés par voie alimentaire à la suite de l'ingestion de fromage de chèvre frais non pasteurisé.

La séroprévalence reste assez faible en France : parmi des populations exposées, elle était globalement de 1,7 % dans l'Est de la France, avec une séroprévalence atteignant 3,2 % en Alsace en 2016 (526).

Parallèlement, le nombre de cas en France a augmenté depuis 2016 (527), amenant à proposer une déclaration obligatoire de la maladie à Santé publique France, qui est active depuis 2021. De mai 2021 à mai 2023, 71 cas ont été notifiés, dont 86 % de cas autochtones (cf. figures 23 et 24). Dix-sept cas avaient été très probablement contaminés dans un département où aucun cas humain n'avait été notifié précédemment (528).



Figure 23. Lieu probable de contamination des cas autochtones d'infection par le virus TBE déclarés en France de mai 2021 à mai 2023 (n = 61) (528)

Source : Santé publique France. Encéphalites à tiques (TBE) en France. Bilan des cas déclarés de mai 2021 à mai 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/encephalite-a-tiques/documents/bulletin-national/encephalites-a-tiques-tbe-en-france.-bilan-des-cas-declares-de-mai-2021-a-mai-2023>

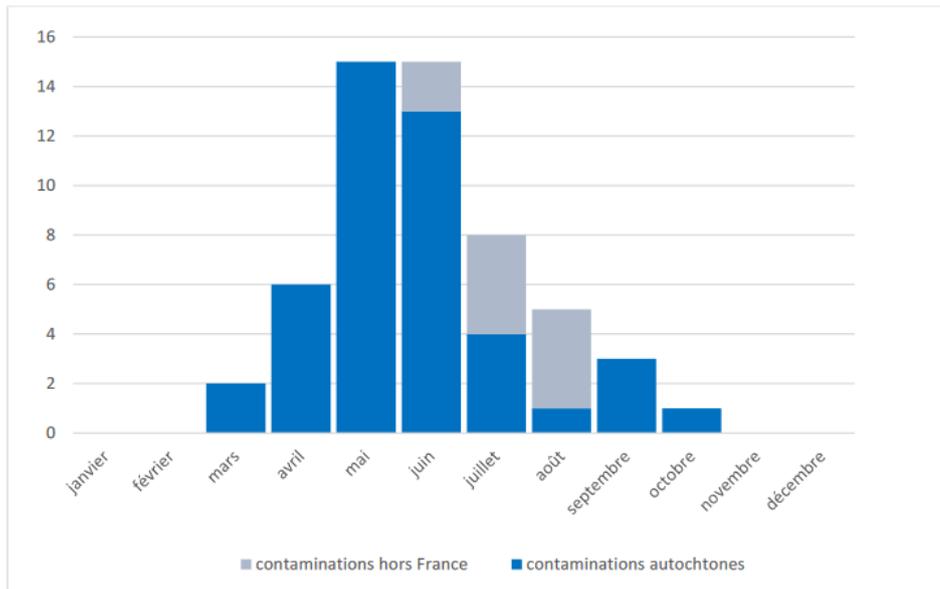


Figure 24. Distribution par mois de début des signes et origine géographique des cas d'infection à virus TBE déclarés en France de mai 2021 à mai 2023 (n = 70, 1 valeur manquante) (528)

Source : Santé publique France. Encéphalites à tiques (TBE) en France. Bilan des cas déclarés de mai 2021 à mai 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/encephalite-a-tiques/documents/bulletin-national/encephalites-a-tiques-tbe-en-france.-bilan-des-cas-declares-de-mai-2021-a-mai-2023>

6.3.3. Manifestations cliniques

Le virus TBE provoque des infections de gravité variable chez l'Humain. Beaucoup d'entre elles sont asymptomatiques, comme en témoigne la séroprévalence élevée dans certaines régions où le virus est fortement implanté. En présence de symptômes, il est bien établi que la maladie peut évoluer de façon biphasique avec une première phase constante, mais peu spécifique et une deuxième phase inconstante, caractérisée par des manifestations neuroméningées.

La première phase survient 1 à 6 semaines après la piqûre de tique ou après la consommation de fromage au lait cru (représentant moins de 10 % des cas) (529). Les patients présentent de la fièvre accompagnée de myalgies pouvant évoquer un syndrome grippal (530). Ces symptômes évoluent pendant quelques jours (5 jours en moyenne) (529). À ce stade, le diagnostic est très rarement évoqué du fait du caractère banal des symptômes évoquant une simple virose et qui n'incitent pas les médecins à engager un bilan étiologique approfondi. Il est probable que la fréquence de l'infection soit sous-évaluée si la première phase est isolée.

L'intervalle entre la première et la deuxième phase est assez variable selon les études, témoignant de la difficulté de relier la piqûre de tique contaminante à l'épisode infectieux, mais elle semble en moyenne de 2 semaines (529, 531). Chez des patients dont le diagnostic a été posé en phase précoce sur la base de la présence d'ARN de TBEV, l'évolution vers des signes neuroméningés a été constatée dans 83,9 % des cas (530). Elle se caractérise par une reprise constante de la fièvre, plus ou moins importante, quasi systématiquement associée à des céphalées. Des signes méningés sont présents avec une photophobie, des vomissements et une raideur de nuque dans plus de 80 % des cas (532). Dans 50 à 80 % des cas chez l'adulte, ces symptômes sont accompagnés de troubles neurologiques d'expression diverse (529, 532-535). Les troubles de la conscience sont possibles, mais rares. Il s'agit plutôt d'un état de somnolence. Les états comateux sont décrits dans moins de 2 % des cas. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont une ataxie cérébelleuse (plus de 80 % des cas d'encéphalites), un tremblement (près de la moitié des cas), des troubles de la parole. Les déficits moteurs focaux sont possibles mais rares, de même que les convulsions. En revanche, il existe régulièrement un syndrome confusionnel avec agitation et désorientation (15 % des cas) (531). Des tableaux de radiculites multiples isolées ou associées à la méningo-encéphalite (536), de myélite (paraparésie spastique ou flasque), d'atteinte des nerfs crâniens ou du tronc cérébral (10 % des cas), de syndrome parkinsonien ou d'encéphalite isolée sans réaction inflammatoire méningée, et enfin d'uvéite (537) ont également été rapportés (531, 538). L'atteinte médullaire est plus fréquente chez les sujets âgés et assombrit le pronostic (531).

6.3.4. Stratégie diagnostique

6.3.4.1. Analyse du liquide cébrospinal

La présence de signes méningés et de signes neurologiques est une indication formelle à une ponction lombaire qui montre un liquide clair avec une méningite lymphocytaire souvent paucicellulaire. Initialement, dans un faible pourcentage de cas, il peut exister une prédominance de polynucléaires tout en restant en faible quantité. De faibles réactions leucocytaires à 10 GB/mm³ sont possibles. Les autres paramètres biologiques dans le LCS sont en faveur d'une infection virale avec une glycorachie normale, une protéinorachie peu élevée.

6.3.4.2. Autres examens complémentaires

L'imagerie cérébrale est peu informative. Le scanner cérébral injecté est normal dans la majorité des cas : des anomalies ne sont détectées que dans 10 à 25 % des cas (531, 539). L'IRM montre des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche, de la substance grise périacqueducale et des noyaux gris centraux, du cervelet ou du tronc cérébral en séquence T2 dans 15 à 33 % des cas (531, 538, 540). Des hypersignaux T2 peuvent également s'observer au niveau du plexus (en cas d'atteinte périphérique) (536). L'analyse évolutive de l'imagerie montre, à un an de l'encéphalite aiguë, l'apparition de signes d'atrophie corticale et sous-corticale (541).

L'EEG n'apporte pas d'arguments diagnostiques supplémentaires.

6.3.4.3. Diagnostic microbiologique

Le diagnostic est établi prioritairement par la sérologie avec recherche d'IgM et d'IgG anti-TBEV qui sont classiquement présentes à la phase neuroméningée. La présence isolée d'IgM a moins de valeur diagnostique en raison du risque de réactivité non spécifique. Du fait de la réactivité croisée existante entre les virus de la famille *flaviviridae* (virus de la dengue, *West Nile Virus*, virus Zika...), portant surtout sur les IgG, en cas de séjour du patient dans des zones de co-circulation de ces virus, une sérologie positive devra être confirmée par un test de séroneutralisation réalisé en laboratoire spécialisé.

Les techniques d'amplification génique (RT-PCR) réalisées dans le sang ou le LCS ont un intérêt limité à ce jour du fait de leur manque de sensibilité dans les formes neuroméningées. Elles pourraient représenter une alternative intéressante durant la phase initiale (peu spécifique) de l'infection qui correspond à la phase virémique durant laquelle les anticorps sont souvent encore absents (530).

6.3.5. Stratégie thérapeutique

6.3.5.1. Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif ayant démontré une efficacité avérée. Dans les grandes cohortes rétrospectives, l'utilisation des corticoïdes est parfois associée à des manifestations cliniques plus durables, et n'a pas d'impact sur la fréquence des séquelles neurologiques (532). En perspective des traitements futurs, parmi les antiviraux récents, des observations isolées avec le favipiravir semblent montrer une possible efficacité clinique (542). Des études cliniques sont nécessaires pour confirmer ces données.

6.3.5.2. Évolution et facteurs pronostiques

L'évolution est variable chez les patients ayant présenté une forme neurologique. Les symptômes peuvent être longs à disparaître. La récupération totale n'est pas toujours obtenue. Le pronostic dépend principalement de l'expression clinique initiale (531). En cas d'encéphalite sévère, le risque de séquelles est important. Les signes neurologiques sont souvent persistants en fin de prise en charge hospitalière (près de 80 % des cas) (531). À un an, selon les cohortes publiées, de 20 % à plus de 40 % des patients peuvent garder des symptômes : céphalées, sensations de vertiges, troubles mnésiques, troubles du sommeil, difficultés de concentration, état anxiodépressif, voire persistance d'un déficit moteur ou d'un syndrome cérébelleux. Les populations les plus exposées au risque de complications et à la sévérité des symptômes cliniques sont les sujets âgés et les hommes (543). Les enfants, représentant environ 5 % des cas (544), semblent avoir un meilleur pronostic par rapport aux adultes (532). L'intensité de la réaction inflammatoire initiale (fièvre > 40 °C, augmentation de la CRP

> 30 mg/L, nombre de cellules élevé dans le LCS (> 500/mm³), hyperprotéinorachie) a aussi été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic (531, 545). Certaines comorbidités ont aussi pu être associées à des formes sévères d'infection TBE, comme le diabète ou la préexistence d'une polyneuropathie (536). La mortalité globale est inférieure à 4 % et touche préférentiellement les sujets les plus fragiles comme les personnes âgées.

6.3.6. Prévention

Le traitement des infections liées au virus TBE est avant tout préventif. Le traitement préventif repose sur la lutte contre les tiques, le port de vêtements adaptés et les répulsifs. Contrairement à la borréliose de Lyme, le retrait précoce ne permet pas une prévention efficace.

La vaccination est un moyen efficace de prévention et a permis dans les pays à forte couverture de faire baisser significativement l'incidence de l'infection (546, 547). La vaccination reste à ce jour uniquement recommandée pour les personnes voyageant en Europe dans les pays à forte endémie (548). Néanmoins, compte tenu du nombre croissant de cas chaque année en France, en particulier dans les régions frontalières, cette vaccination pourrait être proposée aux personnes ayant une exposition à risque dans les départements concernés. Celle-ci nécessite plusieurs injections avec des rappels réguliers. La durée de l'immunité après chaque rappel dépend de l'âge, avec une baisse de l'immunité nécessitant des rappels rapprochés chez les sujets de plus de 50 ans (549). Les intervalles de réinjections varient selon les recommandations en vigueur dans les différents pays européens (550). Dans une population jeune, certains pays ont fait le choix de proposer un intervalle de 10 ans entre chaque injection de rappel vaccinal, basé sur des résultats de plusieurs études témoignant d'une immunité humorale satisfaisante à 10 ans après la primovaccination (551-554).

Encéphalite à tiques

Trois vaccins inactivés, préparés à partir de deux souches différentes (Ticovac® adulte et Ticovac® enfant, et Encepur®,) sont disponibles en France :

- [Ticovac® enfant](#) : chez les enfants de 1 à 15 ans révolus
- [Ticovac® adulte](#) : à partir de 16 ans
- [Encepur®](#) : à partir de 12 ans

Schéma vaccinal

- Ticovac® enfant et Ticovac® adulte :
 - 3 doses à J0, entre M1 et M3 après la 1^{re} dose, puis entre M5 et M12 après la 2^e dose.
 - 1^{er} rappel : 3 ans après la 3^{ème} dose de primo-vaccination puis tous les 5 ans pour les personnes âgées de 1 à 15 ans (Ticovac® enfant), de 16 à 59 ans (Ticovac® adulte) ou tous les 3 ans pour celles âgées de 60 ans et plus (Ticovac® adulte).
- Encepur® :
 - 3 doses à J0, entre J14 et M3, puis entre M9 et M12 après la 2^e dose.
 - 1^{er} rappel : 3 ans après la 3^{ème} dose de primo-vaccination puis si nécessité de doses de rappel : tous les 5 ans pour les sujets âgés de 12 à 49 ans ou tous les 3 ans pour ceux âgés de 50 ans et plus.

Figure 25. Vaccins disponibles en France accompagnés de leur schéma vaccinal concernant l'encéphalite à tiques (548)

Source : Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires aux voyageurs. P.23. Paris: HCSP; 2023.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>

6.3.7. Conclusion

Au total, le diagnostic d'infection au virus TBE doit être évoqué prioritairement en cas de signes neuroméningés dans un contexte de fièvre aiguë et d'exposition aux tiques pendant la période d'activité du vecteur (classiquement d'avril à novembre). Les signes d'irritation méningée sont francs et s'installent rapidement. L'orientation diagnostique est obtenue rapidement devant deux renseignements anamnestiques : la notion d'une piqûre de tique dans les 2 semaines précédentes et la notion d'évolution biphasique que l'on retrouve dans environ la moitié des cas. Ces deux éléments doivent faire rechercher le diagnostic même dans une région faiblement endémique. Dans les régions plus fortement endémiques, il convient de rechercher systématiquement durant la période d'activité des tiques l'infection au virus TBE devant toute méningite présumée virale ou devant toute méningo-encéphalite, surtout si la recherche du virus HSV s'avère négative.

Tableau 33. Principales caractéristiques de l'encéphalite à tiques

Virologie	<p><i>Tick-Borne Encephalitis Virus</i> (TBEV) appartenant au genre <i>Flavivirus</i>, famille <i>Flaviviridae</i></p> <p>Trois sous-groupes antigéniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - européen ou occidental (TBEV-EU) - extrême-oriental (TBEV-FE) - sibérien (TBEV-SIB)
Épidémiologie	<p>Présente sur la partie septentrionale des continents euro-asiatiques</p> <p>Limite occidentale de la zone d'endémie dans la partie est de la France</p> <p>Réservoir principal : petits rongeurs</p> <p>Modalités de transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> - transmission vectorielle : <i>I. ricinus</i> (TBEV-EU) et <i>I. persulcatus</i> (TBEV-FE) - ingestion d'aliments contaminés, en particulier fromages au lait cru
Clinique	<p>Incubation : 1 à 6 semaines</p> <p>Évolution biphasique avec un intervalle approximatif de 2 semaines entre les deux phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - première phase : syndrome pseudo-grippal durant quelques jours - deuxième phase : méningite ou méningo-encéphalite lymphocytaire avec risque de séquelles à un an de 20 à 40 %. Ces séquelles sont variables selon la forme clinique initiale mais concernent souvent des troubles de type cognitif avec fatigabilité et difficulté de concentration. <p>L'infection par le virus de l'encéphalite à tiques est souvent asymptomatique (dans environ deux tiers des cas) ou provoque une maladie bénigne, avec des symptômes pseudo-grippaux durant 5 jours en moyenne, qui disparaissent spontanément. Seulement un tiers des personnes vont présenter les 2 phases, avec après une période sans plaintes (d'environ une semaine jusqu'à 20 jours), une deuxième phase plus grave de la maladie, avec inflammation méningée ou encéphalique.</p>
Diagnostic	Sérologie :

	<ul style="list-style-type: none"> - critère fort = présence concomitante d'IgM et IgG - présence isolée d'IgM : risque de faux positifs avec possibles réactions croisées avec d'autres arboviroses
Traitement	<p>Aucun traitement curatif validé</p> <p>Prise en charge des séquelles de façon pluridisciplinaire (rééducation, etc.)</p>
Déclaration obligatoire	OUI (https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire)
Prévention	<p>Vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plusieurs vaccins disponibles en France adaptés à l'adulte et à l'enfant selon le vaccin avec des protocoles vaccinaux en trois doses en primo-vaccination et des rappels à 3 à 5 ans - recommandée chez les personnes se rendant en zone d'endémie <p>La vaccination reste à ce jour uniquement recommandée pour les personnes voyageant en Europe dans les pays à forte endémie (https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDoma?clefr=1379). Néanmoins, compte tenu du nombre croissant de cas chaque année en France, en particulier dans les régions frontalières, cette vaccination pourrait être proposée aux personnes ayant une exposition à risque dans les départements concernés.</p> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Encéphalite à tiques</p> <p>Trois vaccins inactivés, préparés à partir de deux souches différentes (Ticovac® adulte et Ticovac® enfant, et Encepur®,) sont disponibles en France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ticovac® enfant : chez les enfants de 1 à 15 ans révolus • Ticovac® adulte : à partir de 16 ans • Encepur® : à partir de 12 ans <p>Schéma vaccinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ticovac® enfant et Ticovac® adulte : <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 doses à J0, entre M1 et M3 après la 1^{re} dose, puis entre M5 et M12 après la 2^e dose. ○ 1^{er} rappel : 3 ans après la 3^{ème} dose de primo-vaccination puis tous les 5 ans pour les personnes âgées de 1 à 15 ans (Ticovac® enfant), de 16 à 59 ans (Ticovac® adulte) ou tous les 3 ans pour celles âgées de 60 ans et plus (Ticovac® adulte). • Encepur® : <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 doses à J0, entre J14 et M3, puis entre M9 et M12 après la 2^e dose. ○ 1^{er} rappel : 3 ans après la 3^{ème} dose de primo-vaccination puis si nécessité de doses de rappel : tous les 5 ans pour les sujets âgés de 12 à 49 ans ou tous les 3 ans pour ceux âgés de 50 ans et plus. </div>

6.4. Les fièvres récurrentes à tiques

Le tableau 34 résume les différences entre les borrélioses à fièvre récurrente et la borréliose de Lyme.

6.4.1. Agents étiologiques et vecteurs

Au sein du genre bactérien des *Borrelia*, on distingue plusieurs espèces. Certaines, comme vu dans les précédents chapitres, sont à l'origine de la borréliose de Lyme, et d'autres sont à l'origine d'un tableau clinique bien différent, appelé borréliose récurrente ou fièvre récurrente.

On distingue, au sein des borrélioses récurrentes, celles qui sont transmises par les poux de corps (*Pediculus corporis humanus*) et celles qui sont transmises par des tiques (tiques molles du genre *Ornithodoros* et tiques dures du genre *Ixodes* pour l'une d'entre elles). Les principales caractéristiques

épidémiologiques de ces infections découlent de ces deux modes de transmission (Tableaux T2 et T3). Dans ce chapitre, nous parlerons principalement de la transmission par les tiques.

6.4.2. Épidémiologie

Les borrélioses récurrentes à tiques forment un ensemble de maladies de présentation clinique similaire. Leur répartition géographique dépend de celle de la tique vectrice. Les tiques molles du genre *Ornithodoros* sont endémiques en Afrique, Amérique, Asie, au Moyen-Orient et dans la péninsule Ibérique. Elles sont résistantes à la chaleur et à la sécheresse. On les trouve dans des terriers ou dans les murs en terre des habitations en zone rurale. Néanmoins, une de ces borrélioses récurrentes fait exception : il s'agit de *Borrelia miyamotoi*. Cette dernière est transmise par des tiques dures du genre *Ixodes* répandues dans les zones tempérées d'Europe du Nord et d'Asie. En Europe, l'Espagne est une zone d'endémie de la fièvre récurrente à tiques à *Borrelia hispanica*, notamment en Andalousie dont le pic d'incidence se situe entre juin et novembre, dans les zones rurales. L'incidence varie d'une année sur l'autre (jusqu'à 8,69/100 000 personnes en 2015) (555). En Afrique, l'incidence est mal documentée du fait d'un manque de moyens diagnostiques. La fièvre récurrente à *B. crocidurae* est présente en Afrique de l'Ouest, au Maroc, au Kenya, en Libye et en Égypte. Au Sénégal, cette maladie représenterait 13 % des causes de fièvres dans les dispensaires, soit 11 à 25 cas/100 personnes-années. Au Maroc, 20,5 % des fièvres pourraient être en lien avec une borréliose récurrente à tiques (556). D'autres borrélioses récurrentes à tiques sont présentes en Afrique (*B. duttoni*, *B. microti*...). Il faut y penser en cas de fièvre chez le voyageur au retour d'Afrique, une fois le diagnostic de paludisme éliminé, surtout si le patient a séjourné en zone rurale. Aux États-Unis, les borrélioses récurrentes à tiques sont présentes principalement dans l'Ouest du pays (557).

Borrelia miyamotoi a une épidémiologie très différente des autres borrélioses récurrentes à tiques, puisqu'elle est transmise par une tique dure du genre *Ixodes*, retrouvée plus fréquemment dans les régions tempérées d'Europe et d'Asie. Les premiers cas ont été rapportés en 2011 en Russie et dans plusieurs pays d'Europe depuis. Il s'agit d'un pathogène émergent en Europe (558).

La borréliose récurrente à poux, due à *B. recurrentis*, est une maladie épidémique survenant principalement lorsque les conditions sanitaires sont défavorables et propices à l'infestation par les poux de corps (guerre, famine, promiscuité, surpeuplement, manque d'hygiène...), se retrouvant principalement dans des foyers endémiques limités à la corne de l'Afrique (Éthiopie, Somalie, Soudan, Érythrée) et chez des personnes en Europe vivant en grande précarité (517, 559)).

6.4.3. Manifestations cliniques

La clinique des fièvres récurrentes à tiques est aspécifique et d'apparition brutale. L'incubation dure 7 jours en moyenne (3-20 jours) puis la maladie se déclare par l'apparition d'une fièvre élevée (> 40 °C), accompagnée de signes aspécifiques avec au premier plan des céphalées intenses, des arthromyalgies, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, une langue saburrable, un ictère conjonctival et une hépatosplénomégalie sensible. Les patients peuvent présenter des signes neurologiques tels qu'une agitation ou un ralentissement psychomoteur. Un rash maculopapuleux et des pétéchies sont aussi fréquents. La fièvre décroît en 3 jours en moyenne (1 à 14 jours) et est souvent accompagnée d'une hypotension et de sueurs intenses. La phase apyrétique qui suit dure 5 à 14 jours alors que les autres signes cliniques persistent habituellement. En l'absence de traitement, plusieurs récurrences surviennent (1 à 8 en général), avec une diminution de l'intensité des manifes-

tations cliniques et de la fièvre à chaque récurrence. La présentation clinique de la borréliose récurrente à *Borrelia miyamotoi* est un peu différente des autres borrélioses récurrentes avec une fréquence supérieure de thrombopénie, et de présentations neurologiques avec des signes méningés (558).

Les principales complications sont hémorragiques (épistaxis, hémorragies internes), hépatiques (ictère, cytolysse et cholestase), neurologiques (méningite lymphocytaire aiguë, méningo-encéphalite, myélite, paralysie des nerfs crâniens avec des paralysies faciales fréquentes chez l'enfant), psychiatriques (agitation, prostration, hallucinations), pulmonaires (toux, pneumopathie, œdème pulmonaire), cardiovasculaires (anomalies ECG avec allongement du QT ou extrasystoles ventriculaires, collapsus lors de la chute thermique, myocardite) et oculaires (uvéïte, iridocyclite, hémorragies rétiniennes, névrite optique rétrobulbaire).

Le taux de mortalité varie de 2 à 5 %. Il est plus élevé chez les enfants et les femmes enceintes. Les complications obstétricales sont fréquentes (risque élevé de fausses couches et d'accouchements prématurés, complications maternelles, infection congénitale avec pronostic réservé pour le nouveau-né). Il dépend de l'espèce de *Borrelia* incriminée avec des tableaux généralement plus sévères dans la borréliose récurrente à poux (*B. recurrentis*).

Particularité des infections à *B. miyamotoi* : Le temps d'incubation moyen est de 14 jours. Les signes cliniques sont majoritairement aspécifiques comme dans les autres borrélioses à fièvre récurrente. Des érythèmes migrants ont été décrits (21/504 patients, soit 4 %), sans pouvoir exclure le rôle éventuel d'une co-infection avec *Borrelia burgdorferi* s.l (560). Des rashes cutanés aspécifiques sont aussi fréquemment décrits (560). Chez les immunodéprimés, les signes neurologiques sembleraient plus importants avec une clinique plus fréquente de méningo-encéphalite aiguë (céphalées, raideur nucale, photophobie, confusion, trouble de l'équilibre, ralentissement psychomoteur) (561). Le principal facteur de risque identifié à ce jour pour les formes sévères d'infection à *B. miyamotoi* est le traitement de fond par anti-CD20 (comme le rituximab par exemple) (20, 562-565).

6.4.4. Stratégie diagnostique

Durant les accès fébriles des fièvres récurrentes à *Borrelia* sp, il existe une bactériémie importante, mais la bactérie ne pousse pas sur des hémocultures standards. Afin de la mettre en évidence, plusieurs méthodes de détection sont possibles, dont la plus ancienne est la microscopie optique sur frottis sanguin après coloration de Giemsa. Néanmoins, cette méthode expose à un risque de faux négatif en cas de faible concentration bactérienne (566). La technique de référence, la plus sensible et la plus facile à effectuer aujourd'hui, est la PCR quantitative spécifique détectant *Borrelia* sp sur le sang (566, 567). La culture requiert une expertise particulière car elle se fait sur milieu spécial (BSK-H) dans des laboratoires qui maîtrisent cette technique. La sérologie a peu d'intérêt dans le diagnostic des borrélioses récurrentes car elle manque de standardisation entre laboratoires et se positive à un stade tardif, à distance des accès fébriles (566).

6.4.5. Stratégie thérapeutique

Le traitement des fièvres récurrentes à tiques repose sur une antibiothérapie :

- pour les fièvres récurrentes à tiques : le traitement de première intention est la doxycycline 200 mg/j *per os* en deux prises pendant 10 jours. En présence d'une atteinte méningée ou encéphalitique, la ceftriaxone 2 g/j en IV pendant 14 jours est privilégiée ;

- pour les infections à *B. miyamotoi* : le traitement repose sur les recommandations du traitement contre la borréliose de Lyme avec la doxycycline 200 mg/j pendant 14 jours, sauf pour les formes avec atteintes neurologiques où la ceftriaxone 2 g/j en IV pendant 14 jours semble privilégiée (560) ;
- NB : pour les fièvres récurrentes à poux : doxycycline 200 mg/j *per os* en dose unique.

Le principal effet secondaire grave à surveiller est la réaction de Jarish-Herxheimer. Cette réaction, provoquée par la lyse simultanée d'un grand nombre de spirochètes, survient dans les 2 à 4 h qui suivent le début du traitement. Elle est très fréquente dans les fièvres récurrentes à poux et plus variable dans les fièvres récurrentes à tiques où elle est corrélée à la gravité initiale de l'infection. La réaction de Jarish-Herxheimer se manifeste par une exacerbation des signes cliniques, avec des frissons, une fièvre, une tachycardie et une hypotension. Il est donc recommandé de surveiller les patients en milieu hospitalier dans les heures qui suivent la première administration d'antibiotiques. Le traitement de cette réaction est symptomatique.

L'évolution clinique des fièvres récurrentes à tiques est rapidement favorable dans la majorité des cas, dont pour *B. miyamotoi*. Des guérisons spontanées d'infections à *B. miyamotoi* sont décrites dans 3 % des cas dans la méta-analyse de Hoornstra *et al.* (560).

6.4.6. Prévention

La prévention des fièvres récurrentes à tiques repose sur la prévention des piqûres de tiques molles, c'est-à-dire sur une amélioration des habitats en zone rurale lorsqu'ils sont infestés par les tiques molles. La prévention contre les piqûres de tiques dures (*B. miyamotoi*) repose sur les mesures décrites dans le chapitre précédent de ces recommandations : port de vêtements longs, clairs, chaussettes recouvrant le pantalon, utilisation de répulsifs cutanés ou sur les vêtements. Dans certaines zones géographiques particulièrement infestées, une prophylaxie post-exposition par doxycycline peut être proposée en dose unique (200 mg) dans les 72 h après exposition (568).

Les fièvres récurrentes à *B. recurrentis* sont transmises par les poux de corps, dans des conditions d'hygiène très dégradées, dans des environnements surpeuplés et de grande précarité. La lutte repose sur le lavage des vêtements et tous les tissus en contact (draps, serviettes de toilette) à 60 °C chez le patient et son entourage proche.

6.4.7. Conclusion

On distingue les fièvres récurrentes dues à *B. recurrentis* transmises par les poux de corps et les fièvres récurrentes à tiques (tiques molles pour la majorité d'entre elles et tiques dures pour *B. miyamotoi*). Il faut savoir évoquer les borrélioses récurrentes à poux dans des contextes de grande précarité (immigrés en provenance d'Afrique, sans-abris). Les fièvres récurrentes à tiques molles peuvent se rencontrer chez des voyageurs au retour d'Afrique ou d'Espagne devant des épisodes fébriles récurrents sans étiologie identifiée. La fièvre récurrente à tique dure due à *B. miyamotoi* est encore rare, mais doit être évoquée devant un tel tableau chez un patient ayant été exposé à des piqûres de tique en zone tempérée d'Europe ou d'Asie. Les signes cliniques sont aspécifiques en dehors de la fièvre et peuvent être graves, en particulier chez les femmes enceintes ou les enfants, avec un taux de mortalité allant de 2 à 5 %. Le traitement repose sur les cyclines, ou la ceftriaxone en cas d'atteinte neurologique.

Tableau 34. Répartition géographique des principales espèces de *Borrelia*, responsables de borrélioses récurrentes

Pathogène	Vecteur	Répartition géographique
<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus corporis</i> (pou de corps)	* Endémie : Corne de l'Afrique * Épidémies : Pérou, Chine, possible en Europe si conditions sanitaires défavorables (foyer de migrants par ex.)
<i>B. crocidurae</i>	<i>Ornithodoros sonrai</i> (tique molle)	Afrique de l'Ouest Turquie, Libye, Maroc, Kenya, Égypte
<i>B. hispanica</i>	<i>Ornithodoros maroccanus, occidentalis, erraticus, kai-rouanensis</i> (tique molle)	Algérie, Maroc, Espagne, Tunisie, Portugal
<i>B. hermsii</i>	<i>Ornithodoros hermsi</i> (tique molle)	États-Unis, Canada
<i>B. duttoni</i>	<i>Ornithodoros moubata</i> (tique molle)	Afrique du Sud, centrale et de l'Est, Madagascar
<i>B. miyamotoi</i>	<i>Ixodes</i> , notamment <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. scapularis</i> (tique dure)	Hémisphère Nord : Asie (Japon, Chine, Mongolie, Corée), Russie, Europe, États-Unis, Canada

Tableau 35. Différences entre les borrélioses à fièvre récurrente et la borréliose de Lyme

	Borréliose à fièvre récurrente	Borréliose de Lyme
Vecteur	Tiques molles <i>Ornithodoros</i> Exception : tique dure <i>Ixodes</i> pour <i>B. miyamotoi</i> Poux <i>Pediculus humanus</i>	Tique dure <i>Ixodes</i>
Géographie	Afrique, Asie, Amérique, Europe	Europe, États-Unis
Incubation	3 à 20 jours (moyenne de 7 jours)	3 à 45 jours (moyenne de 15-21 jours)
Évolution clinique	1 phase de 3 jours (1-14 jours), suivie d'une phase d'apyrexie avec persistance des autres signes cliniques, récurrence/7 jours en moyenne	3 phases : – localisée précoce (érythème migrant) – disséminée précoce (< 6 mois) – disséminée tardive (> 6 mois)
Clinique		

Fièvre	Élevée Pendant 3 jours (1-14 jours) Puis phase apyrétique Récurrence tous les 7 jours en moyenne	Fébricule ou absence de fièvre
Signes cutanés	Rash maculopapuleux Pétéchies	Érythème migrant Lymphocytome borrélien Acrodermatite chronique atrophiante
Signes articulaires	Polyarthralgies, polymyalgies	Arthrite de Lyme précoce ou tardive
Signes neurologiques	Céphalées intenses Désorientation Agitation Plus rarement : méningite lymphocytaire aiguë, méningo-encéphalite, myélite, hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens	Méningite Méningoradiculite, paralysie faciale Radiculite
Signes digestifs	Douleurs abdominales Nausées, vomissements Anorexie Langue saburrale Hépto-splénomégalie sensible	
Signes cardiaques	Troubles de la conduction, myocardite	Troubles de la conduction
Signes pulmonaires	Toux, œdème pulmonaire, pneumopathie	
Signes ophtalmologiques	Uvéite	Variables
Signes hémorragiques	Pétéchies, épistaxis Rarement : hémorragie interne	
Bactériémie	Marquée	Faible et fugace (7 premiers jours post-piqûre de tique)
Diagnostic direct		
Microscopie	Oui	Non
Culture	Oui	À visée de recherche
PCR	PCR dans le sang	PCR dans le liquide articulaire ou dans une biopsie cutanée
Diagnostic indirect	À visée de recherche Pas de trousse commerciale existante	Sérologie ELISA confirmée par <i>Western-Blot</i> en cas de positivité
Traitement	Doxycycline 200 mg/j (4 mg/kg/j chez l'enfant, sans dépasser 200 mg/j) en 2 prises, pendant 10 jours Si forme neurologique : ceftriaxone pendant 14 jours Si borréliose à poux : doxycycline 200 mg/j en 1 prise unique	Doxycycline 200 mg/j (4 mg/kg/j chez les enfants sans dépasser 200 mg/j) en 2 prises, ou ceftriaxone 2 g/j en 1 prise, ou amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises 14 à 28 jours selon la forme clinique

Déclaration obligatoire	NON	NON
Prévention	<p>Fièvres récurrentes à tiques :</p> <p>Prévention contre les piqûres de tique</p> <p>Dans les zones géographiques particulièrement infestées : prophylaxie post-exposition par doxycycline en dose unique (200 mg) dans les 72 h après exposition</p> <p>NB : fièvres récurrentes à poux : lavage des vêtements et tous les tissus en contact (draps, serviettes de toilette) à 60 °C chez le patient et son entourage proche</p>	<p>Prévention contre les piqûres de tique</p> <p>Pas d'autre prévention spécifique</p>

6.5. L'anaplasmose granulocytaire humaine

Le tableau 35 résume les principales caractéristiques de l'anaplasmose granulocytaire humaine.

6.5.1. Agents étiologiques et vecteurs

La famille des *Anaplasmataceae* contient plusieurs bactéries pouvant être transmises par les tiques. Ce sont des bactéries intracellulaires qui se différencient entre elles selon les cellules dans lesquelles elles sont capables de vivre. Les mieux connues appartiennent aux genres *Ehrlichia* et *Anaplasma*. *Anaplasma phagocytophilum* est la cause de l'anaplasmose granulocytaire humaine (569). Elle se développe dans des vacuoles à l'intérieur des cellules polynucléaires. Ces bactéries peuvent se reproduire dans les inclusions membranaires cellulaires où leur survie est facilitée par leur capacité à empêcher la fusion avec les lysosomes. *Ehrlichia chaffeensis* est l'agent de l'ehrlichiose humaine et se développe dans les cellules mononuclées circulantes. Elle est principalement décrite sur le continent nord-américain.

6.5.2. Épidémiologie

6.5.2.1. Répartition géographique

L'incidence est encore mal connue en raison d'un probable sous-diagnostic de cette infection, en particulier en Europe (570). Aux États-Unis, elle est évaluée à 63 cas/million d'habitants, pour un nombre total d'infections d'environ 6 000/an (571). En Europe, nous ne disposons que de données ponctuelles sur des séries de cas ou des observations isolées, mais l'infection a été décrite dans la plupart des pays européens, de la Scandinavie jusqu'au pourtour méditerranéen. Des taux de séroprévalence élevés ont été relevés aux États-Unis et dans certains pays d'Europe, allant jusqu'à 36 % dans une population de travailleurs forestiers en Pologne (570). Les facteurs de risque identifiés concernent les travailleurs forestiers comme pour toutes les maladies vectorielles à tiques, mais aussi les vétérinaires, les chasseurs, les éleveurs, suggérant qu'un contact animal régulier pourrait être un facteur de risque de contamination (570). L'infection a cependant bien été identifiée en France et plus particulièrement en Alsace (572).

Des co-infections avec *Borrelia* ont été décrites aux États-Unis. En Europe, peu de données sont disponibles. On peut toutefois noter que sur la série française comprenant 19 patients atteints d'anaplasmose, aucun cas de co-infection n'a été constaté (572).

6.5.2.2. Transmission

Le mode de transmission principal se fait par piqûre de tique. Les tiques incriminées sont les mêmes que celles qui transmettent *Borrelia*, l'agent de la borréliose de Lyme, à savoir *Ixodes ricinus* en Europe et *I. scapularis* ou *I. pacificus* aux États-Unis. Le taux d'infestation des tiques est compris selon leur stade et le sexe entre 1 et 9 % (573). Des cas isolés de transmission à la suite de transfusions sanguines (érythrocytes, leucocytes ou plaquettes) ont été décrits, ainsi que des transmissions périnatales (574).

Le réservoir animal de la bactérie est constitué par certains rongeurs et les cervidés, mais la bactérie a pu être identifiée chez de nombreux mammifères (569).

6.5.3. Manifestations cliniques

Sur le plan clinique, il s'agit d'une infection aiguë de gravité très variable. Les signes cliniques débutent après une incubation de 7 à 21 jours. La fièvre est présente dans la majorité des cas, associée à un tableau pseudo-grippal avec céphalées, myalgies, arthralgies. Des cas de fièvre persistante au-delà de deux à trois semaines ont été rapportés (575). Plus rarement, d'autres symptômes ont été décrits : des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), une éruption cutanée maculopapuleuse, voire des symptômes plus sévères avec syndrome confusionnel et pneumopathie (576).

Ce sont les signes biologiques qui peuvent plus spécifiquement orienter vers le diagnostic puisqu'ils existent de façon quasi systématique : des cytopénies (leucopénie, thrombopénie) parfois associées à une augmentation du taux de lymphocytes qui peuvent prendre un aspect de lymphocytes hyperactifs et une cytolyse hépatique le plus souvent modérée (moins de 10 fois la normale) (575).

Des formes sévères ont été décrites chez des patients fragiles et immunodéprimés. Des complications cardiaques, des détresses respiratoires, des troubles de la conscience et des insuffisances rénales ont été rapportés. Il est possible que l'infection provoque une altération des mécanismes de défense immunitaire, puisque parmi les complications ont été décrites des infections secondaires avec des agents à caractère opportuniste, comme des infections fongiques ou des œsophagites herpétiques. Des syndromes d'activation macrophagique peuvent aussi être provoqués par l'anaplasmose ainsi que des tableaux de coagulation intravasculaire disséminée avec syndrome hémorragique.

Le pronostic reste globalement favorable surtout chez les patients sans comorbidité. Les enfants présentent plutôt des infections peu symptomatiques (577). Quelques décès ont cependant été rapportés aux États-Unis. La guérison spontanée se fait en 10 jours environ, ou plus rapidement en cas de traitement.

6.5.4. Stratégie diagnostique

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de la bactérie dans le sang. La technique historique est la lecture du frottis sanguin qui permet de visualiser des agrégats bactériens appelés « morula » en position intraleucocytaire (cf. photo ci-dessous). Cette technique est cependant longue et difficile car il faut un biologiste expérimenté pour en faire l'analyse. Actuellement, ce sont les techniques d'amplification génique qui représentent la technique de référence pour le diagnostic d'anaplasmose, permettant de mettre en évidence de l'ADN bactérien durant la phase aiguë de l'infection. La sérologie est moins performante avec des risques de résultats faussement négatifs ou des sérologies anciennes témoignant d'une infection passée sans signe d'activité (572). La séroconversion est souvent tardive et n'a pas d'intérêt comme méthode diagnostique.



Photo de *Morulae*. Source : photo de D. de Briel, CH Colmar

6.5.5. Stratégie thérapeutique

Le traitement de référence est la doxycycline 200 mg/jour pendant une durée de 7 jours, qui permet d'obtenir une réponse rapide avec disparition de la fièvre et de l'ensemble des symptômes. Chez le petit enfant, la rifampicine a aussi une activité clinique intéressante, mais la plupart des recommandations proposent de maintenir la doxycycline en première intention, y compris chez la femme enceinte (575).

Tableau 36. Principales caractéristiques de l'anaplasmose granulocytaire humaine

Bactériologie	<p><i>Anaplasma phagocytophilum</i></p> <p>Bactérie intracellulaire de la famille des <i>Anaplasmataceae</i></p> <p>Apparentée à <i>Ehrlichia chaffeensis</i> agent de l'ehrlichiose humaine en Amérique du Nord</p>
Épidémiologie	<p>Décrite aux États-Unis et en Europe, dans les régions où les vecteurs (<i>I. ricinus</i>, <i>I. scapularis</i>...) sont présents</p> <p>Réservoir principal : rongeurs et cervidés principalement, mais aussi trouvée chez d'autres mammifères</p> <p>Modalités de transmission :</p> <ul style="list-style-type: none"> - transmission vectorielle par les tiques - transmission post-transfusionnelle rare mais décrite
Clinique	<p>Incubation : 7 à 21 jours</p> <p>Début brutal, syndrome algo-fébrile avec possibles autres manifestations (digestives, pulmonaires, cutanées, neurologiques...)</p>
Diagnostic	<p>Direct :</p> <ul style="list-style-type: none"> - identification de <i>morulae</i> sur frottis sanguins : peu sensible - PCR : test diagnostique de première intention - sérologie : moins bonne valeur diagnostique <p>Signes biologiques indirectement accompagnateurs et fréquents : thrombopénie, cytolyse hépatique</p>
Traitement	<p>Doxycycline 200 mg/j (4 mg/kg/j sans dépasser 200 mg/j) en 2 prises, pendant 7 jours</p>

Déclaration obligatoire	NON
Prévention	Prévention contre les piqûres de tique Pas d'autre prévention spécifique

6.6. La babésiose

Le tableau 36 résume les principales caractéristiques de la babésiose.

6.6.1. Agents étiologiques et vecteurs

La babésiose, également appelée piroplasmose, est une infection zoonotique due à la multiplication intra-érythrocytaire d'un protozoaire parasite du genre *Babesia*, proche des parasites responsables du paludisme (*Plasmodium*). Différentes espèces sont décrites, essentiellement impliquées en médecine vétérinaire, bien que l'être humain puisse être également infecté comme hôte accidentel.

Les *Babesia* sont transmises à l'hôte au décours de la piqûre d'une tique *Ixodes ricinus* infectée. Des cas d'infection par transfusion sanguine ont également été rapportés (578).

En Europe, trois espèces sont responsables de babésioses humaines (579) : *B. divergens*, *B. microti* et *B. venatorum*. Concernant la France métropolitaine, seules deux espèces ont été rapportées comme responsables de babésioses autochtones humaines : *B. divergens*, ainsi qu'une espèce phylogénétiquement proche de *B. crassa* récemment rapportée chez un patient splénectomisé (580).

Les principaux réservoirs décrits pour *B. divergens* sont les bovins et des descriptions chez les cervidés ont aussi été rapportées (581). Pour *B. microti*, les petits rongeurs sont le principal réservoir.

6.6.2. Épidémiologie

La babésiose humaine demeure très rare en Europe : une revue récente de la littérature (10, 582) estime que 51 cas de babésiose humaine autochtone ont été rapportés entre 1957 et 2022. Parmi ces 51 cas autochtones rapportés, 14 concernaient des patients diagnostiqués en France pour lesquels une transmission autochtone était suspectée. En France, ces infections concernaient *B. divergens* (13/14 cas) et une espèce proche de *B. crassa* (1/14 cas). Il est à noter que la majorité des infections rapportées en France concernent des patients immunodéprimés (splénectomisés, hypospléniques, pris en charge pour cancers et hémopathies et/ou recevant des traitements immunosuppresseurs, infection par le VIH). Dans les CR MVT, aucun cas n'a été diagnostiqué entre mars 2022 et mars 2024. Au CR MVT Sud, aucun diagnostic de babésiose autochtone n'a été réalisé depuis 2018, où a été mise en place une technique de détection par PCR quantitative sur sang total systématiquement proposée aux patients consultant pour une suspicion de MVT.

6.6.3. Manifestations cliniques

Chez l'immunocompétent, les signes cliniques comprennent une fièvre parfois élevée, des frissons, des céphalées et arthromyalgies. Il peut également s'y associer une hépatosplénomégalie et un ictère clinique. En l'absence de traitement, il existe cependant un risque d'évolution vers des formes sévères, caractérisées par la survenue d'atteintes neurologiques, hépatiques, une anémie hémolytique mal tolérée, un ictère et une hémoglobinurie (583). Il n'y a pas de cas décrits de formes prolongées chez des patients présentant des symptômes persistants dans un contexte de piqûre de tique (584).

Chez les patients immunodéprimés, davantage de formes sévères sont reliées à *B. divergens*, notamment chez les patients splénectomisés (583). Des descriptions de cas de patients ayant évolué jusqu'au syndrome de défaillance multiviscérale ont été rapportées, sans que l'imputabilité de *Babesia* soit rigoureusement établie. La survenue de formes neurologiques sévères a été proposée comme conséquence de séquestration des hématies dans les capillaires cérébraux, sans toutefois que ceci ait pu être objectivé sur études autopsiques.

Il est à noter que les immunodéprimés, en particulier les patients atteints d'hémopathies malignes sévères (lymphome, greffés médullaires, etc.) ou des patients sous immunosuppresseurs, peuvent être atteints de babésiose persistante ou babésiose cyclique (583, 585). Cette forme clinique se manifeste par une fièvre cyclique associée à la mise en évidence de *Babesia* sur frottis sanguin, avec une parasitémie (pourcentage d'hématies parasitées) mesurable.

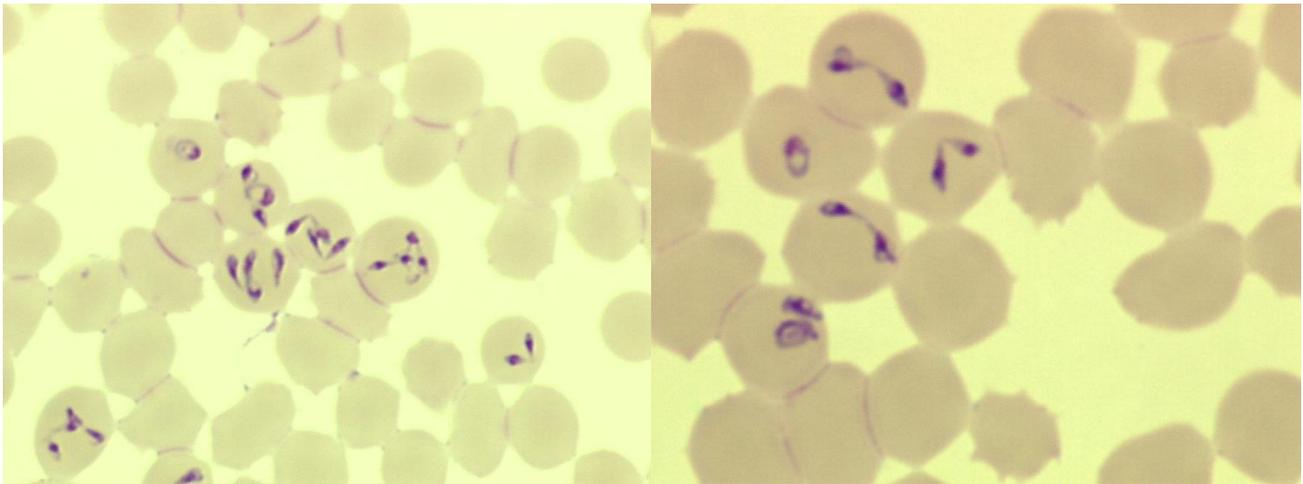
6.6.4. Stratégie diagnostique

Eu égard à la rareté de cette infection chez l'être humain, la stratégie diagnostique doit tenir compte des éléments de terrain chez lesquels elle survient plus fréquemment (asplénie fonctionnelle ou chirurgicale, immunodépression) (583).

Par ailleurs, les symptômes et signes n'étant pas spécifiques, il est pertinent de rechercher une exposition aux tiques, particulièrement à *Ixodes ricinus* (typiquement au sein d'environnements frais et humides, durant la saison d'activité de mars à novembre selon les régions).

Le diagnostic peut être évoqué devant un syndrome pseudo-grippal fébrile, potentiellement associé à une hépatosplénomégalie et un ictère. Les explorations biologiques peuvent retrouver une anémie hémolytique, une thrombopénie, une cytolyse hépatique avec hyperbilirubinémie, ainsi qu'une altération de la fonction rénale (583).

La confirmation diagnostique est apportée par la mise en évidence directe de la présence du parasite dans le sang (photos suivantes). **Les parasites peuvent ainsi être visualisés à l'examen microscopique d'un frottis sanguin ou par détection de *Babesia* par PCR dans le sang qui est l'examen de choix** (85, 583). L'examen microscopique du frottis sanguin permet également de calculer la parasitémie, mais compte tenu de la faible sensibilité de l'examen microscopique, la répétition de frottis sanguins peut être nécessaire avant mise en évidence de *Babesia*. Un gain de sensibilité est apporté par la détection du parasite par PCR sur sang, notamment dans les cas de parasitémies faibles. Cependant, l'utilisation d'amorces spécifiques d'espèces (*B. divergens*, *B. microti*) peut amener à méconnaître des cas d'infections par d'autres représentants du genre, comme récemment rapporté à Strasbourg. Ceci souligne l'intérêt de l'utilisation d'amorces couvrant tout le genre *Babesia* sp.



Photos de *Babesia* sp sur frottis sanguin (source : photo du CNR *Borrelia*)

Des tests sérologiques existent mais leur manque de sensibilité et de spécificité, ainsi que la grande hétérogénéité des tests commercialisés **ne permettent pas de les recommander à ce jour pour le diagnostic de babésiose en France** (données CNR *Borrelia* non publiées (586)). La sérologie peut mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre *Babesia*. Cependant, la seule séropositivité ne peut suffire à confirmer le diagnostic de babésiose. En effet, les anticorps peuvent persister plusieurs mois après exposition à *Babesia*, indépendamment du traitement. Il est inutile de contrôler la sérologie après traitement. Par ailleurs, des réactions croisées avec d'autres parasites proches (*Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*) peuvent résulter en faux positifs. Des réactions croisées ont également été rapportées à partir de sérum de patients atteints de rhumatismes inflammatoires. Les recommandations américaines (IDSA 2020) préconisent le diagnostic de babésiose par confirmation par microscopie ou PCR sur sang avant tout traitement (85).

6.6.5. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la babésiose demeure similaire dans les recommandations de l'IDSA de 2020 (85).

Il est proposé de traiter l'ensemble des patients symptomatiques lorsque le parasite a été détecté dans le sang par frottis ou PCR. Les patients ne présentant pas de preuves microbiologiques de l'imputabilité du protozoaire ne doivent pas, selon les auteurs, être traités, y compris si le patient a uniquement une sérologie positive. *A fortiori*, les patients asymptomatiques avec uniquement une sérologie positive ne doivent pas être traités.

Le traitement proposé est l'atovaquone (750 mg ou 20 mg/kg toutes les 12 heures) associé à l'azithromycine (500 à 1 000 mg ou 10 mg/kg) 1 jour, puis 250 mg/j (5 mg/kg) ou la clindamycine 600 mg (7 à 10 mg/kg) toutes les 8 heures par voie orale associée à la quinine 8 mg/kg (sans dépasser 650 mg) *per os* toutes les 8 heures pour 7-10 jours.

Les échanges transfusionnels sont discutés en cas d'hémolyse réfractaire et d'engagement du pronostic rénal, pulmonaire ou hépatique, et dans les cas de parasitémie supérieure à 10 % d'hématies parasitées.

Chez l'immunocompétent, les auteurs recommandent de suivre la parasitémie durant le traitement de la phase aiguë. En revanche, les auteurs ne le recommandent pas une fois les symptômes amendés.

Chez l'immunodéprimé en revanche, les auteurs recommandent le suivi de la parasitémie jusqu'à négativation de celle-ci, y compris après résolution des symptômes. En cas de parasitémie persistante (objectivée au frottis sanguin), une prolongation de traitement est recommandée. Les auteurs soulignent que le suivi par PCR sur sang doit être interprété au cas par cas, en l'absence de données évaluant cet outil dans le suivi thérapeutique.

Il n'existe à l'heure actuelle pas de vaccin pour la babésiose disponible. La prévention repose sur la protection contre les piqûres de tiques vectrices.

Tableau 37. Principales caractéristiques de la babésiose

Parasitologie	<p>Multiplication intra-érythrocytaire d'un protozoaire parasite du genre <i>Babesia</i>, proche des parasites responsables du paludisme (<i>Plasmodium</i>).</p> <p>En Europe, trois espèces sont principalement responsables de babésioses humaines : <i>B. divergens</i>, <i>B. microti</i> et <i>B. venatorum</i>.</p> <p>En France métropolitaine, seules deux espèces ont été rapportées comme responsables de babésioses autochtones humaines : <i>B. divergens</i>, ainsi qu'une espèce phylogénétiquement proche de <i>B. crassa</i> récemment rapportée chez un patient splénectomisé.</p>
Épidémiologie	<p>Répartition géographique : hémisphère Nord</p> <p>Réservoir principal : petits rongeurs (pour <i>B. microti</i>), bovins (pour <i>B. divergens</i>), tiques</p> <p>Modalités de transmission : transmission vectorielle par les tiques, rares cas décrits de transmission transfusionnelle</p>
Clinique	<p>Incubation : 1 à 6 semaines</p> <p>Début brutal, fièvre élevée avec syndrome pseudo-grippal et possibles autres manifestations parfois formes sévères (neurologiques, hépatiques, anémie hémolytique mal tolérée, ictère et hémoglobinurie)</p>
Diagnostic	<p>Direct :</p> <ul style="list-style-type: none"> - identification de <i>Babesia</i> sur frottis sanguins et parasitémie : peu sensible, à répéter - PCR : test diagnostique de première intention - sérologie : moins bonne valeur diagnostique, non recommandée (notamment croisement avec <i>Toxoplasma gondii</i> et <i>Plasmodium</i> sp) <p>Signes biologiques autres : anémie hémolytique, thrombopénie, cytolyse hépatique hyperbilirubinémie, altération de la fonction rénale</p>
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> – Atovaquone (750 mg ou 20 mg/kg toutes les 12 heures) associée à l'azithromycine (500 à 1 000 mg ou 10 mg/kg) 1 jour, puis 250 mg/j (5 mg/kg) – OU la clindamycine 600 mg (7 à 10 mg/kg) toutes les 8 heures par voie orale associée à la quinine 8 mg/kg (sans dépasser 650 mg) <i>per os</i> toutes les 8 heures – pendant 7 à 10 jours
Déclaration obligatoire	NON
Prévention	<p>Prévention contre les piqûres de tique</p> <p>Pas d'autre prévention spécifique</p>

6.7. *Neoehrlichia mikurensis*

Le tableau 37 résume les principales caractéristiques de *Neoehrlichia mikurensis*.

6.7.1. Agents étiologiques et vecteurs

Neoehrlichia mikurensis est une petite bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des *Anaplasmataceae*, qui comprend également le genre *Anaplasma*, dans l'ordre des *Rickettsiales*. Sa découverte initiale a été réalisée en 2004 chez le réservoir animal (le rat) et les tiques *Ixodes ovatus* au Japon (587). En 2010, elle a été identifiée pour la première fois comme agent pathogène chez l'être humain chez un patient suédois atteint de leucémie lymphoïde chronique (588).

La transmission de *Neoehrlichia mikurensis* se fait par les tiques, en particulier les tiques du complexe *Ixodes ricinus*, qui sont également vectrices de la borréliose de Lyme (589). En France, la prévalence de *Neoehrlichia mikurensis* détectée dans les tiques collectées entre 2013 et 2020 était de 5,42 %, avec des disparités spatiales observées, montrant un gradient Est-Ouest (590).

6.7.2. Épidémiologie

La détection de *Neoehrlichia mikurensis* par PCR a été mise en évidence chez plusieurs hôtes : rongeurs au premier plan, mais aussi chiens, hérissons, sangliers, ours, blaireaux, chamois et mouflons (cf. figure 26).

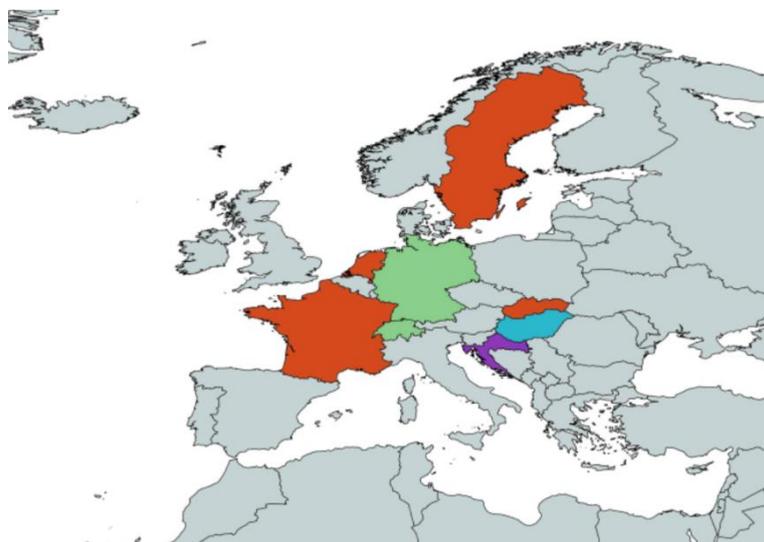


Figure 26. Mammifères européens dans lesquels *Neoehrlichia mikurensis* a été détectée par PCR. Rouge, rongeurs ; vert, rongeurs et chiens ; bleu, rongeurs et hérissons ; violet, rongeurs, chiens, sangliers, ours, blaireaux, chamois et mouflons

Source : Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Santibáñez S, Oteo JA. Candidatus *Neoehrlichia mikurensis* in Europe. Figure 1 : « Mammifères européens dans lesquels *Neoehrlichia mikurensis* a été détectée par PCR. Rouge, rongeurs ; vert, rongeurs et chiens ; bleu, rongeurs et hérissons ; violet, rongeurs, chiens, sangliers, ours, blaireaux, chamois et mouflons » p.32. *New microbes and new infections* 2018;22:30-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2017.12.011> (591)

© 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd, NMNI, 22,30–36 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Chez l'être humain, les cas de néoehrlichiose ont principalement été décrits en Chine, en Europe du Nord, en Europe centrale et plus récemment dans l'Est de la France.

6.7.3. Manifestations cliniques

Les symptômes de la néoehrlichiose ne sont pas spécifiques et ressemblent à un syndrome pseudo-grippal, survenant généralement pendant l'été. Ils comprennent une fièvre prolongée, des douleurs musculaires et articulaires. Ce tableau clinique est également observé chez les patients atteints d'anaplasmose (589).

En revanche, des complications thrombo-emboliques ont été rapportées chez 60 % des patients atteints de néoehrlichiose, avec une variété de manifestations allant de la thrombose superficielle à l'infarctus rénal en passant par l'embolie pulmonaire, selon une étude récente menée en Suède (592). Les manifestations thrombo-emboliques semblent assez évocatrices de néoehrlichiose.

Les personnes immunodéprimées, en particulier celles atteintes de néoplasies hématologiques ou traitées par anti-CD20, sont plus susceptibles de développer une infection à *N. mikurensis*, bien que la pathologie ait également été détectée chez des patients sans immunodépression apparente (589).

En France, quatre cas ont été décrits dans la région Grand-Est, dont deux patients présentaient une immunodépression et deux patients n'avaient pas d'immunodépression connue. Les caractéristiques cliniques et les comorbidités étaient en accord avec les séries déjà publiées dans la littérature (590).

6.7.4. Stratégie diagnostique

Le diagnostic des infections à *N. mikurensis* repose sur des techniques de biologie moléculaire, notamment la PCR. Le prélèvement sanguin total, réalisé le plus tôt possible après le début des symptômes, est le plus approprié. Cependant, en raison de la durée de la bactériémie, un prélèvement effectué à distance peut également être envisagé. Étant donné le diagnostic différentiel entre la néoehrlichiose et l'anaplasmose, ces deux micro-organismes devraient être recherchés sur le même prélèvement.

6.7.5. Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le traitement de la néoehrlichiose. La doxycycline (200 mg/jour en deux prises) est le médicament le plus couramment utilisé pour traiter cette infection, avec une durée de traitement habituelle de 3 semaines. Il est à noter que les recommandations américaines de 2006 pour le traitement de l'anaplasmose préconisaient un traitement de 10 jours par doxycycline (593).

Tableau 38. Principales caractéristiques de *Neoehrlichia mikurensis*

Bactériologie	<i>Neoehrlichia mikurensis</i> : petite bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des <i>Anaplasmataceae</i> , qui comprend également le genre <i>Anaplasma</i> , dans l'ordre des <i>Rickettsiales</i>
Épidémiologie	Répartition géographique : Europe et Asie Réservoir principal : petits rongeurs, chiens, hérissons, sangliers, ours, blaireaux, chamois et mouflons Modalités de transmission : transmission vectorielle par les tiques
Clinique	Incubation : quelques jours à quelques semaines Début brutal, fièvre élevée avec syndrome pseudo-grippal et complications thrombo-emboliques (thrombose superficielle à profonde et embolie pulmonaire)

	Terrain à risque : patients immunodéprimés atteints de néoplasies hématologiques ou traités par anti-CD20
Diagnostic paraclinique	Direct par PCR : seul test diagnostique disponible actuellement, volontiers en association avec la PCR <i>Anaplasma</i>
Traitement	Doxycycline 200 mg/jour en deux prises pendant 21 jours
Déclaration obligatoire	NON
Prévention	Prévention contre les piqûres de tique Pas d'autre prévention spécifique

6.8. La FHCC (la fièvre hémorragique de Crimée-Congo)

Le tableau 38 résume les principales caractéristiques de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

6.8.1. Agents étiologiques et vecteurs

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est due au virus (vFHCC) de classe 4, de l'ordre des *Bunyavirales*, de la famille des *Nairoviridae* et du genre *Orthonairovirus* (594). À l'instar de ce qui a été montré pour le virus Ebola, on estime qu'une surface infectée peut rester contaminante plusieurs jours et que tout fluide biologique issu d'un hôte vertébré infecté doit être considéré comme hautement infectieux pendant de nombreux jours.

En lien avec sa large distribution géographique, le vFHCC est l'arbovirus présentant la plus grande diversité sur le plan génétique, donnée majeure à prendre en compte en termes de diagnostic et de recherche (développement de vaccins ou de traitements antiviraux actifs sur l'ensemble des souches circulantes). Cette diversité a permis au virus de s'adapter à de nombreux hôtes. Les analyses phylogénétiques permettent de classer le vFHCC en 7 lignages (2 asiatiques, 2 européens et 3 africains), démontrant ainsi la relation entre lignage et origine géographique des souches (595).

Le virus de la FHCC est principalement transmis par la piqûre d'une tique dure *Hyalomma*. La circulation et le maintien du virus de la FHCC (vFHCC) dans la nature se font selon un cycle enzootique « tiques – animaux vertébrés – tiques ». Les tiques *Hyalomma*, une fois infectées, restent porteuses du virus toute leur vie (596), à l'inverse des animaux vertébrés qui ne sont virémiques que de manière transitoire (597).

Les autres modes de transmission sont :

- la transmission de l'animal à l'Homme par contact avec du sang ou des tissus d'animaux infectés, pendant ou immédiatement après l'abattage (598) ;
- la transmission interhumaine par contact direct avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques de sujets infectés, dans les 7 à 10 jours après le début des symptômes.

6.8.2. Épidémiologie

Les populations les plus à risque seront donc :

- celles exposées aux piqûres de tique *Hyalomma* : agriculteurs, forestiers, chasseurs, randonneurs, etc. ;

- celles exposées au sang d'animaux infectés et virémiques : le personnel d'abattoir, les éleveurs et les chasseurs (598, 599) ;
- celles travaillant au contact de patients atteints de FHCC par contact avec du sang ou des fluides corporels dans les 7 à 10 jours après le début des symptômes (596).

La maladie est aujourd'hui endémique en Afrique, en Asie, au Moyen-Orient et dans les Balkans. Des épidémies récurrentes sont rapportées en Turquie depuis 2002 (figure 27). Et depuis 2016, 2 cas humains/an sont rapportés en Espagne (transmission par *Hyalomma lusitanicum*) (figure 27). Une saisonnalité des cas de FHCC a été décrite en juin, juillet et août, période d'activité maximale des tiques *Hyalomma*.

En France, la présence de la tique *Hyalomma marginatum* est décrite sur le pourtour méditerranéen depuis plusieurs années, probablement rapportée par les oiseaux migrateurs. Aucun cas n'a encore été signalé (en dehors d'un cas d'importation n'ayant pas occasionné de transmission nosocomiale (600)), mais le taux de séropositivité s'avère être élevé en Corse, chez les bovins (13 %), les ovins et caprins (2 à 3 %). Si la maladie n'a pas été décrite en France, la présence du virus CCHF a été décrite en octobre 2023 chez des tiques *Hyalomma* collectées chez des bovins dans les Pyrénées-Orientales, en France (601). De même, aucun cas humain n'a été rapporté. Un récent rapport de l'ANSES a évalué le risque actuel d'installation de *Hyalomma* sur le territoire français comme faible mais possible (602).

Compte tenu de la large distribution de *Hyalomma*, des nombreuses espèces animales pouvant servir d'hôtes amplificateurs et des conditions climatiques favorables dans plusieurs pays européens en Méditerranée, il est à envisager que l'aire de répartition du virus vFHCC se développe dans les années à venir.

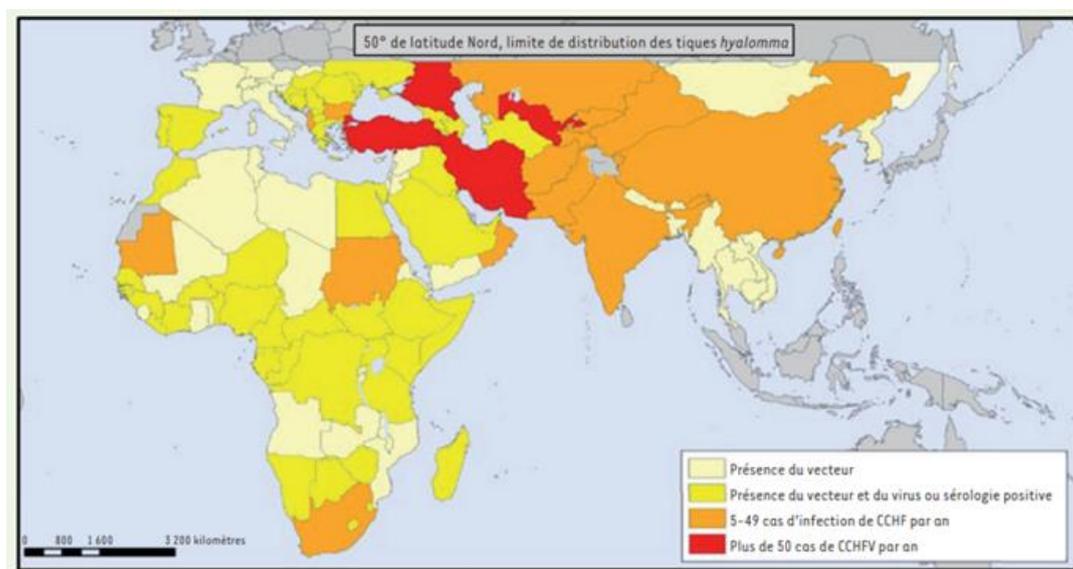


Figure 27. Répartition mondiale du virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHFV). Celui-ci est présent dans une grande partie de l'Afrique. Il est très implanté en Asie centrale, à l'exception des régions équatoriales d'Asie du Sud-Est. Le virus est absent d'Océanie et des Amériques.

Source : Reynard O, Ritter M, Martin B, Volchkov V. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ? Figure 2 « Répartition mondiale du virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHFV) » p.138. Médecine sciences: M/S 2020;37(2):135-40. <https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2020277> (603)

6.8.3. Manifestations cliniques

Chez l'être humain, les symptômes sont généralement bénins et non spécifiques. Bodur *et al.* ont estimé dans une étude menée en Turquie que 88 % des infections au vFHCC étaient subcliniques (356 patients présentaient des IgG anti-FHCC positifs sans avoir eu aucun symptôme en zone d'endémie active) (604). Néanmoins, environ 12 % des patients développent une fièvre hémorragique classiquement décrite en quatre phases évolutives (cf. figure 28).

Phase d'incubation : la période d'incubation dépend de la voie d'inoculation du virus. Elle est généralement de 2 à 7 jours après la piqûre de tique. La période d'incubation lors d'un contact avec des fluides biologiques ou des tissus infectés est de 5 à 7 jours (596, 598). Néanmoins, le temps d'incubation dans le cas d'épidémies d'infections nosocomiales a été observé à 3 jours⁴ (598, 605).

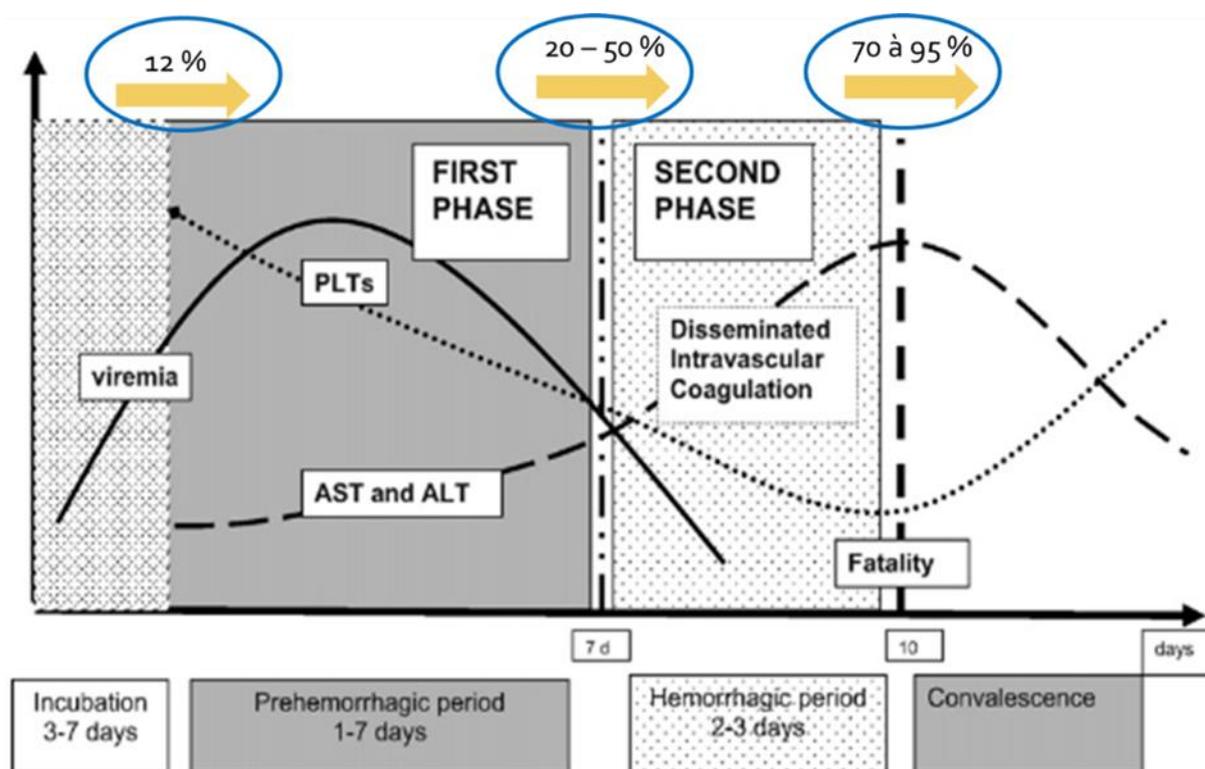


Figure 28. Les quatre phases de la FHCC (source : adapté d'Ergonul 2008 (606))

Source : Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Figure 1 « Clinical stages of CCHF as they relate to therapeutic interventions » p.126. Antiviral Res 2008;78(1):125-31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.11.002>

Phase pré-hémorragique : la clinique initiale est caractérisée par l'apparition brutale d'une fièvre associée à un syndrome pseudo-grippal (céphalées, polyarthromyalgies, lombalgies), des adénopathies, et à des douleurs abdominales accompagnées de vomissements et de diarrhées non glairo-sanglantes (607, 608). Ces manifestations peuvent s'accompagner d'hypotension artérielle, de bradycardie relative, de tachypnée, de conjonctivite, de pharyngite et d'éruptions cutanées de type rash du visage. Cette phase dure 4 à 5 jours et progresse vers des signes hémorragiques chez 20 à 50 % des patients (596, 609).

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever/facts/factsheet>

Phase hémorragique : la phase hémorragique débute généralement 3 jours après le début des symptômes non spécifiques (598). Elle est courte et d'évolution rapide, allant des pétéchies aux ecchymoses plus ou moins étendues de la peau et des muqueuses (607). Le syndrome hémorragique est principalement dû à la réplication rapide du virus et au dérèglement du système vasculaire et des organes lymphoïdes. Des hémorragies étendues, parfois incontrôlables (hémorragie cérébrale, anémie grave, choc hémorragique, défaillance d'organes multiples et coma) peuvent conduire au décès du patient. Le taux de létalité de la FHCC est lié à la sévérité du syndrome hémorragique et varie entre 5 et 30 % selon les études (596). Cependant, l'estimation du taux de létalité est difficile puisque les échantillons de patients sont souvent de petites tailles, le diagnostic des patients est parfois complexe, notamment pour ceux présentant des formes moins sévères, et la survie dépend de la qualité et de l'accessibilité du système de soins local.

Phase de convalescence : la durée d'évolution des symptômes jusqu'à leur résolution est de 20 jours en moyenne chez les survivants (596, 607, 610). Un syndrome post-infectieux a été décrit dans certaines études et une récupération totale avec retour à l'antérieur pourrait mettre jusqu'à un an (598, 611, 612). Néanmoins, ce syndrome post-infectieux n'a pas été décrit dans toutes les cohortes (608). Il n'a pas été décrit, à ce jour, de rechute à distance de l'infection aiguë.

6.8.4. Stratégie diagnostique

Cliniquement, une suspicion de FHCC est difficile et peut être évoquée devant une exposition à risque et une clinique compatible (fièvre élevée, signes digestifs +/- signes hémorragiques) avec une chronologie compatible. Toute suspicion clinique devra conduire au diagnostic microbiologique pour confirmer une infection par le vFHCC. Ce dernier étant un virus de classe 4, les différentes étapes du diagnostic doivent se faire dans des conditions de confinement adaptées.

Le diagnostic chez l'humain de la FHCC consiste en la détection de l'ARN viral pendant la phase virémique (détection directe), qui peut être complétée par la détection d'anticorps IgM spécifiques puis IgG dans le sérum, soit par méthode ELISA soit par immunofluorescence (IFA), pendant la phase hémorragique et convalescente (détection indirecte).

Les méthodes moléculaires d'amplification génique sont rapides, sensibles et spécifiques. La grande diversité génétique du vFHCC rend difficile la mise au point d'un test universel et peut poser des problèmes de faux négatifs (613). Bartolini *et al.* ont décrit de manière exhaustive les tests moléculaires publiés ainsi que les données de sensibilité et spécificité de chacun d'entre eux (614).

La mise en culture est également possible, durant la phase virémique, afin d'isoler le virus sur différentes lignées cellulaires sensibles à l'infection (Vero, VeroE6, BHK21, SW13, LLC-MK2) (598, 615, 616).

6.8.5. Stratégie thérapeutique

6.8.5.1. Traitement

Le traitement repose avant tout sur les mesures d'hygiène (dont l'isolement en urgence) et sur les soins de support (figure 29). La ribavirine peut être administrée dans les 48 premières heures après l'apparition des symptômes (617). Tout cas de FHCC nécessite de mettre en place sans délai des mesures de prévention de la transmission pour les sujets contacts.

Tout patient suspect doit être immédiatement isolé et faire l'objet d'une évaluation clinico-épidémiologique associant le clinicien responsable de sa prise en charge, un infectiologue référent REB (risque

épidémique et biologique) et le centre national de référence (CNR) des fièvres hémorragiques virales. Le SAMU-Centre 15 peut également être sollicité pour aider à la mise en relation des différents experts, puis amorcer la préparation à un éventuel transport du patient si classé « cas possible ».

Une fiche⁵ COREB a notamment été rédigée sur la conduite à tenir devant un patient présentant une suspicion de fièvre hémorragique virale en France (618).

Perspectives : la ribavirine a été testée, mais les modalités d'administration, la durée et les posologies sont à préciser dans de plus larges cohortes. D'autres traitements à base d'antiviraux (favipiravir), d'interféron-gamma ou de perfusions d'immunoglobulines ont également été testés, mais leur efficacité reste à démontrer.

Mesures d'hygiène	Soins de support	Thérapeutique
<ul style="list-style-type: none"> • Patient hospitalisé en chambre seule, <ul style="list-style-type: none"> • séparé du flux des autres patients • masque chirurgical si possible • désinfection des mains avec SHA • Isolement contact renforcé et air <ul style="list-style-type: none"> • port de gants non stériles, masques FFP2, tenues à usage unique, surblouses, charlottes, lunettes. • Lavage des mains par SHA à l'entrée de la chambre, à la sortie, avant et après les soins. • Formation du personnel soignant dédié (habillage, déshabillage, désinfection de la chambre, des surfaces, du matériel etc.). • Gestion des déchets, filière adaptée et dédiée avec incinération 	<p>Hospitalisation systématique</p> <p>Signes hémorragiques = surveillance en réanimation</p> <p>Transfusions de plaquettes, plasma ou globules rouges souvent nécessaires</p> <p>Réhydratation prudente (risque de 3^{ème} secteur)</p> <p>Antalgiques, antipyrétiques</p> <p>Contre-indication AINS et anticoagulants +++</p>	<p>RIBAVIRINE</p> <p>Dans les 48 premières heures après l'apparition des symptômes</p>
 Tout cas suspecté ou confirmé de FHCC doit être signalé à la cellule de crise COREB et à l'ARS. 		

Figure 29. Prise en charge de la FHCC

Source : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Analyse des risques pour la santé humaine et animale liés aux tiques du genre *Hyalomma* en France. Connaître, évaluer, protéger. « Figure 32. Prise en charge symptomatique d'un patient présentant une FHCC prouvée ou suspectée » p.128. Paris: Anses; 2023 (619)

6.8.5.2. Évolution et facteurs pronostiques, terrains particuliers

Des facteurs pronostiques ont été identifiés et sont importants à connaître afin d'optimiser la prise en charge des patients et de limiter le risque d'exposition des soignants. Les facteurs pronostiques cliniques sont le diagnostic précoce des formes graves, des signes hémorragiques et des signes neurologiques (confusion, somnolence) (612, 620-622). Les facteurs pronostiques paracliniques identifiés sont les marqueurs d'hémorragie (thrombopénie sévère, anomalies de la coagulation) (612, 622, 623),

⁵ <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb/20180803-reperer-prendre-en-charge-fhv-ebolardc-3aout2018final.pdf>

une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) (612, 622-624), une réponse immunitaire retardée (absence d'IgM anti-FHCC 7 jours après l'apparition des symptômes et absence d'IgG anti-FHCC 9 jours après) (612, 625) et une charge virale > 109 copies/mL (622, 626-628).

Concernant les terrains particuliers, plusieurs études ont été réalisées chez la femme enceinte et les enfants. Le FHCC semble plus grave chez les femmes enceintes, avec des conséquences majeures chez leur fœtus, demandant une vigilance particulière dans les zones d'endémie afin d'éviter notamment les infections nosocomiales (629). Chez les enfants, les manifestations cliniques sont similaires à celles chez l'adulte et souvent moins graves d'après les études menées pour la majorité en Turquie, avec un taux de mortalité entre 0 et 4,7 % selon les études (630-633).

6.8.6. Prévention

6.8.6.1. Se protéger contre les piqûres de tique

Cf. mesures décrites dans les parties précédentes.

6.8.6.2. Prévenir la transmission interhumaine et prévention de la transmission nosocomiale

Les cas contacts sont surveillés cliniquement pendant 14 jours (grade A) et une chimioprophylaxie par ribavirine doit leur être proposée dans les 48 premières heures suivant le contact (grade A). Une étude rapporte que le respect strict des mesures d'hygiène permettrait d'éviter efficacement les contaminations nosocomiales (sur 193 soignants, aucun cas de FHCC et séroprévalence de 0,53 %) (634). En revanche, dans des conditions plus précaires avec des mesures d'hygiène non renforcées, une méta-analyse a montré que le taux de contamination des soignants était de 89 % en l'absence de prise de ribavirine post-exposition et de 7 % en cas de prise de ribavirine, attestant de l'intérêt de la ribavirine en post-exposition (617). À noter également des données rassurantes quant à la contamination intrafamiliale dans l'étude de Gozel *et al.* où 116 contacts rapprochés à risque vivant au sein du même foyer qu'un cas index symptomatique n'avaient présenté aucun signe clinique de FHCC et n'avaient pas séroconverti (635).

La définition d'un cas contact est l'entourage et le personnel soignant ayant été au contact rapproché du cas index symptomatique sans mesures de prévention. Le contact est considéré rapproché lorsqu'une personne vivant dans le même foyer a passé > 15 minutes dans la même pièce et/ou a procuré des soins.

Les signes et symptômes à surveiller sont la fièvre > 38 °C d'apparition brutale, un syndrome pseudo-grippal, des signes digestifs et des signes hémorragiques survenant < 14 jours post-exposition. Au moindre signe clinique chez un cas contact, le patient sera hospitalisé en isolement et un signalement fait à la cellule de crise COREB et à l'ARS.

6.8.6.3. À venir : un vaccin ?

Il n'existe à ce jour aucun vaccin autorisé en France contre le vFHCC.

De nombreux candidats vaccins ont été décrits, mais l'évaluation de leur efficacité est compliquée par le manque de modèles animaux pertinents, même si les modèles rongeurs IFNAR-/- ou STAT-1-/- ont permis une avancée notable depuis quelques années.

Tableau 39. Principales caractéristiques de la fièvre hémorragique Crimée-Congo

Virologie	<p>Virus (vFHCC) de classe 4, de l'ordre des <i>Bunyvirales</i>, de la famille des <i>Nairoviridae</i> et du genre <i>Orthonairovirus</i></p> <p>Grande diversité génétique, selon sa répartition géographique</p>
Épidémiologie	<p>Endémique en Afrique, en Asie, au Moyen-Orient et dans les Balkans. Épidémies récurrentes en Turquie depuis 2002 ; depuis 2016, 2 cas humains/an en Espagne. Aucun cas autochtone en France à ce jour (mais présence du vecteur et du virus) [Cases of Crimean–Congo haemorrhagic fever infected in the EU/EEA, 2013–present (europa.eu)].</p> <p>Saisonnalité des cas de FHCC : juin, juillet et août</p> <p>Transmission principale : piqûre d'une tique dure <i>Hyalomma</i></p> <p>Autres modes de transmission sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – transmission de l'animal à l'Homme par contact avec du sang ou des tissus d'animaux infectés, pendant ou immédiatement après l'abattage – transmission interhumaine par contact direct avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques de sujets infectés, dans les 7 à 10 jours après le début des symptômes
Clinique	<p>Symptômes généralement bénins et non spécifiques. Mais 12 % des patients développent une fièvre hémorragique classiquement décrite en quatre phases évolutives :</p> <p>Phase d'incubation : 2 à 7 jours après la piqûre de tique</p> <p>Phase pré-hémorragique : apparition brutale d'une fièvre + syndrome pseudo-grippal, adénopathies, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées non glairo-sanglantes +/- conjonctivite, pharyngite, rash du visage. Cette phase dure 4 à 5 jours et progresse vers des signes hémorragiques chez 20 à 50 % des patients.</p> <p>Phase hémorragique : phase courte et d'évolution rapide, allant des pétéchies aux ecchymoses +/- étendues de la peau et des muqueuses, voire à des hémorragies étendues incontrôlables pouvant conduire au décès du patient. Taux de létalité de la FHCC lié à la sévérité du syndrome hémorragique : 5-30 %.</p> <p>Phase de convalescence : dure environ 20 jours. Syndrome post-infectieux décrit dans certaines études, avec une récupération totale jusqu'à un an après résolution des symptômes.</p>
Diagnostic	<p>Virus de classe 4 : conditions de confinement adaptées</p> <p>PCR : détection de l'ARN viral pendant la phase virémique (détection directe)</p> <p>Sérologie : détection d'anticorps IgM spécifiques puis IgG dans le sérum, soit par méthode ELISA soit par immunofluorescence (IFA), pendant la phase hémorragique et convalescente</p>
Traitement	<p>Isolement « contact renforcé » et « air » du patient, en chambre seule, et mesures d'hygiène renforcées (personnel formé et gestion des déchets)</p> <p>Évaluation clinico-épidémiologique (avec le clinicien, l'infectiologue référent REB, le CNR des fièvres hémorragiques virales +/- SAMU)</p> <p>Soins de support (hospitalisation, +/- transfusion, réhydratation prudente, antalgiques, anti-pyrétique)</p> <p>Ribavirine dans les 48 premières heures après l'apparition des premiers symptômes chez les patients : 30 mg/kg (sans dépasser 2 g) en dose de charge, suivie par 15 mg/kg (sans dépasser 1 g) toutes les 6 heures pendant 4 jours, puis 7,5 mg/kg (sans dépasser 500 mg) toutes les 8 heures pendant 6 jours.</p> <p>Deux saisines récentes en 2024 sur CCHF par l'ANSES (https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2023SA0194.pdf) et par le HCSP-CS Mime (https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1374)</p>

Déclaration obligatoire	OUI (ARS et cellule COREB) (https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire)
Prévention	<p>Prévention contre les piqûres de tique (cf. paragraphes précédents)</p> <p>Prévention des transmissions interhumaines et nosocomiales :</p> <ul style="list-style-type: none"> – mesures d'hygiène renforcées (cf. paragraphes précédents) – surveillance des cas contacts cliniquement pendant 14 jours – chimioprophylaxie par ribavirine proposée dans les 48 premières heures suivant le contact chez les professionnels à risque exposés : <ul style="list-style-type: none"> – à réserver aux seuls professionnels de santé victimes d'un accident d'exposition à un risque viral (AEV) – à proposer : systématiquement en cas d'exposition avec un patient cas confirmé de FHCC et exposition avec un risque considéré comme important ; au cas par cas, en cas d'exposition à risque faible avec un cas confirmé ; au cas par cas, en cas d'exposition à risque maximal avec un patient cas possible, en fonction du niveau de conviction clinique quant à une FHCC – à ne pas proposer dans les autres cas – au mieux par voie orale : dose de charge de 30 mg/kg sans dépasser 2 g suivie d'une dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g, 3 x/j pendant 10 jours – ne pas proposer de prophylaxie aux personnes de l'entourage d'un patient : le risque de transmission dans ce contexte est probablement nettement moindre que lors d'exposition survenue lors de soins prodigués au patient et l'efficacité de la ribavirine, si elle existe, est directement corrélée à la précocité d'administration après exposition. Les personnes de l'entourage d'un patient ont le plus souvent été exposées depuis plusieurs jours lorsque le diagnostic est posé.

6.9. Les co-infections : un ou plusieurs micro-organismes responsables de MVT

Rappels sur infection et diagnostic biologique

Une infection est la multiplication d'un micro-organisme dans un hôte, cela induit une réponse immunitaire qui vise à contrôler l'infection. Les infections peuvent se manifester de manière symptomatique ou asymptomatique. Le critère temporel est également essentiel pour compléter cette définition. En effet, une infection peut être actuelle ou passée. Une infection peut aussi être active ou résolue et guérie.

À partir de ces notions, découle la notion de co-infection. Il est possible d'avoir ou d'avoir eu deux infections, symptomatiques ou non, ou bien une infection peut être symptomatique et l'autre non. Elles peuvent aussi ne pas avoir été/ou ne sont pas nécessairement présentes simultanément. Donc des traces sérologiques peuvent exister sans être associées à des symptômes spécifiques à ces pathologies.

Le terme « co-infection » chez l'homme demande à être précisé en préambule car il mélange souvent plusieurs entités. Ce terme est en effet régulièrement utilisé abusivement dans la littérature pour indiquer la notion de séropositivité pour plusieurs agents **infectieux**. **Il est donc important de distinguer la co-séropositivité (deux infections anciennes) et les co-maladies, c'est-à-dire des co-infections avec expression clinique simultanée.** Cette distinction est essentielle car une véritable co-infection (qu'il faudrait plutôt appeler co-maladie) résulte de l'expression clinique simultanée de deux infections.

Dans la littérature, on décrit en fait le plus souvent des sujets présentant une séropositivité asymptomatique pour plusieurs micro-organismes, sans présence associée d'une infection cliniquement patente. Cette séropositivité multiple peut alors être le simple fait d'une contamination simultanée de l'être humain par plusieurs micro-organismes ou de contaminations à la suite de piqûres de tique successives, comme cela arrive chez des sujets très exposés aux piqûres de tique (forestiers par exemple).

Dans ce chapitre, ne sont traitées que les infections humaines multiples (« co-maladies ») par piqûre de tique cliniquement patentes, à la suite d'une transmission simultanée à l'être humain de deux ou plus agents pathogènes portés par les tiques *Ixodes*. Sont décrites et présentées ici les données de la littérature de cas humains de co-infections ayant eu une traduction clinique avec présence prouvée d'au moins un micro-organisme. Sont exclus les cas d'infection humaine sans manifestation clinique associée avec uniquement mise en évidence de plusieurs séropositivités asymptomatiques, ainsi que la détection de plusieurs micro-organismes uniquement dans les tiques ayant piqué l'être humain.

L'analyse par biologie moléculaire des tiques collectées sur le terrain montre que les tiques *Ixodes* portent régulièrement simultanément différents micro-organismes, ceci à des fréquences variables selon le site de collecte et le stade de développement des tiques. Certains de ces micro-organismes sont des agents pathogènes avérés pour l'être humain, certains sont des symbiontes d'*Ixodes* (13). Parmi les agents pathogènes pour l'être humain, on identifie par exemple *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, des *Rickettsia* ou apparentés, des virus tels que le virus TBE, le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) ou le virus Powassan, et aussi des parasites tels que *Babesia* spp.

Une analyse systématique de la littérature sur ce sujet selon la méthodologie PRISMA a été publiée en 2022. La recherche exhaustive dans PubMed montrait 68 articles répondant possiblement au critère d'infection clinique humaine avérée par ≥ 2 pathogènes transmis par les tiques, représentant 32 publications nord-américaines, 31 européennes et 5 en Asie. Ces travaux correspondaient à un total de 655 patients décrits comme ayant une infection active par *B. burgdorferi sensu lato* associée à une potentielle co-infection par un ou plusieurs micro-organismes responsables de MVT (586).

La fréquence de ces potentielles co-infections actives dans la littérature était en moyenne de 4 % et variait de 2,1 à 10,5 % selon la cohorte explorée : patients avec un EM (636), avec une neuroborréliose, avec une anaplasmose (637-640), avec une babésiose (641), avec une infection à *B. myiamotoi* (642, 643) ou à virus TBE, ou une infection par un agent de fièvre après piqûre de tique (644).

Parmi ces 655 patients, le tableau clinique principal rapporté était le plus fréquemment celui d'une borréliose : 273 cas d'EM (636), 93 cas de neuroborrélioses et 7 cas d'arthrites de Lyme. L'analyse des données rapportées montrait *in fine* 258/273 cas d'EM, 72/93 cas de neuroborrélioses et 4 cas d'arthrites qui remplissaient les critères de cas cliniques confirmés ou probables selon les critères européens.

Parmi les agents de co-infections actives humaines, une co-infection selon les critères de définition de cas était rapportée comme confirmée, probable ou possible par le virus TBE le plus souvent (365 cas), par *A. phagocytophilum* (135 cas) puis par *Babesia* spp (39 cas, très majoritairement aux États-Unis (641)). Les cas de co-infections par *Rickettsia* (8 cas), par *B. miyamotoi* (8 cas), par *Neorhlichia mikurensis* (5 cas) ou par le virus Powassan (1 cas) étaient nettement plus rares. Les « MVT autres que Lyme » se manifestaient de manière aiguë (syndrome infectieux, fièvre, frissons, tremblements), sans forme clinique chronique.

Une autre étude publiée par Lantos et Wormser (2014) portant sur les infections à *A. phagocytophilum*

et basée sur une recherche extensive de la littérature montrait l'absence de preuve d'anaplasmose chronique.

Au total, dans cette analyse de la littérature en 2022, les co-maladies (BL + une autre MVT) représentaient 196 cas/655 patients initialement décrits comme co-infectés, dont 149 cas cliniques confirmés pour 2 micro-organismes.

Cela correspondait à 2 situations cliniques (645) :

- soit un érythème migrant associé à un autre micro-organisme que *Borrelia burgdorferi sensu lato* responsable de fièvre après piqûre de tique ;
- soit une neuroborréliose associée à un autre micro-organisme à tropisme neurologique (643) (tableau 39).

Tableau 40. Synthèse des 149 co-infections établies (« co-maladies ») signalées dans la littérature

Présentation clinique Borréliose de Lyme	Agent co-infectant	Nombre de patients
Érythème migrant	+ <i>A. phagocytophilum</i>	63
	+ TBEv	15
	+ <i>A. phagocytophilum</i> +TBEv	5
	+ <i>Rickettsia</i> ssp	2
	+ <i>B. miyamotoi</i>	1
Neuroborréliose	+ TBEv	62
	V. Powassan	1

Parmi ces cas de MVT associées, l'association neuroborréliose et encéphalite à TBEv était la plus fréquente avec 77 cas rapportés dont 62 cas confirmés pour les 2 micro-organismes.

Dans 2,3 % des cas, une co-infection par 3 micro-organismes était rapportée. Il s'agissait de 5 cas d'érythème migrant associé à une infection prouvée par *A. phagocytophilum* et par TBE (640).

Impact sur la présentation et l'évolution clinique

Cet aspect a pu être étudié pour 458/655 patients. Dans 78,4 % des cas, la co-infection n'apparaissait pas avoir eu un impact sur la présentation ou l'évolution clinique. Il s'agissait majoritairement de patients présentant une atteinte neurologique à TBEv associée à une séropositivité pour *Borrelia* (642). Pour les autres cas (21,6 %), les patients présentaient principalement un EM associé aux signes cliniques d'une anaplasmose granulocytaire humaine (forte fièvre et atteinte hépatique) ; 6 patients avaient une atteinte neurologique à TBEv associée à une neuroborréliose.

L'évolution clinique n'était présentée que dans 49 des 68 études retenues, soit 109 patients. 91 étaient améliorés après traitement, 13 en gardaient des séquelles et 5 en sont morts. Parmi ces 5 cas, 3 avaient une babésiose, 1 avait une atteinte neurologique à TBEv et 1 une anaplasmose granulocytaire humaine. Les patients avec des séquelles étaient ceux ayant une infection concomitante à TBEv ou à virus Powassan.

Nombre d'études ont documenté des cas de babésioses présentes sous forme récurrente ou persistante, résultant d'un diagnostic qui a été retardé, touchant principalement des patients aspléniques ou immunodéprimés. Il est à noter que la fièvre, l'anémie et un examen direct positif au frottis sanguin ou une PCR positive étaient alors toujours rapportés chez ces patients. On parlera donc plutôt de retard

diagnostique avec des symptômes qui correspondent à la description usuelle d'une babésiose. Si l'on fait le parallèle avec une autre infection par un *Apicomplexa*, le paludisme, où les infections chroniques sont décrites, celles-ci résultent d'une exposition continue au pathogène, cela ne s'applique pas à *Babesia* spp.

Concernant *Bartonella* spp, aucune étude n'a pu prouver la transmission directe de l'infection de la tique à l'être humain. Les co-infections *Bartonella* spp-*Borrelia* spp décrites sont essentiellement basées sur des critères sérologiques sans réelle description clinique.

En conclusion, une co-infection est l'expression clinique simultanée de 2 infections différentes dues à 2 pathogènes différents. Une co-infection ne doit pas être confondue avec une co-séro-positivité, qui signifie que plusieurs anticorps différents sont présents dans l'organisme mais sans pouvoir conclure à une infection active qui, seule, est déterminée par la clinique.

La littérature actuelle a identifié 196 cas de co-infections confirmées ou probables et cliniquement patentes par 2 ou plus micro-organismes responsables de MVT. La majorité des cas rapportés dans la littérature correspondaient, après analyse, à une MVT liée à un seul micro-organisme, associée à une séropositivité pour un ou plusieurs autres micro-organismes, sans argument en faveur d'une infection récente.

Les co-infections actives (« co-maladies ») les plus observées sont actuellement l'association d'une neuroborréliose et une infection neurologique à virus TBE. Ces co-infections doivent être évoquées et recherchées en cas :

- d'une présentation clinique de borréliose de Lyme associée à une fièvre élevée ou à une leucopénie ou une thrombocytopénie ;
- d'une réponse partielle à un traitement étiologique bien conduit ;
- d'une atteinte neurologique évocatrice de MVT (grade B).

La recherche systématique de ces co-infections ne doit pas être réalisée en l'absence de signe clinique évocateur (grade B). De même, un traitement d'épreuve visant la co-infection n'est pas recommandé (grade A).

Le diagnostic de co-infections est parfois évoqué. Pour autant, la fiabilité des tests sérologiques pratiqués pour parvenir à ces diagnostics est aujourd'hui discutée. Le groupe de travail souhaite donc alerter sur la nécessité de recourir à des tests diagnostiques scientifiquement validés dans un contexte de signes cliniques évocateurs. Pour ce faire, il est recommandé de consulter un centre agréé (CC MVT ou CR MVT) afin de bénéficier du meilleur diagnostic et des meilleurs soins possibles et d'éviter une erreur diagnostique potentiellement responsable d'erreur médicale (grade AE).

Des travaux de recherche sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur ces pathologies rares, sur leurs tests diagnostiques et leurs prises en charge, en s'appuyant entre autres sur les cohortes des centres de référence français et européens, mais aussi sur le partage d'expérience des patients.

Des travaux restent nécessaires pour étudier de façon systématique la fréquence de ces co-infections humaines cliniquement patentes et leur sévérité.

Table des annexes

Annexe 1. Principales espèces de tiques présentes en Europe, les pathogènes transmissibles et les présentations cliniques potentiellement associées, d'après Vayssier-Taussat <i>et al.</i> , 2015 (648) et Mancini <i>et al.</i> , 2014 (649)	306
Annexe 2. Principales manifestations cliniques de la borréliose de Lyme selon le système atteint	308
Annexe 3. Performances des tests diagnostiques (sensibilité/spécificité) dans la BL européenne (124), <i>European Study Group for Lyme borreliosis</i> 2018 (86), Agüero-Rosenfeld 2008 (650), Raffetin, 2023 (651)	311
Annexe 4. Fiches traitement à destination des patients adultes et des médecins	313
Annexe 5. Guides d'usage	320
Annexe 6. Rappels généraux sur les bases de l'inflammation	326

Table des tableaux

Tableau 1. Répulsifs cutanés disponibles pour la protection contre les piqûres de tique. Recommandations des bonnes pratiques sur la protection personnelle antivectorielle – Société de médecine des voyages (SMV) et Société française de parasitologie (SFP) 2010 (40)	32
Tableau 2. Principales études sur le taux d'infection après piqûre de tique.....	37
Tableau 3. Synthèse des recommandations sur les différentes techniques d'extraction des tiques	39
Tableau 4. Synthèse des recommandations sur les traitements précoces en post-piqûre.....	41
Tableau 5. Synthèse des études internationales sur les traitements précoces post-piqûre de tique	42
Tableau 6. Caractéristiques de l'EM décrites dans la littérature	53
Tableau 7. Caractéristiques cliniques des lymphocytomes borréliens et tests diagnostiques proposés.....	57
Tableau 8. Description clinique des formes neurologiques	70
Tableau 9. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des tests diagnostiques rapportés dans la littérature	102
Tableau 10. Synthèse des recommandations sur le diagnostic de BL (selon Eldin <i>et al.</i> , 2019 (211)).....	103
Tableau 11. Diagnostic des formes cutanées	112
Tableau 12. Indication des tests diagnostiques selon les manifestations cliniques de BL suspectées	124
Tableau 13. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'érythème migrant	140
Tableau 14. Synthèse des études sur le traitement de l'érythème migrant.....	142
Tableau 15. Synthèse des recommandations sur le traitement de lymphocytome borrélien.....	148
Tableau 16. Synthèse des recommandations sur le traitement de l'ACA	152
Tableau 17. Synthèse des études concernant le traitement antibiotique de l'acrodermatite chronique atrophiante chez l'adulte	156
Tableau 18. Synthèse des recommandations sur le traitement de la neuroborréliose de Lyme	167
Tableau 19. Synthèse des données de la littérature sur le traitement des neuroborrélioses	170
Tableau 20. Synthèse des recommandations de traitement des atteintes articulaires de borréliose de Lyme dans les recommandations déjà émises.....	175
Tableau 21. Synthèse des études sur le traitement des atteintes articulaires de borréliose de Lyme	180
Tableau 22. Synthèse des recommandations de traitement des atteintes cardiaques de BL dans les recommandations déjà émises.....	189
Tableau 23. Les effets secondaires de la doxycycline et de la ceftriaxone.....	191
Tableau 24. Antibiothérapie recommandée dans la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante.....	192

Tableau 25. Définitions proposées pour le diagnostic du syndrome post-borréliose de Lyme prouvée et traitée dans les recommandations de pays européens et des États-Unis ayant mis récemment à jour leurs recommandations	203
Tableau 26. Critères d'inclusion et d'exclusion permettant de retenir le diagnostic de PTLDS (syndrome post-traitement de la borréliose de Lyme)	207
Tableau 27 Bilan diagnostique clinique, biologique et par imagerie pouvant être prescrit par le médecin en cas de suspicion de PTLDS. Le choix des examens sera orienté selon la symptomatologie. L'objectif est de confirmer l'antécédent d'infection de BL et d'éliminer les diagnostics différentiels.....	208
Tableau 28. Synthèse des études concernant l'antibiothérapie dans le cadre du PTLDS	231
Tableau 29. Bilan diagnostique clinique, biologique et par imagerie pouvant être prescrit par le médecin en cas de suspicion de PTLDS. Le choix des examens sera orienté selon la symptomatologie. L'objectif est de confirmer l'antécédent d'infection de BL et d'éliminer les diagnostics différentiels.....	250
Tableau 29. Agents pathogènes, vecteurs, épidémiologie et signes cliniques des rickettsioses diagnostiquées dans le monde, d'après Fontenille <i>et al.</i> (502).....	256
Tableau 31. Principales caractéristiques des rickettsioses transmises en France.....	259
Tableau 32. Principales caractéristiques de la tularémie.....	268
Tableau 33. Principales caractéristiques de l'encéphalite à tiques.....	276
Tableau 34. Répartition géographique des principales espèces de <i>Borrelia</i> , responsables de borrélioses récurrentes	281
Tableau 35. Différences entre les borrélioses à fièvre récurrente et la borréliose de Lyme.....	281
Tableau 36. Principales caractéristiques de l'anaplasmose granulocytaire humaine.....	285
Tableau 37. Principales caractéristiques de la babésiose	289
Tableau 38. Principales caractéristiques de <i>Neoehrlichia mikurensis</i>	291
Tableau 39. Principales caractéristiques de la fièvre hémorragique Crimée-Congo.....	298
Tableau 40. Synthèse des 149 co-infections établies (« co-maladies ») signalées dans la littérature	301

Annexe 1. Principales espèces de tiques présentes en Europe, les pathogènes transmissibles et les présentations cliniques potentiellement associées, d'après Vayssier-Taussat *et al.*, 2015 (646) et Mancini *et al.*, 2014 (647)

Genre	Espèce	Pathogène	Maladie et/ou présentation clinique associées
<i>Ixodes</i>	<i>I. ricinus</i>	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	Borréliose de Lyme
	<i>I. scapularis, I. pacificus</i> <i>I. persulcatus</i>	<i>Borrelia miyamotoi</i>	Fièvre récurrente
	<i>I. ricinus</i>	<i>Babesia divergens</i>	Babésiose
	<i>I. scapularis</i>	<i>Babesia microti</i>	Babésiose
	<i>I. ricinus</i>	<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie
		<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmose granulocytaire
		<i>Neoehrlichia mikurensis</i>	Fièvre, atteintes thrombotiques
		<i>Rickettsia helvetica</i> (suspecté)	Fièvre
		<i>Rickettsia monacensis</i>	Fièvre
	<i>Ixodes</i> spp	Virus encéphalite à tiques VMET TBEv	Méningo-encéphalite à tiques
Virus Powassan		Fièvre, signes neurologiques	
<i>Dermacentor</i>	<i>D. marginatus</i>	<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA/SENLAT
	<i>D. silvarum</i> <i>D. reticularis</i> <i>D. marginatus</i> <i>D. nutalli</i>	<i>Rickettsia raoultii</i>	TIBOLA/SENLAT
	<i>D. marginatus</i> <i>D. reticularis</i>	<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie

	<i>Dermacentor</i> spp	Virus hémorragique Omsk	Manifestations hémorragiques
		Virus Powassan	Fièvre, signes neurologiques
<i>Haemaphysalis</i>	<i>Haemaphysalis</i> spp	<i>Babesia</i> spp	Babésiose
	<i>Haemaphysalis</i> spp	<i>Babesia</i> spp	Babésiose
<i>Hyalomma</i>	<i>Hyalomma</i> spp	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
<i>Rhipicephalus</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Rickettsia conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne

Annexe 2. Principales manifestations cliniques de la borréliose de Lyme selon le système atteint

Système atteint	Principales manifestations cliniques de la borréliose de Lyme		Description clinique
CUTANÉ	Érythème migrant isolé (EM) Forme la plus fréquente de BL		Lésion érythémateuse de forme ronde à ovalaire le plus souvent non infiltrée, survenant autour du site de la piqûre de tique, d'extension progressivement centrifuge, indolore et non prurigineuse, survenant après une durée d'incubation allant de 3 à 30 jours. Parfois associé à un syndrome pseudo-grippal peu intense (fébricule possible mais forte fièvre incompatible). Les formes multiples se développent à distance du territoire de la piqûre.
	Forme localisée précoce : EM Érythème migrant multiple (EMM) Forme rare, notamment décrite chez l'enfant		
	Forme disséminée : - précoce : EMM et LCB - tardive : ACA		
	Lymphocytome cutané bénin (LCB) Forme rare		Lésion infiltrée sous forme de plaque ou de nodule généralement de 1 à 5 cm, de croissance très lente, solitaire, le plus souvent située au niveau du lobule de l'oreille chez l'enfant, scrotum ou périaréolaire du sein chez l'adulte, exceptionnellement visage, tronc ou membre, de couleur variable (du rose au rouge foncé, violacé ou rouge-brun), indolore le plus souvent (parfois douloureux ou avec sensation de brûlure ou de prurit).
	Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) Forme rare Concerne principalement l'adulte de plus de 50 ans, de sexe féminin, bien que deux cas aient été décrits chez des enfants de plus de 10 ans		Érythème localisé sur la partie distale d'un membre (le plus souvent aux membres inférieurs), de couleur variable (rouge sombre ou violacé), se renforçant en regard des reliefs osseux, évoluant d'une phase initiale œdémateuse vers l'atrophie (aspect anormalement fin, plissé et brillant de la surface de la peau, avec un réseau superficiel veineux très visible). L'atteinte est parfois bilatérale. Des zones plus infiltrées (nodules fibreux ou bandelettes fibreuses périarticulaires) et/ou une douleur déclenchée par l'effleurement (allodynie) dans la zone cutanée atteinte sont évocatrices du diagnostic.
NEUROLOGIQUE	Atteinte périphérique Deuxième forme la plus fréquente en France (6,5 à 15 % des cas de BL) après l'atteinte cutanée de type EM	Méningoradiculite (syndrome de Garin-Bujadoux ou de Bannwarth) Forme la plus fréquente de NBL en Europe	Douleurs radiculaires atypiques, résistantes aux antalgiques habituels et insomniantes, survenant préférentiellement dans le métamère correspondant au territoire de la piqûre de tique ou d'un EM, associées à des paresthésies et/ou hypoesthésies, une faiblesse motrice, et le plus souvent à une pléiocytose lymphocytaire dans le liquide cébrospinal. Localisations les plus fréquentes : tronc, membres inférieurs.

Neuroborréliose de Lyme (NBL) : - précoce < 6 mois (90 % des cas) - Tardive > 6 mois après la piqûre avérée ou l'érythème migrant non traité Toute manifestation neurologique dans les suites d'un EM non traité ou d'une piqûre de tique doit faire évoquer une NBL		Paralysie faciale périphérique par atteinte du nerf (VII), notamment chez l'enfant	Sa survenue dans un contexte de piqûre de tique ou d'antécédent d'érythème migrant, durant la période estivale, son caractère bilatéral et asynchrone (à bascule) et son association à des douleurs radiculaires ainsi que des céphalées constituent des éléments en faveur d'une étiologie de type borréliose de Lyme. Atteinte possible des autres nerfs crâniens (nerfs I, II, III, IV, V, VI et VIII).
	Formes rares (< 5 % des NBL)	Méningite isolée Touche plutôt l'enfant	Céphalées peu intenses, discrète photophonophobie et parfois vomissements, très rarement une raideur de nuque.
		Myélite aiguë transverse (associée ou non à une méningite ou une méningoradiculite)	Inflammation aiguë ou subaiguë de la moelle épinière responsable d'un syndrome pyramidal et d'une atteinte le plus souvent bilatérale +/- symétrique des membres de topographie centrale motrice (perte de force, hyperréflexie) et sensitive (engourdissements, paresthésies, déficits sensitifs) et/ou sphinctérienne (incontinence/rétention urinaire et fécale).
		Encéphalite aiguë ou subaiguë	Signes encéphalitiques focaux aigus ou subaigus variables : crises convulsives, syndrome pyramidal, ataxie cérébelleuse, troubles sensitifs centraux, troubles cognitifs ou comportementaux, syndrome confusionnel, troubles de la conscience.
		Neuropathies périphériques autres que les atteintes radiculaires	Principalement sensitives, avec troubles proprioceptifs +/- atteinte thermoalgique et sensitive épicrotique, diminution/abolition des réflexes ostéotendineux, le plus souvent symétriques, associées à une ACA. L'EMG est indispensable au diagnostic. L'analyse du LCS est normale.
		Atteintes cérébrovasculaires	Accident vasculaire ischémique associé à des lésions de vascularite.
Encéphalomyélite chronique progressive (évolution > 6 mois)	Signes encéphaliques et myélitiques (voir <i>supra</i>) d'installation plus progressive.		
RHUMATOLOGIQUE Arthrite de Lyme : - précoce (< 6 mois)	Mono- ou oligoarthritis des grosses articulations Fréquente aux États-Unis mais beaucoup plus rare en Europe (5 %)	Gonflement articulaire (épanchement intra-articulaire plus ou moins important) inflammatoire subaigu touchant une seule grosse articulation, le plus souvent le genou ou la grosse articulation la plus proche du point de piqûre, non fébrile et avec une CRP peu élevée. Douleurs modérées d'horaire inflammatoire, mise en charge le plus souvent conservée (marche possible).	

- tardive (> 6 mois à 2 ans) après la piqûre avérée ou l'érythème migrant non traité		Évolution par poussées brèves spontanément résolutive en quelques semaines, s'épaçant avec le temps OU poussées d'arthrites récurrentes post-infectieuses possibles (physiopathologie encore mal connue) malgré le traitement antibiotique (10 % des patients aux États-Unis, rare en Europe).
	Polyarthromyalgies (sans arthrite)	Ne constituent pas une forme clinique spécifique de borréliose de Lyme mais sont parfois retrouvées en association à une forme cutanée, neurologique, rhumatologique ou autre plus rare.
CARDIOLOGIQUE	Bloc atrioventriculaire Forme très rare	Trouble de la conduction cardiaque (BAV-1, BAV-2 ou BAV-3) pouvant se manifester par des palpitations ou des syncopes. En l'absence de pathologie cardiaque prédisposante identifiée, et en présence d'une exposition aux tiques < à 6 mois, il est indiqué de faire une sérologie de Lyme lors du diagnostic. Avis cardiologique indispensable.
	Péricardite et myocardite Forme très rare	Symptomatologie spécifique de ces atteintes cardiaques. Avis cardiologique indispensable pour le diagnostic.
	Manifestations cardiologiques non spécifiques sans anomalies de l'examen cardiologique Douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, malaises...	Ne constituent pas une forme clinique spécifique de borréliose de Lyme mais sont parfois retrouvées en association à une forme cutanée, neurologique, rhumatologique ou autre plus rare.
OPHTALMOLOGIQUE	Uvéite, neuropathie optique ou atteinte de toute autre structure de l'œil Forme très rare	Symptomatologie spécifique de la structure ophtalmique atteinte. Très peu de descriptions cliniques, souvent en association avec une neuroborréliose.

Annexe 3. Performances des tests diagnostiques (sensibilité/spécificité) dans la BL européenne (124), *European Study Group for Lyme borreliosis* 2018 (86), *Aguero-Rosenfeld* 2008 (648), *Raffetin*, 2023 (649)

Suspicion clinique	ELISA	Sensibilité ELISA	Spécificité ELISA	PCR	Autres examens	Imagerie/explorations fonctionnelles à discuter
Piqûre de tique	Pas d'intérêt	/	/	/	Non	/
EM	Non recommandé	IgG : 36 % (29-43) IgM : 42 % (36-49)	IgG : 96 % (94-97) IgM : 95 % (92-97)	PCR biopsie cutanée : Se 69 % (35-81)	PCR biopsie cutanée	/
NBL aiguë ≤ 6 semaines	IgG + IgM	67-85 %	92-97 %	PCR LCS : Se variable	* SIT Bb * Cytologie du LCS (lymphocytose)	IRM cérébrale/médullaire ; EMG
NBL aiguë > 6 semaines	IgG + IgM	90-99 %	92-97 %	PCR LCS : pas d'intérêt	* SIT Bb * Cytologie du LCS (lymphocytose)	IRM cérébrale/médullaire ; EMG
Lymphocytome borrélien	IgG + IgM	≥ 80 %	92-97 %	PCR biopsie cutanée	* Histologie biopsie cutanée * PCR biopsie cutanée	/
NBL tardive > 6 mois	IgG	99 %	92-97 %	PCR LCS : pas d'intérêt	IRM cérébrale et médullaire	IRM cérébrale/médullaire ; EMG
Arthrite de Lyme	IgG	IgG : 94 % (86-98) IgM : 39 % (28-52)	IgG : 97 % (94-98) IgM : 95 % (88-98)	PCR LA : Se 36-85 %	PCR LA et/ou biopsie synoviale	Radio articulaire, échographie articulaire
Atteintes oculaires	IgG + IgM	Variables selon les manifestations	92-97 %	PCR humeur aqueuse/LCR : se variable	* SIT Bb * Cytologie du LCS (lymphocytose)	Selon atteinte neurologique associée ou non

Atteintes cardiaques	IgG + IgM	> 80 %	92-97 %	?	Non	Holter-ECG, ETT
ACA	IgG	IgG : 99 % (82-99) IgM : 18 % (9-34)	IgG : 97 % (95-98) IgM : 97 % (93-98)	PCR biopsie cutanée : Se 16-92 %	* Histologie * PCR biopsie cutanée	EMG si atteinte neurologique périphérique associée

Annexe 4. Fiches traitement à destination des patients adultes et des médecins

Fiche traitement à destination des patients adultes

Amoxicilline Clamoxyl®

Qu'est ce que ce médicament ?

C'est un antibiotique de la famille des Pénicillines (béta-lactamines).

Quelles sont ses contre indications:?

Signalez à votre médecin si vous êtes **allergique à cet antibiotique**. Seules les réactions allergiques sévères sont des contre-indications à la prise d'un antibiotique. Les éruptions cutanées bénignes ou l'intolérance digestive ne sont pas des contre-indications. **Si vous avez la notion d'avoir une allergie à un antibiotique il est indispensable de faire un bilan allergologique précis pour la préciser.** Cela vous évitera de ne pas recevoir le traitement le plus adapté à votre maladie sur une fausse contre-indication.

Pas de contre-indications pendant la grossesse et l'allaitement.

Quelles sont les précautions à prendre avec ce médicament ?

Ce médicament vous a été prescrit pour **traiter une infection par une bactérie.**

Il est important de respecter la dose et la durée du traitement qui vous ont été prescrites même si vous avez l'impression d'aller mieux.

Pour bien supporter le médicament il est important de le **prendre avec un verre d'eau (100 ml)**. Il n'est pas indispensable de le prendre au cours d'un repas.

Un intervalle de 8h entre les prises doit être respecté afin d'assurer une concentration constante du médicament dans l'organisme et garantir son efficacité .

Signalez au médecin qui vous a prescrit le médicaments les autres traitements que vous prenez:

- anticoagulants** : il faudra surveiller votre INR.
- anticonvulsivants**: les béta lactamines comme l'amoxicilline peuvent baisser le seuil épiléptogène et favoriser les crises convulsives .
- **Methotrexate**: augmentation du risque d'effets indésirables du Methotrexate
- Allopurinol**: augmentation du risque d'allergie cutanée à l'allopurinol.

Si vous prenez des **médicaments anti-acide et antireflux** (Maalox®, Gaviscon® etc...), **des sels de fer, de zinc et de calcium** il est nécessaire de les **espacer de plus de 2h de la prise de l'amoxicilline** sinon son efficacité va diminuer.

Signalez à votre médecin si vous avez une insuffisance rénale. La posologie de l'amoxicilline devra alors être adaptée

Quels sont les effets indésirables possibles avec ce médicament ?

- Les réactions allergiques
- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée)
- Troubles digestifs**: Diarrhée, selles molles, nausées, vomissements. Risque élevé de **colite associée aux antibiotiques** notamment à *Clostridium difficile*, **de sévérité variable (légère à menaçant le pronostic vital)**.
- Déséquilibre des flores commensales : **mycose buccale (muguet) et/ou génitale**
- Toxicité hématologique, hépatique et rénale** : une surveillance de votre formule sanguine (hémoglobine, globules blancs, plaquettes), de votre bilan hépatique et du fonctionnement de votre rein devra être effectuée si le traitement dure plus de 15 jours.
- Maux de tête et vertiges
- Convulsions notamment chez les patients avec des antécédents d'épilepsie.

Si vous présentez un effet indésirable ou si vous avez du mal à prendre le médicament contactez rapidement votre médecin. Il pourra éventuellement changer de médicament soit au sein de la même classe soit pour une autre classe d'antibiotique.

Fiche traitement à destination des médecins

Amoxicilline Clamoxyl®

Classe thérapeutique :

Antibiotique de la famille des pénicillines (bêta-lactamines).

Posologies et durée dans le cadre de la borréliose de Lyme :

-Pédiatrique: 50mg/kg/jour en 2 ou 3 prises. Chez l'enfant de moins de 20kg privilégier la formulation en suspension buvable.

-Adulte: 50mg/kg/jour par jour en 2 ou 3 prises.

-Durée de traitement variable en fonction de l'indication de prescription

Contre indications :

-Allergie à la classe des pénicillines

Pas de contre-indications pendant la grossesse et l'allaitement.

Modalités de prise :

Voie orale. Prise au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml). **Un intervalle de 8h entre les prises doit être respecté afin d'assurer une concentration constante du médicament dans l'organisme, soit 3 prises/jour. L'intervalle doit être de 12h maximum sur un schéma en 2 prises par jour.** (Maximum 25mg/kg/prise, soit 2g/prise, à réserver pour les patients de moins de 80kg)

Précautions d'emploi :

-Chez les patients insuffisants rénaux, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale à partir du stade IIIB (DFG <30 en CKD-EPI) (<http://sitegpr.com/>).

-En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie de l'amoxicilline

-Prise en compte des interactions médicamenteuses:

-**Augmentation du risque hémorragique sous anticoagulants oraux de la famille des AVK:**
surveillance rapprochée du TP et de l'INR pendant et après traitement.

-**Diminution du seuil epileptogène lié aux bêta-lactamines,** surveiller cliniquement anti-reflux sous **anticonvulsivants inducteurs enzymatiques** (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine).

-**Augmentation des effets et de la toxicité du Methotrexate.** Surveiller l'apparition de troubles hématologiques et adapter les posologies.

-**Augmentation du risque de réactions cutanées allergiques à l'allopurinol.**

-**Diminution de l'absorption de l'amoxicilline avec les topiques gastro-intestinaux à visée anti-reflux ou anti acide** Respectez un intervalle de 2h minimum entre la prise de ces médicaments et la prise d'amoxicilline.

-**Vérifier les excipients:** certaines galéniques contiennent de l'aspartam source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de phénylcétonurie

Effets indésirables :

Si votre patient vous rapporte un effet indésirable signalez le : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

- **Eruption cutanée sans urticaire,** qui ne constituent pas des **allergies ne doivent pas conduire à la contre-indication ultérieure de la molécule.**

-**Les réactions allergiques graves** (réactions anaphylactoïdes, urticaire, érythème polymorphe, Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), DRESS syndrome....) doivent conduire à la réalisation d'un **bilan allergologique de façon systématique et à une éviction médicamenteuse.**

-**Entérococolite induite par les médicaments (SEIM) principalement chez des enfants** recevant de l'amoxicilline. Il s'agit d'une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après la prise du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires.

-Les troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhées. Ne doivent pas conduire à une contre-indication.

-**Colites associées aux antibiotiques** notamment à *Clostridium difficile*, de **sévérité variable (légère à menaçant le pronostic vital)..**

-Déséquilibre des flores commensales : **candidose génitale et/ou buccale**

-Maux de tête, vertiges

-**Convulsions** en cas de surdosage chez les patients insuffisants rénaux ou recevant des doses élevées ou chez les patients présentant des facteurs de prédisposition (par ex. antécédents de convulsions, épilepsie traitée...)

-Perturbations du bilan biologique:

-Hépatite et ictère cholestatique réversibles à l'arrêt du traitement.

-Toxicité hématologique: leucopénie réversible (y compris agranulocytose ou neutropénie sévère), anémie hémolytique et thrombocytopenie réversibles.

-Néphrite interstitielle et cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) chez des patients principalement lors d'une administration parentérale.

-Réaction de Jarisch-Herxheimer : exacerbation des lésions (rash cutané, démangeaisons), fièvre, céphalées, arthralgies, parfois dyspnée, leucopénie, augmentation des enzymes du foie. Cette réaction est transitoire et spontanément résolutive.

Surveillance du traitement :

En cas de traitement de plus de 15 jours il est recommandé de faire une surveillance biologique NFS, plaquettes, créatinine, ASAT ALAT, et si ictère bilirubine libre et total

Ceftriaxone
Rocephine®

Qu'est ce que ce médicament ?

C'est un antibiotique de la famille des céphalosporines de 3ème génération (C3G) considéré comme « critique » car particulièrement générateur de résistances bactériennes.

Quelles sont ses contre indications ?

Signalez à votre médecin si vous êtes allergique à cet antibiotique. Seules les réactions allergiques sévères sont des contre-indications à la prise d'un antibiotique. Les éruptions cutanées bénignes ou l'intolérance digestive ne sont pas des contre-indications. **Si vous avez la notion d'avoir une allergie à un antibiotique il est indispensable de faire un bilan allergologie précis pour la préciser.** Cela vous évitera de ne pas recevoir le traitement le plus adapté à votre maladie sur une fausse contre-indication.

Quelles sont les précautions à prendre avec ce médicament ?

Ce médicament vous a été prescrit pour **traiter une infection par une bactérie.**

Il est important de respecter la dose et la durée du traitement qui vous ont été prescrites même si vous avez l'impression d'aller mieux.

Le traitement vous est administré par voie veineuse par une infirmière.

Le point de perfusion doit être attentivement surveillé: il existe un risque d'infection et de thrombose veineuse lié à la perfusion. En cas de rougeur douloureuse au point de piqure et/ou de fièvre pendant le traitement un avis médical doit être pris en urgence

Signalez au médecin qui vous a prescrit le médicament les autres traitements que vous prenez:

- anticoagulants : il faudra surveiller votre INR.
- diurétiques puissants: il faudra surveiller votre fonction rénale

En cas d'hypertension artérielle faite attention à vos apports en sel car il y en a de la perfusion d'antibiotique.

La ceftriaxone n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte ou allaitante

Quels sont les effets indésirables possibles avec ce médicament ?

Effets indésirables liés à l'antibiotique:

- Réaction allergique** : éruption cutanée, prurit, urticaire, ou plus sévère. Le traitement doit être immédiatement arrêté et un avis médical pris en urgence.
- Neurotoxicité**: Céphalées, confusion, étourdissements, vertiges, troubles de la conscience, convulsions, particulièrement, en cas de surdosage et chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être suspendu et un dosage effectué en milieu hospitalier
- Troubles digestifs**: Diarrhée, selles molles, nausées, vomissements. Risque élevé de **colite associée aux antibiotiques** notamment à *Clostridium difficile*, **de sévérité variable (légère à menaçant le pronostic vital).**
- Déséquilibre des flores commensales : **mycose génitale et/ou buccale**
- Toxicité hématologique et hépatique**: une surveillance de votre formule sanguine (hémoglobine, globules blancs, plaquettes) et de votre bilan hépatique devra être effectuée si le traitement dure plus de 10 jours.
- Effet antabuse en cas de consommation d'alcool**: rougissements, vasodilatation, maux de tête (pulsatile), nausée, vomissements, tachycardie, dyspnée, hyper-sudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, douleur thoracique, confusion mentale, troubles de l'équilibre.

Effets indésirables liés à la perfusion :

- Infection localisée au point de ponction**
- Infection sévère** : bactériémie, endocardite infectieuse (infection des valves cardiaques)
- Thrombose**: Thrombophlébite , thrombophlébite septique

Si vous présentez un effet indésirable ou si vous avez du mal à prendre le médicament contactez rapidement votre médecin. Il pourra éventuellement changer de médicament pour une autre classe d'antibiotique.

Fiche traitement à destination des médecins

Ceftriaxone Rocephine®

Classe thérapeutique :

Antibiotique de la famille des céphalosporines de 3ème génération (C3G) considéré comme « critique » car particulièrement générateur de résistances bactériennes. (classe des bêta-lactamine)

Posologies et durée dans le cadre de la borréliose de Lyme :

- Pédiatrique: 75 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j en IV, chez l'enfant < 8 ans en 1 seule prise
- Adulte: 2 g/j en IV chez les patients > 8 ans en une seule prise
- Durée de traitement variable en fonction de l'indication de prescription

Contre indications :

- Allergie à la classe des céphalosporines (environ 2% seulement d'allergie croisée avec la pénicilline).

Modalités de prise :

-Voie Intra veineuse. La voie sous-cutanée en possible en cas d'impossibilité d'accès veineux mais ne peut pas excéder les 1g par site d'injection (donc en 2 sites pour le traitement de la BL). La voie IM est également possible mais douloureuse, ne pas dépasser 1g par site d'injection. La galénique IM contenant de la lidocaïne est contre-indiquée par voie veineuse et sous-cutanée. La perfusion lente sur 30min IV est à privilégier.

Précautions d'emploi :

- Chez les patients **insuffisants rénaux** : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (<http://sitegpr.com/>)
- Chez les patients en **hémodialyse** l'antibiotique doit être administré après la séance de dialyse.
- Chez la **femme enceinte et allaitante** : pas de contre-indication
- Chez le patient avec des antécédents d'épilepsie ou sous anti convulsivant: abaissement du seuil épiléptogène lié aux bêta-lactamines.
- Prise en compte des interactions médicamenteuses:**
 - Augmentation du risque hémorragique** sous **anticoagulants oraux de la famille des AVK**: surveillance rapprochée du TP et de l'INR pendant et après traitement.
 - Risque d'exacerbation de la toxicité rénale des médicaments néphrotoxiques** tels que les aminosides ou des diurétiques puissants (ex. : furosémide). La fonction rénale doit être surveillée.
 - Ce médicament ne doit pas être mélangé ou coadministré avec des solutions contenant du calcium (risque de précipitation).
 - Ce médicament du sodium dans chaque flacon. Il est donc nécessaire de **surveiller les apports sodés pendant le traitement chez les patients hypertendus ou insuffisant cardiaque.**

Effets indésirables :

Si votre patient vous rapporte un effet indésirable signalez le : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Effets indésirables liés à l'antibiotique :

- Réaction allergique** : éruption cutanée, prurit, urticaire, ou plus sévère. Le traitement doit être immédiatement arrêté.
- Neurotoxicité**: céphalées, confusion, étourdissements, vertiges, encéphalopathie, troubles de la conscience, convulsions, particulièrement, en cas de surdosage et chez le patient ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être suspendu et un dosage effectué en milieu hospitalier
- Troubles digestifs: diarrhée, selles molles, nausées, vomissements. **Risque élevé de colite associée aux antibiotiques** notamment à *clostridium difficile*, de sévérité variable (légère à menaçant le pronostic vital).
- Déséquilibre des flores commensales : **candidose génitale et/ou buccale**
- Toxicité hématologique et hépatique:**
 - o Leucopénie, thrombocytopenie, anémie, éosinophilie. En cas de traitement de plus de 10 jours, il est recommandé de pratiquer régulièrement des contrôles de la formule leucocytaire et d'arrêter le traitement en cas d'apparition d'une neutropénie.
 - o Augmentation des enzymes hépatiques, lithiases biliaires, hépatite. Une surveillance du bilan hépatique doit être réalisée en cas de traitement de plus de 10 jours.
- Effet antabuse** en cas de consommation d'alcool: rougeissements, vasodilatation, céphalée (pulsatile), nausée, vomissements, tachycardie, dyspnée, hyper-sudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie.
- Réaction de Jarisch-Herxheimer** : exacerbation des lésions (rash cutané, démangeaisons), fièvre, céphalées, arthralgies, parfois dyspnée, leucopénie, augmentation des enzymes du foie. Cette réaction est transitoire et spontanément résolutive.

Effets indésirables liés à la perfusion :

- Infection localisée au point de ponction**
 - Infection sévère** : bactériémie, endocardite infectieuse (infection des valves cardiaques)
 - Thrombophlébite, thrombophlébite septique**
- Toutes ces infections nosocomiales liées à l'administration du traitement par voie IV doivent faire l'objet d'une évaluation médicale.

Surveillance du traitement :

En cas de traitement de plus de 10 jours il est recommandé de faire une surveillance biologique: NFS, plaquettes, créatinine, ASAT ALAT GGT PAL Bilirubine totale et conjuguée

Doxycycline
Doxy® Granudoxy® Tolexine®

Qu'est ce que ce médicament ?

C'est un antibiotique de la famille des Tétracyclines.

Quelles sont ses contre indications ?

-Signalez à votre médecin si vous êtes **allergique à cet antibiotique**. Seules les réactions allergiques sévères sont des contre-indications à la prise d'un antibiotique. Les éruptions cutanées bénignes ou l'intolérance digestive ne sont pas des contre-indications. **Si vous avez la notion d'avoir une allergie à un antibiotique il est indispensable de faire un bilan allergologique précis pour la préciser**. Cela vous évitera de ne pas recevoir le traitement le plus adapté à votre maladie sur une fausse contre-indication.

-Signalez à votre médecin si vous prenez un **traitement à base de rétinoïdes en comprimé**. **Ce traitement est contre-indiqué avec la doxycycline**.

Quelles sont les précautions à prendre avec ce médicament ?

Ce médicament vous a été prescrit pour **traiter une infection par une bactérie**.

Il est important de respecter la dose et la durée du traitement qui vous ont été prescrites même si vous avez l'impression d'aller mieux.

Pour bien supporter le traitement il est important de le **prendre au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) sans s'allonger pendant au moins 1 heure après la prise** (pour diminuer le risque d'œsophagite favorisée par le reflux en position allongée). **Si vous avez des douleurs à l'estomac ou une intolérance digestive importante au médicament contactez rapidement votre médecin.**

Pendant que vous prenez ce traitement il est important **de vous protéger du soleil même pour une exposition courte: écran total, vêtements couvrants, casquette/chapeau** (pour éviter de développer une photosensibilisation: des coups de soleil intenses et douloureux). N'oubliez pas **de signaler à votre médecin vos projets de vacances** pendant la durée du traitement. **Si vous développez une photosensibilisation pendant votre traitement contactez rapidement votre médecin.**

Signalez au médecin qui vous a prescrit le traitement les autres médicaments que vous prenez:

-**anticoagulants** : il faudra surveiller votre INR.

-**anticonvulsivants**: la dose de doxycycline peut être un peu diminuée à cause de l'interaction avec certains de ces médicaments, il faudra surveiller son efficacité et peut être augmenter un peu la dose.

Si vous prenez des **médicaments anti-acide et antireflux** (Maalox®, Gaviscon® etc...), **des sels de fer, de zinc et de calcium** il est nécessaire de les **espacer de plus de 2h de la prise de la doxycycline sinon son efficacité va diminuer**.

Signalez à votre médecin si vous êtes enceintes ou si vous allaitez: la doxycycline n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte ou allaitante mais le traitement ne doit pas dépasser 21 jours.

Quels sont les effets indésirables possibles avec ce médicament ?

-La photosensibilisation en cas d'exposition au soleil

-Les réactions allergiques : urticaire, rash, œdème de Quicke

-Les troubles digestifs (nausées, douleurs à l'estomac, diarrhée, perte d'appétit...). Ces symptômes sont moins fréquents avec la Tolexine® qu'avec la Doxy®

-Mycose buccale (muguet) et génitale

-Œsophagite et ulcérations œsophagienne en cas de prise en position allongée et/ou avec une faible quantité d'eau

-Maux de tête

Si vous présentez un effet indésirable ou si vous avez du mal à prendre le médicament contactez rapidement votre médecin. Il pourra éventuellement changer de médicament soit au sein de la même classe soit pour une autre classe d'antibiotique.

Fiche traitement à destination des médecins

Doxycycline Doxy® Granudoxy® Tolexine®

Classe thérapeutique :

Antibiotique de la famille des Tétracyclines.

Posologies et durée dans le cadre de la borréliose de Lyme :

-Pédiatrique: 4mg/kg/jour. Pour l'enfant de moins de 6 ans, seule la Tolexine® existe sous forme diluable pour l'enfant de moins de 6 ans ou ne pouvant pas avaler les comprimés. La Tolexine® diluable doit être prescrite et mentionnée ainsi sur l'ordonnance «Tolexine® (Cp diluable 100 mg) et/ou Tolexine (Cp diluable 50 mg) Non substituable EFG :*Prescription hors AMM chez l'enfant de moins de 8 ans autorisée chez l'enfant (y compris de moins de 8 ans) dans ce cadre en l'absence d'alternative thérapeutique et conformément aux recommandations de la HAS dans la prise en charge de la maladie de Lyme.*

-Adulte: 200mg par jour en 1 ou 2 prises. La posologie peut être augmentée en cas de besoin jusqu'à 400mg/jour maximum.

-Durée de traitement variable en fonction de l'indication de prescription

Contre indications :

-Allergie à la classe de tétracycline

-Association avec un traitement à base de rétinoïdes par voie systémique : risque d'hypertension intracrânienne majoré par l'association entre ce traitement et la doxycycline.

Modalités de prise :

Voie orale. Prise au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) sans s'allonger pendant au moins 1 heure après la prise (risque d'œsophagite par reflux en position allongée).

Précautions d'emploi :

-Chez les patients insuffisants rénaux : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (<http://sitegpr.com/>)

-Chez la **femme enceinte et allaitante** : au premier trimestre il est possible d'utiliser la doxycycline . Au-delà du premier trimestre et pendant la phase d'allaitement, dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable car le risque de coloration des dents de lait n'a pas été mis en évidence avec cette molécule. Aucun effet malformatif particulier n'a été mis en évidence à ce jour. **Le traitement ne doit pas dépasser 21 jours.**

-**Chez l'enfant de moins de 8 ans**: en raison du rapport bénéfice risque favorable de la doxycycline par rapport aux autres classes médicamenteuses pour le traitement des formes de borréliose de Lyme cutanée et articulaire, la doxycycline peut être administrée aux enfants de moins de 8 ans. Le risque de coloration des dents de lait n'a pas été mis en évidence avec la doxycycline. **Le traitement ne doit pas dépasser 21 jours.**

-**Prise en compte des interactions médicamenteuses:**

-**Augmentation du risque hémorragique sous anticoagulants oraux de la famille des AVK:** surveillance rapprochée du TP et de l'INR pendant et après traitement

-**Diminution des concentrations plasmatiques de doxycycline** en association avec d'autres médicaments inducteurs enzymatique comme les **anticonvulsivants** (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ou la **rifampicine**. Nécessité de surveiller l'efficacité et éventuellement d'augmenter les doses de doxycycline.

-**Diminution de l'absorption de la doxycycline** avec les **topiques gastro-intestinaux à visée anti-reflux ou anti acide** (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium), les sels de Fer, les sels de Zinc et les sels de Calcium. **Respectez un intervalle de 2h minimum entre la prise de ces médicaments et la prise de la doxycycline.**

Effets indésirables :

Si votre patient vous rapporte un effet indésirable signalez le : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

-Photosensibilisation en cas d'exposition au soleil: éviter toute exposition directe au soleil et aux U.V. pendant le traitement. Arrêter le traitement en cas de réaction cutanée.

-Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant) -> Les réactions allergiques peuvent être liées soit à la molécule active (doxycycline) ou à l'agent colorant azoïque (E 110, jaune orangé). Il est donc nécessaire de **faire réaliser un bilan allergologique de façon systématique**

-Les **troubles digestifs** (nausées, douleurs à l'estomac, diarrhée, glossite, perte d'appétit...). Nausées, vomissements et diarrhées pouvant être liées au colorant. Ces symptômes sont moins fréquents avec la Tolexine® qu'avec la doxycycline

-**Œsophagite et ulcérations oesophagienne** en cas de prise en position allongée et/ou avec une faible quantité d'eau.

-Mycose buccale (muguet) et/ou génitale

-Céphalées, hypertension intracrânienne surtout si association avec des rétinoïdes par voie systémique

-Atteinte dentaire: **Décoloration réversible et superficielle des dents définitives** et **hypoplasie de l'émail** possible en cas d'administration prolongée à forte posologie chez l'enfant au-dessous de 8 ans.

-Réaction de Jarisch-Herxheimer : exacerbation des lésions (rash cutané, démangeaisons), fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies, parfois dyspnée, leucopénie, augmentation des enzymes du foie. Cette réaction est transitoire et spontanément résolutive.

-Anémie hémolytique, hyperéosinophilie, neutropénie, thrombopénie.

Surveillance du traitement :

En cas de traitement de plus de 15 jours il est recommandé de faire une surveillance biologique NFS, plaquettes

Source : fiches traitement issues de la base de données publique du médicament –
[Accueil – Base de données publique des médicaments](#)

Annexe 5. Guides d'usage

Identification du médecin prescripteur

Identification du patient

Date de la prescription

Guide d'usage amoxicilline pour le traitement d'une borréliose de Lyme de l'enfant et de l'adulte

Note : ce traitement est un traitement de seconde intention en cas d'impossibilité de donner de la doxycycline sauf dans le cas de l'arthrite de Lyme chez l'enfant de moins de 8 ans ou chez la femme enceinte ou allaitante. Il n'est pas indiqué pour les formes neurologiques de BL ni pour l'ACA.

La posologie doit être adaptée en cas de fonction rénale avec DFG (en CKD-EPI) < 30

Se reporter au site sitegpr.com

Cochez la forme traitée :

- Forme localisée cutanée précoce : érythème migrant (EM) unique ou multiple**
 - Durée du traitement 14 jours
- Forme disséminée cutanée précoce : lymphocytome borrélien**
 - Durée du traitement 21 jours
 - Amoxicilline 50 mg/kg/j soit g/j sans dépasser 4 g/j en trois prises espacées de 8 h
 - Si l'intervalle des 8 heures ne peut être respecté : 25 mg/kg/12 h deux fois par jour, sans dépasser 2 g/ prise donc réservé à l'adulte de moins de 80 kg
 - Si enfant < 20 kg, privilégier l'amoxicilline en suspension buvable : préciser le poids dose/poids toutes les heures
- Forme disséminée articulaire précoce (< 6 mois) ou tardive (> 6 mois) : arthrite de Lyme chez l'enfant ou chez la femme enceinte ou allaitante**
 - Durée de traitement 28 jours
 - Amoxicilline 80 mg/kg/j soit g/j sans dépasser 4 g/j en trois prises espacées de 8 h sans dépasser 6 g/j
 - Note : la prise en charge de cette forme clinique nécessite un avis spécialisé

Veillez vous reporter à la fiche d'information pour retrouver plus d'informations sur les interactions médicamenteuses et les autres effets indésirables.

En cas d'apparition d'effets indésirables, consultez votre médecin prescripteur.

Identification du médecin prescripteur

Identification du patient

Date de la prescription

Guide d'usage ceftriaxone pour le traitement d'une borréliose de Lyme de l'enfant et de l'adulte

Note 1 : ce traitement est indiqué en seconde intention en cas d'impossibilité de traitement par doxycycline.

Note 2 : la prise en charge des formes cliniques relevant de ce traitement nécessite de prendre un avis spécialisé.

Note 3 : la voie IV doit être privilégiée en perfusion lente de 30 min.

Adulte	Enfant
CEFTRIAZONE 2 g/j	CEFTRIAZONE 75 mg/kg
	sans dépasser 2 g/j soit g/j
<i>En une seule perfusion/j</i>	

Cochez la forme traitée :

- Forme disséminée neurologique précoce < 6 mois**
 - Pendant 14 jours
- Forme disséminée neurologique tardive > 6 mois**
 - Pendant 21 jours
- Forme disséminée articulaire précoce ou tardive : arthrite de Lyme**
 - Pendant 28 jours
- Forme disséminée cutanée tardive : acrodermatite chronique atrophiante**
 - Cette forme clinique n'est pas décrite chez l'enfant

À diluer dans : sérum physiologique 100 ml 1 poche souple/jour

Pour les soins :

- chlorhexidine alcoolique 2 % 1 bouteille/15 jours
- compresses stériles

Effets indésirables :

Veillez vous reporter à la fiche d'information pour retrouver plus d'informations sur les interactions médicamenteuses et les autres effets indésirables.

En cas d'apparition d'effets indésirables, consultez votre médecin prescripteur.

Identification du médecin prescripteur

Identification du patient

Date de la prescription

Guide d'usage pour administration de l'antibiothérapie IV à domicile par IDE

Faire pratiquer à domicile, par un(e) infirmier(ère) libéral(e), 7 jours/semaine, dimanche et jours fériés compris :

Préparation, branchement et débranchement sur voie veineuse périphérique d'une perfusion de :

Adulte	Enfant
CEFTRIAXONE 2 g/j	CEFTRIAXONE 75 mg/kg
<i>En une seule perfusion/j</i>	<i>sans dépasser 2 g/j soit g/j</i>
À diluer dans 100 ml de NAACL 0,9 %	
À passer en 30 min	

Surveillance de la voie veineuse et du patient pendant la perfusion :

- la voie IV doit être privilégiée en perfusion lente de 30 min ;
- ne pas mélanger avec des solutions contenant du calcium (Ringer, Ringer lactate, solutés glucosés polyioniques...);
- le traitement doit être préparé juste avant l'administration car absence de stabilité suffisante.

Effets indésirables à surveiller lors des soins infirmiers :

- l'administration d'un traitement par voie veineuse expose au **risque d'infection cutanée liée aux soins** (nosocomiale) ;
- si un cathéter périphérique est mis en place, **il doit être changé au plus tard toutes les 96 h** (4 jours). **La traçabilité** de la date de pose du cathéter doit être faite par écrit sur un cahier de surveillance ou inscrite sur l'opsite (pansement occlusif transparent permettant la surveillance quotidienne du point d'insertion) ;
- en cas d'apparition de rougeur au point de ponction, le cathéter doit être immédiatement retiré et reposé sur un autre site. Le point de ponction doit ensuite être surveillé. En cas d'évolution défavorable (signes de surinfection locale), un avis médical doit être pris ;
- en cas de fièvre au cours du traitement antibiotique administré par voie veineuse, un avis médical doit être systématiquement pris et au moins une paire d'hémocultures périphériques prélevée de façon systématique ;
- surveillance des réactions allergiques, des troubles digestifs (diarrhées), des troubles neurologiques (confusion), de la tension artérielle chez les patients hypertendus, de la fonction rénale et de l'INR par bilan sanguin si traitement de plus de 10 jours chez un patient hypertendu, sous furosémide ou sous anticoagulants.

Identification du médecin prescripteur

Identification du patient

Date de la prescription

Guide d'usage doxycycline pour le traitement d'une borréliose de Lyme de l'adulte

Note 1 : ce traitement est le traitement de première intention à proposer aux patients sauf contre-indication.

Note 2 : pour l'enfant, se référer au guide d'usage pédiatrique.

Cochez la forme traitée :

- Forme localisée cutanée précoce : érythème migrant isolé ou multiple**
 - Doxycycline 100 mg 1 cp matin et soir pendant 10 jours si EM isolé
 - Doxycycline 100 mg 1 cp matin et soir pendant 14 jours si EM multiple
- Forme disséminée cutanée précoce : lymphocytome cutané bénin**
 - Doxycycline 100 mg 1 cp matin et soir pendant 21 jours
- Forme disséminée cutanée tardive : acrodermatite chronique atrophiante**
 - Doxycycline 100 mg 1 cp matin et soir pendant 28 jours
- Forme disséminée articulaire précoce ou tardive : arthrite de Lyme**
 - Doxycycline 100 mg 1 cp matin et soir pendant 28 jours
 - La prise en charge de cette forme clinique requiert un avis spécialisé.
- Forme disséminée neurologique précoce < 6 mois : neuroborréliose de Lyme précoce**
 - Doxycycline 4 mg/kg/jour en 2 prises sans dépasser 200 mg/prise et 400 mg/jour, soitcp de 100 mg matin et soir pendant 14 jours
 - La prise en charge de cette forme clinique requiert un avis spécialisé.
- Forme disséminée neurologique tardive > 6 mois : neuroborréliose de Lyme tardive**
 - Doxycycline 4 mg/kg/jour en 2 prises sans dépasser 200 mg/prise et 400 mg/jour, soitcp de 100 mg matin et soir pendant 21 jours
 - La prise en charge de cette forme clinique requiert un avis spécialisé.

Note : les traitements de plus de 21 jours ne sont pas recommandés chez la femme enceinte ou allaitante. Si un traitement de plus de 21 jours est nécessaire, privilégier l'amoxicilline.

À prendre au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) sans s'allonger pendant 1 heure après la prise.

En raison des risques de photosensibilisation, il est important de **vous protéger du soleil même pour une exposition courte : écran total, vêtements couvrants, casquette/chapeau pendant le traitement.**

Veillez vous reporter à la fiche d'information pour retrouver plus d'informations sur les interactions médicamenteuses et les autres effets indésirables.

En cas d'apparition d'effets indésirables, consultez votre médecin prescripteur.

Guide d'usage doxycycline pour le traitement d'une borréliose de Lyme de l'enfant

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines.

Une décoloration réversible et superficielle des dents définitives et des hypoplasies dentaires avaient été rapportées lors de l'utilisation d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines (différents de la doxycycline) chez les enfants âgés de moins de 8 ans. C'est pourquoi ces antibiotiques étaient contre-indiqués chez les enfants âgés de moins de 8 ans.

Des données récentes provenant des États-Unis et d'Europe montrent que la doxycycline n'entraîne pas d'anomalies dentaires.

Ces données sont rassurantes. La doxycycline peut donc être administrée pour de courtes durées (21 jours ou moins) chez l'enfant, quel que soit son âge (y compris chez l'enfant de moins de 8 ans).

Comment donner la doxycycline ?

Il est important de **se conformer à la prescription médicale sur l'ordonnance. La dose et la durée de l'antibiothérapie doivent être respectées même si l'infection semble avoir cessé.**

- À donner en 2 prises/jour (toutes les 12 heures environ).
- Prendre au milieu d'un repas.
- Diluer le comprimé dans une petite quantité d'eau chez l'enfant < 6 ans ou incapable d'avaler un comprimé.
- Chez l'enfant > 6 ans capable d'avaler les comprimés : avaler le comprimé avec un verre d'eau.
- Ne pas allonger l'enfant pendant au moins 1 heure après la prise (pour diminuer le risque d'œsophagite favorisée par le reflux de l'acidité gastrique en position allongée).
- **Respectez un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de doxycycline et des médicaments** : médicaments gastro-intestinaux à visée antireflux ou antiacide (Maalox®, Gaviscon®, fer, calcium).
- **Certains anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine)** diminuent les concentrations plasmatiques de la doxycycline.

Quels sont les effets secondaires de la doxycycline ?

- La doxycycline rend la peau plus sensible aux rayons ultraviolets (UV) : **évittez toute exposition prolongée au soleil pendant le traitement** et protégez l'enfant du soleil (crèmes solaires).
- La doxycycline peut favoriser l'apparition d'une mycose (muguet).
- **Arrêtez le traitement et contactez votre médecin si votre enfant présente une réaction de type allergique** (rougeurs, démangeaisons, gonflement du visage, malaise).
- Informez également votre médecin si votre enfant a des maux de tête et/ou des troubles de la vision ou une fièvre accompagnée de douleurs musculaires et d'une éruption sur la peau.

...

Identification du prescripteur

Identification du patient

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Poids :

Date : / /

Doxycycline (cp diluable 100 mg) et/ou doxycycline (cp diluable 50 mg)

Non substituable EFG :

Prescription hors AMM chez l'enfant de moins de 8 ans autorisée dans ce cadre en l'absence d'alternative thérapeutique et conformément aux recommandations de la HAS dans la prise en charge de la maladie de Lyme.

- Donner 4 mg/kg/j en 2 prises par jour (sans dépasser 5 mg/kg/j et 200 mg/j)
- Soit mg matin et soir pendant jours

Entourer la bonne posologie :

Posologie 4 mg/kg/j de doxycycline

Dose par jour



20 – 29 kg

→ 50 mg matin et soir



≥ 30 – 42 kg

→ 100 mg matin et 50 mg soir



≥ 43 kg

→ 100 mg matin et soir

Durée de traitement de jours (durée maximale de 21 jours chez l'enfant de moins de 8 ans)

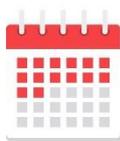
Rappel des durées de traitement

10 jours



Érythème migrant unique

14 jours



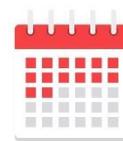
Érythème migrant multiple

21 jours



Lymphocytome cutané bénin

14 jours



Neuroborréliose de Lyme précoce (paralysie faciale périphérique) *

Toutes les autres formes cliniques de Lyme chez l'enfant (neuroborréliose de Lyme, arthrite de Lyme) doivent faire l'objet d'une consultation en centre de pédiatrie spécialisé.

Diluer le comprimé dans une petite quantité d'eau chez l'enfant < 6 ans ou incapable d'avaler un comprimé.

L'enfant > 6 ans capable d'avaler les comprimés peut avaler le comprimé avec un verre d'eau.

Prendre la doxycycline au milieu d'un repas.

Ne pas s'allonger pendant une heure après la prise.

Protéger l'enfant du soleil pendant toute la durée du traitement : en raison des risques de photosensibilisation, il faut éviter l'exposition au soleil pendant le traitement et appliquer de la crème solaire.

* Il est toutefois conseillé de prendre un avis en pédiatrie spécialisé, notamment pour les autres aspects de la prise en charge de la PFP.

Annexe 6. Rappels généraux sur les bases de l'inflammation

Le système immunitaire participe à la régulation du fonctionnement de l'ensemble des systèmes organiques en répondant à différentes perturbations physiologiques, notamment infectieuses, mais aussi d'autres pathologies comme les processus tumoraux, par le biais de réponses immunitaires inflammatoires initiales visant à contrôler la pathologie puis par des processus de réparation/régulation permettant la restauration des tissus et barrières cutanéomuqueuses lésées et le retour à l'homéostasie tissulaire. Cette homéostasie résulte de la balance entre recrutement, prolifération, migration et apoptose des cellules impliquées dans le processus inflammatoire. L'absence d'évolution vers la phase de réparation et de régulation de l'inflammation conduit à un état inflammatoire systémique autonomisé se chronicisant et perturbant le fonctionnement tissulaire par absence de retour à l'homéostasie tissulaire locale.

L'inflammation est traditionnellement définie par quatre mots latins, *calor* (chaleur), *dolor* (douleur), *rubor* (rougeur) et *tumor* (tuméfaction). Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression.

Lors de la phase initiale, les cellules inflammatoires résidentes (macrophages tissulaires, mastocytes) sont activées et vont synthétiser des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires responsables du recrutement de cellules immunitaires (neutrophiles, puis lymphocytes). Des neurones nociceptifs peuvent participer très rapidement à cette inflammation aiguë, et interagissent fortement avec les cellules immunitaires. Une fois l'agression maîtrisée, la réaction inflammatoire passe en phase de résolution. Les macrophages vont résorber les débris cellulaires, mais également sécréter des cytokines permettant la réparation du tissu par les fibroblastes (collagènes) et par les cellules endothéliales (néoangiogenèse). Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 vont progressivement remplacer les médiateurs inflammatoires et inhiber leur sécrétion et leur action. Les mécanismes de l'inflammation aiguë sont similaires, quel que soit l'agent déclenchant.

L'inflammation chronique correspond à un échec de la résolution de l'inflammation aiguë. La production de cytokines et chimiokines va favoriser la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire, cet infiltrat cellulaire conduisant à une hyperplasie et à la destruction du tissu au niveau local, mais également au niveau systémique via leur circulation sanguine. Les mécanismes et médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation chronique sont similaires.

Parmi les médiateurs communs, des cytokines comme l'IFN α , le TNF α , l'IL-6, l'IL-1 β , IL-17 et le CCL20 sont souvent mis en évidence, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le psoriasis ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Certains sont aujourd'hui des biomarqueurs utilisés pour le diagnostic et le développement de stratégies thérapeutiques. Il faut toutefois noter que des anomalies similaires sont également associées à des troubles mentaux comme le trouble dépressif caractérisé posant la question de leur spécificité (402).

* Le TNF α est une cytokine pléiotropique exerçant des fonctions homéostatiques. Il est principalement produit par les monocytes et les macrophages, mais aussi par certains lymphocytes T. En cas de production dérégulée, cette cytokine induit la production d'une cascade de cytokines et de chimiokines, notamment l'IL-6, l'IL-8, l'IL-1 et le GM-CSF, ce qui favorise le recrutement et la survie des cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire et ainsi la destruction tissulaire.

* L'IL-6 favorise la prolifération et la survie de lymphocytes T ainsi que leur différenciation des cellules T naïves en lymphocytes Th17 pro-inflammatoires aux dépens des lymphocytes T régulateurs (Treg). Sa production permet le recrutement et l'apoptose des leucocytes, le maintien des cellules T effectrices et l'activation inflammatoire du tissu infecté. Dans de nombreuses pathologies dysimmunitaires et notamment la PR, ou la maladie de Castelman, une surproduction d'IL-6 est détectée.

* L'IL-1 a une activité pro-inflammatoire au niveau tissulaire, conduisant à la vasodilatation et l'activation des cellules immunitaires innées telles que les polynucléaires neutrophiles et sur les cellules T, en favorisant leur différenciation en Th17. L'activation des LTh17 provoque la sécrétion d'IL-17, d'IL-22, du TNFalpha et de CCL20. Ces cytokines sont à l'origine de nombreux effets biologiques et de la libération d'un large panel de cytokines et de chimiokines à l'origine de la formation de la lésion psoriasique. Cette situation peut être qualifiée de « tempête cytokinique ». Une surproduction d'IL-1 est retrouvée dans des pathologies auto-inflammatoires chroniques telles que la fièvre familiale méditerranéenne, les MICI, l'inflammation articulaire.

* L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire principalement sécrétée par les lymphocytes Th17. Elle permet le recrutement des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection, ainsi que des lymphocytes, cellules dendritiques et monocytes. La synergie de l'IL-17 avec d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNFalpha, l'IL-6 ou l'IL-1, favorise l'activation des polynucléaires neutrophiles. De plus, l'IL-17 stimule la production des MMP (métalloprotéases matricielles) impliquées dans la destruction tissulaire. Une surproduction d'IL-17 a été mise en évidence dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes, notamment le psoriasis, la sclérose en plaques ou la PR.

* L'IL-23 est une cytokine produite majoritairement par les macrophages et cellules dendritiques via la stimulation de leur TLR (par le complexe ADN ou ARN du soi) et des récepteurs lectines de type C. L'IL-23 entraîne l'activation de la voie JAK/STAT aboutissant à une augmentation de la sécrétion d'IL-17, d'IL-22 et de CCL20. Elle oriente la réponse immunitaire vers un profil de cytokines Th1, caractérisé par une forte production d'IFN γ (interféron γ). Elle active les macrophages inflammatoires et les LTh17 et stimule la production des cytokines associées à cette famille lymphocytaire qui jouent un rôle important dans l'immunité muqueuse spécifique et innée, pouvant être à l'origine d'une susceptibilité aux infections bactériennes. L'hyperproduction de cette cytokine joue un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Crohn.

* CXCL9, CXCL10 et CXCL11 : ces chimiokines permettent le recrutement des LTh1 au niveau de ganglions lymphatiques ou de sites inflammatoires. L'IFN γ sécrété par les LTh1 entraîne la sécrétion du facteur de croissance VEGF par les kératinocytes qui stimulent l'angiogenèse ainsi que la sécrétion de ICAM-1 et VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) qui favorisent le recrutement des cellules immunitaires.

Méthode de travail

Méthode recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des personnes désignées par des associations intéressées par la recommandation ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur sa lisibilité, sa faisabilité et son applicabilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site unique DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Recherche documentaire

Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis avec la cheffe de projet et les chargés de projet. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise, française, espagnole, allemande et italienne. Cette recherche comporte d'une part une interrogation de bases de données bibliographiques. La période de recherche initiale dans les bases de données bibliographiques débute en janvier 2017 pour les publications concernant la borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques, et en janvier 2006 pour les publications concernant le syndrome post-borréliose de Lyme traitée. Le détail de cette recherche est présenté dans le tableau ci-dessous. La recherche comporte d'autre part la consultation des sites internet de différents organismes dont la liste est donnée ci-après. Une veille bibliographique a été menée jusqu'en novembre 2024.

Sources

Les sources suivantes ont été consultées :

- les bases de données Medline, Embase, Emcare, PsycInfo ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les références suggérées par les membres du groupe de travail et les références citées dans les documents analysés.

Stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Embase, Emcare et PsycInfo.

Stratégie de recherche et mots clés utilisés

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références trouvées
Lyme et autres MVT		Janv. 17	285
Recommandations/Conférences de consensus		Août 24	
Étape 1	(Lyme OR erythema migrans OR erythema chronicum migrans OR tick borne OR tick-borne OR tickborne)/ti,ab OR (tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Borrelia OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti OR (Tick-Borne Diseases OR tick borne disease OR Lyme Disease OR Tick Infestations OR		

	tick infestation OR Tick Bites OR tick bite OR Erythema Chronicum Migrans OR Ticks OR tick OR Borrelia OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Tick borne encephalitis virus OR Lyme Disease Vaccines OR Lyme disease vaccine OR Tick Control)/de		
AND			
Étape 2	(consensus OR guidance OR guideline* OR guide OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (health planning guidelines OR consensus development OR Practice Guideline)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline) OR practice guideline OR Government Publication)/type		
Lyme et autres MVT Méta-analyses/Revue systématiques		Janv. 17 Août 24	358
Étape 1			
AND			
Étape 3	(meta analys* OR metaanalys* OR systematic* overview* OR systematic* research* OR systematic* review* OR systematic* search*)/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/de OR (meta-analysis OR systematic review)/type OR (cochrane database syst rev OR Health Technol Assess)/journal		
Lyme, Borrelia Essais contrôlés randomisés		Janv. 17 Août 24	33
Étape 4	(Lyme OR erythema migrans OR erythema chronicum migrans OR borreliosis OR neuroborreliosis OR Borrelia)/ti OR (Lyme Disease OR Erythema Chronicum Migrans OR Borrelia OR Lyme disease vaccine OR Lyme Disease Vaccines)/de		
AND			
Étape 5	(randomised trial* OR randomized trial* OR single blind OR double blind)/ti,ab OR (Random Allocation OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method)/de OR (randomized controlled trial)/type		
MVT, autres pathogènes Essais contrôlés randomisés		Janv. 17 Août 24	37
Étape 6	(tick borne OR tickborne OR tick-borne OR tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti OR (Tick-Borne Diseases OR tick borne disease OR Ticks OR tick OR Tick Bites OR tick bite OR Tick Infestations OR tick infestation OR Anaplasma OR Babesia OR Coxiella OR Ehrlichia OR Francisella OR Rickettsia OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Tick borne encephalitis virus OR Tick Control)/de		
AND			
Étape 5			
Lyme, Borrelia Autres essais cliniques		Janv. 17 Août 24	89
Étape 4			
AND			
Étape 7	(clinical trial* OR multicenter stud* OR multicentre stud* OR cross over stud* OR comparative stud*)/ti,ab OR (Cross-Over Studies)/de OR (multicenter study OR Clinical Trial OR Controlled Clinical Trial OR Comparative Study)/type		

MVT, autres pathogènes		Janv. 17	174
Autres essais cliniques		Août 24	
Étape 6 AND Étape 7			
Érythème migrant		Janv. 17	88
Cohortes		Août 24	
Étape 8	(erythema migrans OR erythema chronicum migrans)/ti,ab OR Erythema Chronicum Migrans/de		
AND			
Étape 9	(cohort* OR follow up stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud*)/ti,ab OR (Cohort Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Longitudinal Studies)/de		
Neuroborréliose, Lyme/Borrelia et atteintes neurologiques		Janv. 17	136
Cohortes		Août 24	
Étape 10	neuroborreliosis/ti,ab OR ((Lyme OR borreliosis OR Borrelia)/ti,ab AND (neurologic OR neurological OR neurology)/ti) OR (Lyme Neuroborreliosis OR ((Lyme Disease OR Borrelia OR Lyme Disease Vaccines) AND Nervous System Diseases) OR neuroborreliosis OR ((Lyme disease OR Borrelia OR Lyme disease vaccine) AND neurologic disease) OR (Lyme Disease AND Nervous System Disorders))/de		
AND			
Étape 9			
MVT/Autres pathogènes et atteintes neurologiques		Janv. 17	76
Cohortes		Août 24	
Étape 11	((tick borne OR tickborne OR tick-borne OR tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti,ab AND (neurologic OR neurological OR neurology)/ti) OR (((Tick-Borne Diseases OR Tick Infestations OR Tick Bites OR Ticks OR Tick Control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND Nervous System Diseases) OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne)/de OR ((tick borne disease OR tick infestation OR tick bite OR tick OR tick control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND neurologic disease) OR Tick borne encephalitis virus)/de		
AND			
Étape 9			
Lyme/Borrelia et troubles psychiatriques		Janv. 17	23
Cohortes		Août 24	
Étape 12	((Lyme OR borreliosis OR Borrelia)/ti,ab AND (psychological OR psychologic OR psychiatric OR neuropsychiatric OR psychiatry OR mental disorder* OR psychosis OR psychotic OR schizophrenia OR depression OR depressive OR anxiety OR cognitive OR neurocognitive)/ti) OR (((Lyme Disease OR Borrelia OR Lyme Disease Vaccines) AND Mental Disorders) OR ((Lyme disease OR Borrelia OR Lyme disease vaccine) AND mental disease) OR (Lyme Disease AND Mental Disorders))/de		
AND			
Étape 9			
MVT/Autres pathogènes et troubles psychiatriques		Janv. 17	9
Cohortes		Août 24	

Étape 13	((tick borne OR tickborne OR tick-borne OR tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti,ab AND (psychological OR psychologic OR psychiatric OR neuropsychiatric OR psychiatry OR mental disorder* OR psychosis OR psychotic OR schizophrenia OR depression OR depressive OR anxiety OR cognitive OR neurocognitive)/ti) OR ((Tick-Borne Diseases OR Tick Infestations OR Tick Bites OR Ticks OR Tick Control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND Mental Disorders)/de OR ((tick borne disease OR tick infestation OR tick bite OR tick OR tick control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND mental disease))/de		
AND			
Étape 9			
Lyme/Borrelia et atteintes articulaires Cohortes		Janv. 17 Août 24	44
Étape 14	((Lyme OR borreliosis OR Borrelia)/ti,ab AND (arthritis OR joint OR joints OR synovial OR rheumatologic OR rheumatological OR rheumatology)/ti) OR (((Lyme Disease OR Borrelia OR Lyme Disease Vaccines) AND Joint Diseases) OR ((Lyme disease OR Borrelia OR Lyme disease vaccine) AND arthropathy) OR (Lyme Disease AND Joint Disorders))/de		
AND			
Étape 9			
MVT/Autres pathogènes et atteintes articulaires Cohortes		Janv. 17 Août 24	5
Étape 15	((tick borne OR tickborne OR tick-borne OR tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti,ab AND (arthritis OR joint OR joints OR synovial OR rheumatologic OR rheumatological OR rheumatology)/ti) OR (((Tick-Borne Diseases OR Tick Infestations OR Tick Bites OR Ticks OR Tick Control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND Joint Diseases) OR ((tick borne disease OR tick infestation OR tick bite OR tick OR tick control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND arthropathy))/de		
AND			
Étape 9			
Lyme/Borrelia et atteintes cardiaques Cohortes		Janv. 17 Août 24	9
Étape 16	((Lyme OR borreliosis OR Borrelia)/ti,ab AND (carditis OR endocarditis OR perimyocarditis OR cardiology OR cardiac OR cardiological OR cardiologic OR heart)/ti) OR (((Lyme Disease OR Borrelia OR Lyme Disease Vaccines) AND Heart Diseases) OR ((Lyme disease OR Borrelia OR Lyme disease vaccine) AND heart disease) OR (Lyme Disease AND Heart Disorders))/de		
AND			
Étape 9			
MVT/Autres pathogènes et atteintes cardiaques Cohortes		Janv. 17 Août 24	31

Étape 17	((tick borne OR tickborne OR tick-borne OR tick OR ticks OR ehrlichiosis OR Q fever OR spotted fever OR rickettsiosis OR tularemia OR babesiosis OR anaplasmosis OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia)/ti,ab AND (carditis OR endocarditis OR perimyocarditis OR cardiology OR cardiac OR cardiological OR cardiologic OR heart)/ti) OR ((Tick-Borne Diseases OR Tick Infestations OR Tick Bites OR Ticks OR Tick Control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND Heart Diseases)/de OR ((tick borne disease OR tick infestation OR tick bite OR tick OR tick control OR Ehrlichia OR Anaplasma OR Coxiella OR Rickettsia OR Francisella OR Babesia) AND heart disease)/de		
AND			
Étape 9			
PTLDS - Physiopathologie Recommandations/Conférences de consensus		Janv. 06 Août 24	6
Étape 18	(post treatment lyme disease OR posttreatment lyme disease OR chronic lyme OR late lyme)/ti,ab AND ((pathophysiology* OR pathophysiology* OR physiopathology* OR physiopathology*) OR (persisten* Borrelia OR persisten* Borreliella OR persisten* pathogen* OR persisten* microbial) OR (peptidoglycan* OR peptidoglycan*) OR (treatment resistan* OR antibiotic resistan* OR antimicrobial resistan* OR treatment toleran* OR antibiotic toleran* OR antimicrobial toleran*) OR (autoimmun* OR autoimmun*) OR (dysbiosis OR disbiosis) OR (microbiota) OR (tissue* damage* OR tissue* lesion* OR tissue* deterioration* OR tissue* degradation* OR tissular damage* OR tissular lesion* OR tissular deterioration* OR tissular degradation*)))/ti,ab OR (post treatment lyme disease OR posttreatment lyme disease OR chronic lyme OR late lyme)/de_auth AND ((pathophysiology* OR pathophysiology* OR physiopathology* OR physiopathology*) OR (persisten* Borrelia OR persisten* Borreliella OR persisten* pathogen* OR persisten* microbial) OR (peptidoglycan* OR peptidoglycan*) OR (treatment resistan* OR antibiotic resistan* OR antimicrobial resistan* OR treatment toleran* OR antibiotic toleran* OR antimicrobial toleran*) OR (autoimmun* OR autoimmun*) OR (dysbiosis OR disbiosis) OR (microbiota) OR (tissue* damage* OR tissue* lesion* OR tissue* deterioration* OR tissue* degradation* OR tissular damage* OR tissular lesion* OR tissular deterioration* OR tissular degradation*)))/de_auth OR ((Post-Lyme Disease Syndrome OR Lyme Disease/complications) AND (Persistent Infection OR Peptidoglycan OR Drug Resistance, Bacterial OR Autoimmunity OR Dysbiosis OR Microbiota OR Tissues/injuries))/de OR PostLymeDiseaseSyndrome/physiopathology,pathology,classification,complications,epidemiology,etiology,genetics,microbiology,mortality,parasitology/de OR ((post-Lyme disease syndrome OR Lyme disease/complication) AND (pathophysiology OR chronic infection OR peptidoglycan OR antibiotic resistance OR autoimmunity OR dysbiosis OR microflora OR tissues/complication))/de OR (post-Lyme disease syndrome/etiology, epidemiology, complication, drug resistance)/de OR (Lyme Disease AND (Pathophysiology OR Antibiotic Resistance OR Drug Resistance OR		

	Immunologic Disorders OR Gastrointestinal Microbiota OR Tissues (Body))/de		
AND			
Étape 2			
PTLDS - Physiopathologie Méta-analyses/Revue systématique		Janv. 06 Août 24	4
Étape 18 AND Étape 3			
PTLDS - Physiopathologie Essais contrôlés randomisés		Janv. 06 Août 24	6
Étape 18 AND Étape 5			
PTLDS - Physiopathologie Autres essais cliniques		Janv. 06 Août 24	3
Étape 18 AND Étape 7			
PTLDS - Physiopathologie Cohortes		Janv. 06 Août 24	14
Étape 18 AND Étape 9			
PTLDS - Physiopathologie Autres revues		Janv. 06 Août 24	30
Étape 18			
AND			
Étape 19	(review)/ti OR (Review)/type OR (review OR Literature Review)/de		
PTLDS - Clinique Recommandations/Conférences de consensus		Janv. 06 Août 24	9
Étape 20	(post treatment lyme disease OR posttreatment lyme disease OR chronic lyme OR late lyme)/ti AND (symptom* OR symptomatolog* OR manifestation* OR clinical data OR clinical characteristic* OR clinical exam* OR clinical examination* OR clinical presentation* OR clinical feature* OR clinical finding* OR clinical profile* OR anamnesis OR burden disease OR Quality Life OR score* OR scale* OR questionnaire* OR interview*)/ti,ab OR ((Post-Lyme Disease Syndrome OR Lyme Disease/complications) AND (Signs and Symptoms OR Asthenia OR Cardiac Output, High OR Cardiac Output, Low OR Eye Manifestations OR Fatigue OR Medically Unexplained Symptoms OR Mobility Limitation OR Neurologic Manifestations OR Oral Manifestations OR Signs and Symptoms, Digestive OR Signs and Symptoms, Respiratory OR Skin Manifestations OR Urological Manifestations OR Erythema OR Pain OR Paralysis OR Behavioral Symptoms OR Medical History Taking OR Physical Examination OR Surveys and Questionnaires OR Patient Reported Outcome Measures OR Psychological Tests OR Self Report OR Quality of Life))/de OR (Post-Lyme Disease Syndrome/diagnosis)/de OR ((post-Lyme disease syndrome OR Lyme disease/complication) AND (physical disease by body function OR anamnesis OR physical examination OR questionnaire OR open ended questionnaire OR structured questionnaire OR psychologic test OR quality of life))/de OR (post-Lyme disease syndrome/diagnosis)/de OR (Lyme Disease AND (Symptoms OR Physical Examination OR Behavior OR Interviews OR Questionnaires OR Mental Health and Illness Assessment OR Emotional Assessment OR Health Psychology Assessment OR Neuropsychological Assessment OR Cognitive Assessment OR		

	Psychodiagnostic Measures OR Behavioral Assessment OR Psychological Assessment OR Quality of Life)/de		
AND			
Étape 2			
PTLDS - Clinique Méta-analyses/Revue systématique		Janv. 06 Août 24	10
Étape 20 AND Étape 3			
PTLDS - Clinique Essais contrôlés randomisés		Janv. 06 Août 24	6
Étape 20 AND Étape 5			
PTLDS - Clinique Autres essais cliniques		Janv. 06 Août 24	21
Étape 20 AND Étape 7			
PTLDS - Clinique Cohortes		Janv. 06 Août 24	52
Étape 20 AND Étape 9			
PTLDS - Clinique Autres revues		Janv. 06 Août 24	47
Étape 20 AND Étape 19			
PTLDS - Prise en charge psychologique Recommandations/Conférences de consensus		Janv. 06 Août 24	3
Étape 21	(post treatment lyme disease OR posttreatment lyme disease OR chronic lyme OR late lyme)/ti,ab AND (((mental OR mood OR psychiatr* OR psycholog* OR psychosocial OR depression OR depressive OR anxiety OR anxious OR suicid*) AND (treat* OR treatment* OR therap* OR pharmacotherap* OR psychopharmacotherap* OR therapeutic* OR manag* OR medicat* OR care OR caring OR prescrib* OR prescription* OR countermeasure*))/ti,ab OR (neuroleptic* OR anti anxiety OR anti depressant* OR anti epileptic* OR anti psychotic* OR antidepressant* OR antiepileptic* OR antipsychotic* OR anxiolytic* OR tranquilizing)/ti,ab OR (alprazolam OR amisulpride OR amitriptyline OR aripiprazole OR azapirodecanedione OR benzodiazepine* OR bromazepam OR buspirone OR carbamazepine OR chlorpromazine OR citalopram OR clobazam OR clomipramine OR clorazepate OR clotiazepam OR clozapine OR cyamemazine OR diazepam OR diphenylmethane OR dosulepine OR doxepine OR droperidol OR escitalopram OR esketamine OR etifoxine OR fluoxetine OR flupentixol OR fluphenazine OR fluvoxamine OR haloperidol OR hydroxyzine OR imipramine OR lamotrigine OR levomepromazine OR lithium OR loflapate OR lorazepam OR loxapine OR maprotiline OR maprotiline OR mirtazapine OR monoamine oxidase inhibitor* OR noradrenaline reuptake inhibitor* OR nordazepam OR olanzapine OR oxazepam OR paliperidone OR paroxetine OR penfluridol OR pimozide OR pipamperone OR pipotiazine OR prazepam OR propericiazine OR quetiapine OR risperidone OR serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* OR serotonin reuptake inhibitor* OR sertraline OR snri OR ssri OR sulpiride OR tiapride OR tricyclic OR tricyclics OR valproate OR valproic acid OR venlafaxine OR zuclopenthixol)/ti,ab OR (psychotherapeutic OR psychotherapy OR psychoanalysis OR psychoanalytic OR psychoanalysis OR psychoanalytic OR cognitive behavior* therap* OR cognitive behaviour* therap* OR cognitive therap* OR couple* therap* OR famil* therap* OR interpersonal counseling OR interpersonal psychotherap* OR interpersonal therap* OR systemic approach		

	<p>OR systemic model OR systemic perspective OR systemic psychotherap* OR systemic therap*/ti,ab)</p> <p>OR</p> <p>(Post-Lyme Disease Syndrome/psychology)/de OR ((Post-Lyme Disease Syndrome OR Lyme Disease/complications) AND ((Mental Disorders/therapy,drug therapy,diet therapy OR Depression/therapy,diet therapy,drug therapy OR Anxiety/therapy,drug therapy,diet therapy) OR (Anti-Anxiety Agents OR Antidepressive Agents OR Antipsychotic Agents OR Anticonvulsants OR Antimanic Agents) OR (Alprazolam OR Amisulpride OR Aripiprazole OR Benzodiazepines OR Bromazepam OR Buspirone OR Carbamazepine OR Chlorpromazine OR Clobazam OR Clonazepam OR Clorazepate Dipotassium OR Clozapine OR Diazepam OR Droperidol OR Flupenthixol OR Fluphenazine OR Haloperidol OR Hydroxyzine OR Ketamine OR Lamotrigine OR Lithium Compounds OR Lorazepam OR Loxapine OR Maprotiline OR Methotrimeprazine OR Monoamine Oxidase Inhibitors OR Nordazepam OR Olanzapine OR Oxazepam OR Paliperidone Palmitate OR Penfluridol OR Pimozide OR Prazepam OR Quetiapine Fumarate OR Risperidone OR Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Serotonin Uptake Inhibitors OR Sulpiride OR Tiapride Hydrochloride OR Valproic Acid) OR (Psychotherapy OR Psychotherapy, Group OR Psychiatric Rehabilitation OR Cognitive Behavioral Therapy OR Interpersonal Psychotherapy OR Psychoanalysis OR Psychoanalytic Theory OR Psychoanalytic Therapy OR Psychiatry OR Psychology, Applied OR Mental Health Services))) /de OR ((post-Lyme disease syndrome OR Lyme disease/complication) AND ((mental disease/drug therapy,disease management,therapy,drug resistance) OR (anticonvulsive agent OR antidepressant agent OR anxiolytic agent OR neuroleptic agent OR tranquilizer) OR (alprazolam OR amisulpride OR aripiprazole OR benzodiazepine OR bromazepam OR buspirone OR carbamazepine OR chlorpromazine OR clobazam OR clonazepam OR clorazepate dipotassium OR clonazepam OR clozapine OR cyamemazine OR diazepam OR droperidol OR Esketamine OR ethyl loflazepate OR etifoxine OR flupenthixol OR fluphenazine OR haloperidol OR hydroxyzine OR lamotrigine OR levomepromazine OR Lithium Derivative OR lorazepam OR loxapine OR maprotiline OR monoamine oxidase inhibitor OR nordazepam OR olanzapine OR oxazepam OR paliperidone OR penfluridol OR periciazine OR pimozide OR pipamperone OR pipotiazine OR prazepam OR quetiapine OR risperidone OR serotonin noradrenalin reuptake inhibitor OR serotonin uptake inhibitor OR sulpiride OR tiapride OR valproic acid OR zuclopenthixol) OR (Psychotherapy OR Psychoanalysis OR Psychoanalytic Theory OR Cognitive Behavioral Therapy OR group therapy OR interpersonal psychotherapy))) /de OR (Lyme Disease AND ((Anticonvulsive Drugs OR Antidepressant Drugs OR Neuroleptic Drugs OR Tranquilizing Drugs) OR (Alprazolam OR Aripiprazole OR Benzodiazepines OR Buspirone OR Carbamazepine OR Chlorpromazine OR Clozapine OR Diazepam OR Fluphenazine OR Haloperidol OR Hydroxyzine OR Ketamine OR Lithium Carbonate OR Lorazepam OR Loxapine OR Maprotiline OR Monoamine Oxidase Inhibitors OR Olanzapine OR Oxazepam OR Pimozide OR Quetiapine OR Risperidone OR Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors OR Serotonin Reuptake Inhibitors OR Sulpiride OR Valproic Acid) OR (Group Psychotherapy OR Interpersonal Psychotherapy OR Anxiety Management OR Behavior Modification OR Behavioral Health</p>		
--	---	--	--

	Services OR Cognitive Behavior Therapy OR Cognitive Stimulation Therapy OR Cognitive Techniques OR Creative Arts Therapy OR Encounter Group Therapy OR Gestalt Therapy OR Horticulture Therapy OR Language Therapy OR Mental Health Programs OR Mental Health Services OR Milieu Therapy OR Mind Body Therapy OR Mindfulness-Based Interventions OR Personal Therapy OR Psychiatric Hospital Programs OR Psychoanalysis OR Psychoanalytic Theory OR Psychotherapeutic Outcomes OR Psychotherapeutic Processes OR Psychotherapy OR Relaxation Therapy OR Socioterapy OR Spiritual Care OR Trauma Treatment OR Trauma-Informed Care))/de OR (Lyme Disease AND Mental Disorders AND (Treatment OR Adjunctive Treatment OR Aftercare OR Alternative Medicine OR Brief Interventions OR Caregiving OR Continuum of Care OR Counseling OR Disease Management OR Human Potential Movement OR Hydrotherapy OR Interdisciplinary Treatment Approach OR Intervention OR Long Term Care OR Medical Treatment (General) OR Movement Therapy OR Multimodal Treatment Approach OR Multisystemic Therapy OR Outpatient Treatment OR Pain Management OR Patient Centered Care OR Primary Health Care OR Self-Help Techniques OR Strengths-Based Interventions OR Symptoms Based Treatment OR Transdiagnostic Treatment))/de		
AND			
Étape 2			
PTLDS - Prise en charge psychologique Méta-analyses/Revue systématiques		Janv. 06 Août 24	4
Étape 21 AND Étape 3			
PTLDS - Prise en charge psychologique Essais contrôlés randomisés		Janv. 06 Août 24	4
Étape 21 AND Étape 5			
PTLDS - Prise en charge psychologique Autres essais cliniques		Janv. 06 Août 24	0
Étape 21 AND Étape 7			
PTLDS - Prise en charge psychologique Cohortes		Janv. 06 Août 24	11
Étape 21 AND Étape 9			
PTLDS - Prise en charge psychologique Autres revues		Janv. 06 Août 24	12
Étape 21 AND Étape 19			
PTLDS - Réadaptation Recommandations/Conférences de consensus		Janv. 06 Août 24	3
Étape 22	((post treatment lyme disease OR posttreatment lyme disease OR chronic lyme OR late lyme) AND (rehabilitat* OR telerehabilitation OR neurorehabilitation OR readaptation OR training OR re training OR retraining OR physical therapy OR physiotherapy OR physiotherapeutic*))/ti,ab OR ((Post-Lyme Disease Syndrome OR Lyme Disease/complications) AND (Rehabilitation OR Rehabilitation Nursing OR Rehabilitation Centers OR Physical and Rehabilitation Medicine OR Hospitals, Rehabilitation OR Rehabilitation Research OR Physical Therapy Modalities OR Physical Therapy Specialty OR Motor Disorders OR Physical Fitness OR Motor Skills Disorders OR Functional Status OR Disabled Persons OR Activities of Daily		

	Living OR Exercise OR Leisure Activities OR Work OR Return to Work OR Employment, Supported OR Unemployment)/de OR (Post-Lyme Disease Syndrome/rehabilitation)/de OR (Lyme Disease/complications AND Lyme Disease/rehabilitation)/de OR ((post-Lyme disease syndrome OR Lyme disease/complication) AND (Rehabilitation OR Rehabilitation Nursing OR Rehabilitation Center OR Rehabilitation Medicine OR Rehabilitation Research OR Physiotherapy OR motor dysfunction/therapy OR functional status OR disabled person OR Daily Life Activity OR Activity Of Daily Living Assessment OR Average Daily Gain OR exercise OR recreation OR Supported Employment OR Return To work OR Unemployment))/de OR (post-Lyme disease syndrome/rehabilitation)/de OR (Lyme disease/complication AND Lyme disease/rehabilitation)/de OR (Lyme Disease AND (Rehabilitation OR Rehabilitation Centers OR Rehabilitation Counseling OR Rehabilitation Counselors OR Rehabilitation Education OR Neurorehabilitation OR Cognitive Rehabilitation OR Physical Therapy OR Occupational Therapy OR Neuromuscular Disorders OR Movement Disorders OR Physical Fitness OR Motor Skills OR Functional Status OR Disability Management OR Disability Evaluation OR Activities of Daily Living OR Exercise OR Quality of Work Life OR Work (Attitudes Toward) OR Employee Engagement OR Supported Employment OR Reemployment OR Unemployment))/de		
AND			
Étape 2			
PTLDS - Réadaptation Méta-analyses/Revue systématique		Janv. 06 Août 24	2
Étape 22 AND Étape 3			
PTLDS - Réadaptation Essais contrôlés randomisés		Janv. 06 Août 24	1
Étape 22 AND Étape 5			
PTLDS - Réadaptation Autres essais cliniques		Janv. 06 Août 24	1
Étape 22 AND Étape 7			
PTLDS - Réadaptation Cohortes		Janv. 06 Août 24	6
Étape 22 AND Étape 9			
PTLDS - Réadaptation Autres revues		Janv. 06 Août 24	2
Étape 22 AND Étape 19			

Liste des sites internet consultés

Académie nationale de médecine

<https://www.academie-medecine.fr/>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

<https://ansm.sante.fr/>

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

<https://www.anses.fr/fr>

Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (ANACT)

<https://www.anact.fr/>

Archive ouverte HAL

<https://hal.science/>

Assemblée nationale

<https://www.assemblee-nationale.fr/>

Association française information scientifique (AFIS)

<https://www.afis.org/>

Bibliothèque de santé

<https://www.ggbds.org/>

Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)

<https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees>

Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)

<https://www.cismef.org/cismef/>

Collège de la médecine générale (CMG)

<https://www.cmg.fr/>

data.gouv.fr

<https://www.data.gouv.fr/fr/>

Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES)

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/>

Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT)

<https://ffmvt.org/>

Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS)

<https://www.fnors.org/>

France Lyme

<https://francelyme.fr/site/>

Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

<https://www.hcsp.fr/>

Haute Autorité de santé (HAS)

<https://www.has-sante.fr/>

Inspection générale des affaires sociales (IGAS)

<https://igas.gouv.fr/>

Institut de recherche en santé publique (IRESP)

<https://iresp.net/>

Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)

<https://www.irdes.fr/>

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

<https://www.inserm.fr/>

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)

<https://www.inrs.fr/>

Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE)

<https://www.inrae.fr/>

Institut Pasteur

<https://www.pasteur.fr/>

Le Relais de Lyme

<https://lerelaisdelyme.fr/>

Lympact

<https://www.lympact.fr/>

Ministère de la Santé

<https://sante.gouv.fr/>

Observatoire de la médecine générale

<http://omg.sfm.org/>

Portail épidémiologie France

<https://epidemiologie-france.aviesan.fr/>

Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES)

<https://rees-france.com/>

Réseau sur la borréliose de Lyme en France (RBLF)

<https://reseauborreliose.fr/>

Santé publique France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Sénat

<https://www.senat.fr/>

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

<https://www.infectiologie.com/>

Société française de médecine générale (SFMG)

<https://www.sfm.org/>

VIDAL Recos

<https://www.vidal.fr/>

Vie publique

<https://www.vie-publique.fr/>

Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)

<https://aihta.at/>

Belgian Society for Microbiology

<https://belsocmicrobio.be/>

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)

<https://kce.fgov.be/>

Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique (SBIMC)

<https://www.bvikm.org/>

Société scientifique de médecine générale (SSMG)

<https://www.ssmg.be/>

Centre d'évaluation et d'expertise en santé publique (CEESAN)

<https://www.unisante.ch/fr/formation-recherche/recherche/groupe-recherche/evaluation-expertise-sante-publique-ceesan>

Office fédéral de la santé publique (OFSP)

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>

Société suisse d'infectiologie

<https://www.sginf.ch/>

Swiss Medical Board

<https://www.swissmedicalboard.ch/>

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

<https://www.dimdi.de/>

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

<https://www.dghm.org/>

Deutsche Gesellschaft für Infektologie (DGI)

<https://www.dgi-net.de/>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<https://www.iqwig.de/>

Sundhedsstyrelsen

<https://www.sst.dk/en/english>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

<https://www.aetsa.org/>

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

<https://aquas.gencat.cat/>

guiasalud.es

<https://portal.guiasalud.es/>

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

<https://www.iacs.es/>

Instituto de Salud Carlos III Madrid

<https://www.isciii.es/>

Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua (Osteba) Eusko Jaurlaritzako Gobierno Vasco

<https://www.euskadi.eus/web01-a2ikeost/en/>

Servicio Evaluación Servicio Canario de la Salud (SESCS)

<https://sescs.es/>

Sociedad Española de Microbiología (SEM)

<https://www.semicrobiologia.org/>

Sociedad Española Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica (SEIMC)

<https://seimc.org/>

Unidade de Asesoramento Científico-técnico (AVALIA-T) Xunta de Galicia

<https://avalia-t.sergas.gal/>

European Commission – Directorate General for Health and Food Safety

https://commission.europa.eu/about-european-commission/departments-and-executive-agencies/health-and-food-safety_en

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

<https://www.eunetha.eu/>

European Observatory on Health Systems and Policies

<https://eurohealthobservatory.who.int/>

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)/Study Group for Lyme Borreliosis (ESGBOR)

<https://www.escmid.org/esgbor/>

European Union – European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA)

<https://osha.europa.eu/>

European Union – European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

<https://www.ecdc.europa.eu/>

European Union – Publications Office

<https://op.europa.eu/>

Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

<https://thl.fi/en/main-page>

Health Information and Quality Authority (HIQA)

<https://www.hiqa.ie/>

Infectious Diseases Society of Ireland (IDSI)

<https://idsociety.ie/>

Irish Society of Clinical Microbiologists (ISCM)

<http://www.iscm.ie/>

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s)

<https://www.agenas.gov.it/>

Istituto Superiore della Sanita (ISS)

<https://www.iss.it/>

Ministero della Salute

<https://www.salute.gov.it/>

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

<https://www.simit.org/>

Società Italiana di Microbiologia (SIM)

<https://www.societasim.it/>

Conseil scientifique Luxembourg

<https://conseil-scientifique.public.lu/fr.html>

Gezondheidsraad

<https://www.healthcouncil.nl/>

Zorginstituut Nederland

<https://english.zorginstituutnederland.nl/>

Folkehelseinstituttet

<https://www.fhi.no/en/>

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)

<https://www.sbu.se/en/>

BMJ Best Practice

<https://bestpractice.bmj.com/>

British Infection Association (BIA)

<https://www.britishinfection.org/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

<https://www.york.ac.uk/crd/>

GOV.UK

<https://www.gov.uk/>

Health and Safety Executive (HSE)

<https://www.hse.gov.uk/>

Microbiology society

<https://microbiologysociety.org/>

National Health Services (NHS) England

<https://www.nhs.uk/>

National Health Services Scotland

<https://www.nss.nhs.scot/>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<https://www.nice.org.uk/>

National Institute for Health Research (NIHR)

<https://www.nihr.ac.uk/>

Office of Health Economics (OHE)

<https://www.ohe.org/>

Public Health Genomics (PHG) foundation

<https://www.phgfoundation.org/>

Royal College of General Practitioners (RCGP)

<https://www.rcgp.org.uk/>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<https://www.sign.ac.uk/>

The Health Foundation

<https://www.health.org.uk/>

The King's Fund

<https://www.kingsfund.org.uk/>

Agence des médicaments du Canada (AMC)

<https://www.cadth.ca/fr>

Agence santé publique Canada

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique.html>

Association médicale canadienne

<https://www.cma.ca/fr>

Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI)

<https://ammi.ca/en/>

Centre for Effective Practice (CEP)

<https://cep.health/>

Commissaire à la Santé et au Bien-être Québec

<https://www.csbe.gouv.qc.ca/accueil.html>

CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines

https://joulecma.ca/cpg/browse-by/category/primary_cares

Family Practice Services Committee (FPSC)

<https://fpscbc.ca/>

Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

<https://canadiantaskforce.ca/?lang=fr>

Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) British Columbia

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>

Health Quality Ontario (HQO)

<https://www.hqontario.ca/>

Health Standards Organization (HSO)

<https://healthstandards.org/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

<https://www.inspq.qc.ca/>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca/accueil.html>

Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)

<https://www.ices.on.ca/>

Institute of Health Economics (IHE)

<https://www.ihe.ca/>

Le portail canadien des pratiques exemplaires (PCPE)

<https://cbpp-pcpe.phac-aspc.gc.ca/fr/>

Ministère de la Santé et des Services sociaux Québec

<https://www.msss.gouv.qc.ca/>

National Collaborating Centre for methods and tools. Health Evidence

<https://www.healthevidence.org/>

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

<https://www.ahrq.gov/>

American Society for Microbiology (ASM)

<https://asm.org/>

Center for Open Data Enterprise (CODE)

<https://www.opendataenterprise.org/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov/>

Guide to community preventive services

<https://www.thecommunityguide.org/>

Infectious Diseases Society of America (IDSA)

<https://www.idsociety.org/>

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

<https://icer.org/>

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

<https://www.icsi.org/guideline/>

Kaiser Permanente. Care management institute

<https://kpcmi.org/>

Michigan Quality Improvement Consortium

<https://www.mahp.org/michigan-quality-improvement-consortium/>

Michigan University. Medecine. Clinical Care Guidelines

<https://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines>

National Institutes of Health (NIH)/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

<https://www.niaid.nih.gov/>

National Library of Medicine – MedlinePlus

<https://medlineplus.gov/>

National Library of Medicine – NCBI Bookshelf

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

The Commonwealth Fund

<https://www.commonwealthfund.org/>

US Department of Health & Human Services

<https://www.hhs.gov/>

US Department of Veterans Affairs

<https://www.va.gov/>

US Food and Drug Administration (FDA)

<https://www.fda.gov/>

US Preventive Services Task Force (USPTF)

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/>

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA)

<https://health.adelaide.edu.au/adelaide-health-technology-assessment/>

Australian Government. Department of Health

<https://www.health.gov.au/>

Medical Services Advisory Committee (MSAC)

<http://www.msac.gov.au/>

Monash Health

<https://monashhealth.org/>

National Health and Medical Research Council (NHMRC)

<https://www.nhmrc.gov.au/>

New Zealand Ministry of Health

<https://www.health.govt.nz/>

Primary Health Care Research & Information Service (PHCRIS)

<https://www.flinders.edu.au/fhmri-primary-health-care-research-and-information-service>

Royal Australasian College of Surgeons (RACS)

<https://www.surgeons.org/>

Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)

<https://www.racgp.org.au/>

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)

<http://www.neca.re.kr/>

Ministry of Health Malaysia

<https://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/3962>

Singapore Ministry of Health

<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

Guidelines International Network (GIN)

<https://g-i-n.net/>

International HTA database

<https://database.inahta.org/>

International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)

<https://www.ilads.org/>

International Society for Infectious Diseases (ISID)

<https://isid.org/>

Trip Database

<https://www.tripdatabase.com/>

World Health Organization (WHO)/Europe regional office/Vector borne and parasitic diseases

<https://www.who.int/europe/health-topics/vector-borne-diseases>

World Health Organization (WHO)/Europe regional office

<https://www.who.int/europe/>

World Health Organization (WHO)/Health Evidence Network (HEN)

[https://www.who.int/europe/groups/health-evidence-network-\(hen\)](https://www.who.int/europe/groups/health-evidence-network-(hen))

World Health Organization (WHO)/Institutional Repository for Information Sharing (IRIS)

<https://iris.who.int/>

Références bibliographiques

1. Bonnet S, Institut national de la recherche agronomique. Mise en place d'une méthode alternative au modèle animal pour l'infection et le gorgement des tiques par l'utilisation d'un système de gorgement sur membrane. Paris: INRA; 2015. https://www.fondation-droit-animal.org/documents/PrixKastker2015_Bonnet_Presentation.pdf
2. Garcia-Vozmediano A, Krawczyk AI, Sprong H, Rossi L, Ramassa E, Tomassone L. Ticks climb the mountains: Ixodid tick infestation and infection by tick-borne pathogens in the Western Alps. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11(5):101489.
3. Sevestre J, Diarra AZ, Oumarou HA, Durant J, Delaunay P, Parola P. Detection of emerging tick-borne disease agents in the Alpes-Maritimes region, southeastern France. *Ticks Tick Borne Dis* 2021;12(6):101800. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101800>
4. Bregnard C, Rais O, Voordouw MJ. Climate and tree seed production predict the abundance of the European Lyme disease vector over a 15-year period. *Parasit Vectors* 2020;13(1):408.
5. Hartemink N, van Vliet A, Sprong H, Jacobs F, Garcia-Martí I, Zurita-Milla R, Takken W. Temporal-spatial variation in questing tick activity in the Netherlands: The effect of climatic and habitat factors. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2019;19(7):494-505.
6. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority. Tick maps. Stockholm: ECDC; 2023. <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>
7. Diuk-Wasser MA, Vannier E, Krause PJ. Coinfection by Ixodes Tick-Borne Pathogens: Ecological, Epidemiological, and Clinical Consequences. *Trends Parasitol* 2016;32(1):30-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2015.09.008>
8. Jumpertz M, Sevestre J, Luciani L, Houhamdi L, Fournier PE, Parola P. Bacterial agents detected in 418 ticks removed from humans during 2014-2021, France. *Emerg Infect Dis* 2023;29(4):701-10. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2904.221572>
9. Institut national de recherche pour l'agriculture l'alimentation et l'environnement. Cartographier le risque de piqûre de tique en France : derniers résultats du programme CiTIQUE et nouveau volet sur le risque de proximité [Communiqué de presse] [En ligne] 2021. <https://www.inrae.fr/actualites/cartographier-risque-piqure-tique-france-derniers-resultats-du-programme-citique-nouveau-volet-risque-proximite>
10. Lernout T, De Regge N, Tersago K, Fonville M, Suin V, Sprong H. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasit Vectors* 2019;12(1):550.
11. Estrada-Peña A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Bortel W, Zeller H, et al. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *Int J Health Geographics* 2018;17(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12942-018-0163-7>
12. Strnad M, Hönig V, Růžek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing Ixodes ricinus ticks. *Applied Environ Microbiol* 2017;83(15). <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.00609-17>
13. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, et al. Co-infection of Ticks: The Rule rather than the exception. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(3):e0004539. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004539>
14. Aubry C, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Bacterial agents in 248 ticks removed from people from 2002 to 2013. *Ticks Tick-borne Dis* 2016;7(3):475-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.02.003>
15. Margos G, Gofton A, Wibberg D, Dangel A, Marosevic D, Loh SM, et al. The genus *Borrelia* reloaded. *PLoS one* 2018;13(12):e0208432. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208432>
16. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill* 2011;16(27).
17. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, Neitzel DF, Respcio-Kingry LB, Davis JP, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):556-64. [https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00464-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00464-8)
18. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1816-23. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1710.101474>
19. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(3):291-3. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1215469>
20. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet* 2013;382(9892):658. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61644-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61644-x)
21. Chowdri HR, Gugliotta JL, Berardi VP, Goethert HK, Molloy PJ, Sterling SL, Telford SR. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann Intern Med* 2013;159(1):21-7. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005>
22. Tobudic S, Burgmann H, Stanek G, Winkler S, Schötta AM, Obermüller M, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection, Austria. *Emerg Infect Dis* 2020;26(9):2201-4.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2609.191501>

23. Boyer PH, Koetsveld J, Zilliox L, Sprong H, Talagrand-Reboul É, Hansmann Y, *et al.* Assessment of *Borrelia miyamotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasit Vectors* 2020;13(1):199.
24. Marcos LA, Smith K, Reardon K, Weinbaum F, Spitzer ED. Presence of *Borrelia miyamotoi* infection in a highly endemic area of Lyme disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020;19(1):22.
25. Fioni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, *et al.* Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises (Argumentaire I) : prévention, épidémiologie, circonstances du diagnostic. *Med Mal Infect* 2019;49(5):318-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381>
26. Santé Publique France. Borréliose de Lyme : données. Surveillance nationale de la borréliose de Lyme [En ligne] 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/donnees>
27. Santé Publique France. Borréliose de Lyme et prévention des piqûres de tiques : où en est-on en France ? [En ligne] 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/borreliose-de-lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques-ou-en-est-on-en-france>
28. Thorin C, Rigaud E, Capek I, Andre-Fontaine G, Oster B, Gastinger G, Abadia G. Seroprevalence de la borréliose de Lyme et de l'encephalite a tiques chez des professionnels exposes dans le Grand est de la France. *Med Mal Infect* 2008;38(10):533-42.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.06.008>
29. Sykes RA, Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J Public Health* 2017;39(1):74-81.
<https://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdw017>
30. van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Simões M, Rood E, van Pelt W, Zeller H, Van Bortel W. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Euro Surveill* 2017;22(27).
<https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2017.22.27.30569>
31. Vandekerckhove O, De Buck E, Van Wijngaerden E. Lyme disease in Western Europe: an emerging problem? A systematic review. *Acta Clin Belg* 2019:244-52.
32. Methorst MM, Uijen AA, Schers H, Tiersma WP, Hautvast JLA, Van Jaarsveld CHM. Incidence, presentation and management of Lyme disease in Dutch general practice. *Fam Pract* 2018;36(2):110-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmz038>
33. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ* 2020;369:m1041.
34. Tulloch JSP, Christley RM, Radford AD, Warner JC, Beadsworth MJB, Beeching NJ, Vivancos R. A descriptive epidemiological study of the incidence of newly diagnosed Lyme disease cases in a UK primary care cohort, 1998-2016. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):285.
35. Geebelen L, Van Cauteren D, Devleeschauwer B, Moreels S, Tersago K, Van Oyen H, *et al.* Combining primary care surveillance and a meta-analysis to estimate the incidence of the clinical manifestations of Lyme borreliosis in Belgium, 2015-2017. *Tick Tick Borne Dis* 2019;10(3):598-605.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.12.007>
36. Tetens MM, Haahr R, Dessau RB, Krogfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, *et al.* Changes in Lyme neuroborreliosis incidence in Denmark, 1996 to 2015. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11(6):101549.
37. Andreasen AM, Dehlendorff PB, Knudtzen FC, Bødker R, Kjær LJ, Skarphedinsson S. Spatial and temporal patterns of Lyme Neuroborreliosis on Funen, Denmark from 1995-2014. *Sci Rep* 2020;10(1):7796.
38. Binetruy F, Chevillon C, de Thoisy B, Garnier S, Duron O. Survey of ticks in French Guiana. *Ticks Tick-borne Dis* 2019;10(1):77-85.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.09.003>
39. Charles RA, Bermúdez S, Banović P, Alvarez DO, Díaz-Sánchez AA, Corona-González B, *et al.* Ticks and tick-borne diseases in Central America and the Caribbean: A one health perspective. *Pathogens* 2021;10(10).
<https://dx.doi.org/10.3390/pathogens10101273>
40. Société de médecine des voyages, Société française de parasitologie. Protection personnelle antivectorielle ou protection contre les onsectes piqueurs et les tiques. Paris: SMV; SFP; 2010.
<http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>
41. Personal protection against biting insects and ticks. *Parasite* 2011;18(1):93-111.
<https://dx.doi.org/10.1051/parasite/2011181093>
42. Haut Conseil de Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021 (à l'attention des professionnels de santé). *BEH* 2021;1 juin.
<https://dx.doi.org/https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=1035>
43. Herrington JE. Risk perceptions regarding ticks and Lyme disease: a national survey. *Am J Prev Med* 2004;26(2):135-40.
44. Butler AD, Sedghi T, Petrini JR, Ahmadi R. Tick-borne disease preventive practices and perceptions in an endemic area. *Ticks Tick Borne Dis* 2016;7(2):331-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.12.003>
45. Beaujean DJMA, Bults M, van Steenberghe JE, Voeten HACM. Study on public perceptions and protective behaviors regarding Lyme disease among the general public in the Netherlands: implications for prevention programs. *BMC public health* 2013;13:225.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-225>
46. Mitschler A, Grange F, Lipsker D, Jaulhac B, Piemont Y, Belanger P, *et al.* Connaissance et prévention des

borrélioses par piqûres de tiques. Enquête dans la population d'une région endémique européenne, l'Alsace. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131(6-7 Pt 1):547-53.

47. Pages F, Dautel H, Duvallet G, Kahl O, de Gentile L, Boulanger N. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;14(2):85-93.
<https://dx.doi.org/10.1089/vbz.2013.1410>

48. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Al-Rasheid KA, Mehlhorn H. Comparison of the tick repellent efficacy of chemical and biological products originating from Europe and the USA. *Parasitol Res* 2011;108(4):899-904.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00436-010-2131-4>

49. Jensenius M, Pretorius AM, Clarke F, Myrvang B. Repellent efficacy of four commercial DEET lotions against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae), the principal vector of *Rickettsia africae* in southern Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99(9):708-11.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.01.006>

50. Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. *BMJ* 2013;347:f7123. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7123>

51. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002;347(1):13-8. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011699>

52. Bissinger BW, Apperson CS, Sonenshine DE, Watson DW, Roe RM. Efficacy of the new repellent BioUD against three species of ixodid ticks. *Exp Appl Acarol* 2009;48(3):239-50.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10493-008-9235-x>

53. Elmhalli FH, Palsson K, Orberg J, Jaenson TG. Acaricidal effects of *Corymbia citriodora* oil containing para-menthane-3,8-diol against nymphs of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol* 2009;48(3):251-62.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10493-009-9236-4>

54. Trigg JK. Laboratory evaluation of a eucalyptus-based repellent against four biting arthropods. *Phytother Res* 1996;10:313-6.

55. Jaenson TG, Garboui S, Palsson K. Repellency of oils of lemon eucalyptus, geranium, and lavender and the mosquito repellent MyggA natural to *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the laboratory and field. *J Med Entomol* 2006;43(4):731-6.

56. Garboui SS, Jaenson TG, Palsson K. Repellency of MyggA Natural spray (para-menthane-3,8-diol) and RB86 (neem oil) against the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the field in east-central Sweden. *Exp Appl Acarol* 2006;40(3-4):271-7.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10493-006-9031-4>

57. Gardulf A, Wohlfart I, Gustafson R. A prospective cross-over field trial shows protection of lemon eucalyptus extract against tick bites. *J Med Entomol* 2004;41(6):1064-7.

58. Schwantes U, Dautel H, Jung G. Prevention of infectious tick-borne diseases in humans: Comparative studies of the repellency of different dodecanoic acid-

formulations against *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Parasit Vectors* 2008;1(1):8.
<https://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-1-8>

59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'efficacité des biocides répulsifs contre les tiques et aux modalités de leur utilisation. Saint-Denis: ANSM; 2018.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2018SA0105.pdf>

60. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mieux connaître et combattre les agents pathogènes transmis par les tiques [En ligne] 2022. <https://www.anses.fr/fr/content/mieux-conna%C3%A0tre-et-combattre-les-agents-pathog%C3%A8nes-transmis-par-les-tiques>

61. Santé Publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé). *BEH* 2022;(2 juin).

62. Mitchell C, Dyer M, Lin FC, Bowman N, Mather T, Meshnick S. Protective effectiveness of long-lasting permethrin impregnated clothing against tick bites in an endemic lyme disease setting: A randomized control trial among outdoor workers. *J Med Entomol* 2020;7(57):1532-8.

63. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about tick-borne encephalitis (TBE). Solna: ECDC; 2023.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet>

64. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques. Paris: HCSP; 2009.
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20091023_encephatiquenc_e.pdf.

65. Beaujean DJMA, Crutzen R, Gassner F, Ameling C, Wong A, van Steenberg JE, Ruwaard D. Comparing the effect of a leaflet and a movie in preventing tick bites and Lyme disease in The Netherlands. *BMC public health* 2016;16:495. <https://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3146-2>

66. Beaujean DJMA, Gassner F, Wong A, Steenberg JE, Crutzen R, Ruwaard D. Education on tick bite and Lyme borreliosis prevention, aimed at schoolchildren in the Netherlands: comparing the effects of an online educational video game versus a leaflet or no intervention. *BMC public health* 2016;16(1):1163.

67. Mowbray F, Amlôt R, Rubin GJ. Ticking all the boxes? A systematic review of education and communication interventions to prevent tick-borne disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12(9):817-25.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0774>

68. Shadick NA, Zibit MJ, Nardone E, DeMaria A, Jr., Iannaccone CK, Cui J. A school-based intervention to increase lyme disease preventive measures among elementary school-aged children. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16(8):507-15.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2016.1942>

69. Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2001;16(3):263-8. <https://dx.doi.org/10.1006/jaut.2000.0495>
70. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287(1-2):41-52.
71. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de dermatologie, Société française de rhumatologie, Société nationale française de médecine interne. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Paris: SPILF; 2006. http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/2006-conf_consensus_lyme_texte_court.pdf
72. ESCMID Study Group for Lyme Borreliosis, European Concerted Action on Lyme Borreliosis. Tick tests for the detection of *Borrelia* are not recommended by the ESCMID study group for Lyme borreliosis (ESGBOR). Basel (S): ESCMID; 2013. https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/ESGBOR/Tick_tests_discouragement_ESGBOR2013.pdf
73. Santé Publique France. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques. Saint-Maurice: SPF; 2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/documents/depliant-flyer/maladie-de-lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques>
74. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. *Pediatrics* 1985;75(6):997-1002.
75. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. *Am J Emerg Med* 1995;13(1):14-6. [https://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90232-5](https://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(95)90232-5)
76. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med* 1998;9(3):137-42.
77. Académie Nationale de Pharmacie. Autotests. TROD. Rôle du pharmacien d'officine. Paris: Académie Nationale de Pharmacie; 2017.
78. Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires (FNSPBHU), Syndicat national des médecins biologistes de CHU (SNMB-CHU), Syndicat national des biologistes des hôpitaux (SNBH), Syndicat des jeunes biologistes médicaux (SJB), Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et biologie médicale (FNSIP-BM), Syndicat des laboratoires de biologie clinique (SLBC). Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique. Paris: SJB; 2017.
79. Hofhuis A, Harms M, van den Wijngaard C, Sprong H, van Pelt W. Continuing increase of tick bites and Lyme disease between 1994 and 2009. *Ticks Tick-Borne Dis* 2015;6(1):69-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.09.006>
80. Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, van der Giessen JWB, van Pelt W. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in the Netherlands. *PLoS ONE* 2013;8(5). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064361>
81. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(8):603-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1162-0>
82. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, Gern L. Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis* 2011;2(3):129-36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.05.002>
83. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis* 2011;15(3):e174-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.10.006>
84. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, *et al.* A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis* 2016;7(1):71-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.08.009>
85. Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, American College of Rheumatology, Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, *et al.* Clinical practice guidelines Arthritis Rheumatol 2021;73(1):12-20. <http://dx.doi.org/10.1002/art.41562>
86. European Study Group for Lyme borreliosis (ESGBOR), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, *et al.* To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):118-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.025>
87. National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. London: NICE; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/resources/lyme-disease-pdf-1837756839877>
88. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, *et al.* Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises. Argumentaire 2: diagnostic biologique, traitement, symptômes persistants au décours d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée. *Med Mal Infect* 2019;49(5):335-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.05.001>
89. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic

prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1137-44. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq097>

90. Schwameis M, Kündig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, *et al.* Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):322-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30529-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30529-1)

91. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, Bennema SC, Ferreira JA, Fonville M, *et al.* A single dose of doxycycline after an Ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: an open-label randomized controlled trial. *J Infect* 2021;82(1):98-104.

92. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, *et al.* Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345(2):79-84. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm200107123450201>

93. Kahl O, Gray JS. The biology of Ixodes ricinus with emphasis on its ecology. *Ticks Tick Borne Dis* 2023;14(2):102114. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102114>

94. Haut Conseil de la santé Publique. Avis relatif à l'actualisation des connaissances sur le risque de transmission des Borrelia via les produits sanguins labiles ou les greffes. Paris: HCSP; 2017. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=623>

95. Lipsker D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37(7-8):540-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.013>

96. Boye T. Sur quels éléments cliniques, épidémiologiques et biologiques faut-il évoquer la maladie de Lyme? Aspects dermatologiques et ophtalmologiques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37:5175-88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2007.10.002>

97. Berglund J, Hansen BU, Eitrem R. Lyme arthritis--a common manifestation in a highly endemic area in Sweden. *J Rheumatol* 1995;22(4):695-701.

98. Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. A comparison with Lyme disease. *Acta Derm Venereol* 1985;65(1):43-52.

99. Kuiper H, van Dam AP, Spanjaard L, de Jongh BM, Widjojokusumo A, Ramselaar TC, *et al.* Isolation of Borrelia burgdorferi from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1994;32(3):715-20.

100. Strle F, Cheng Y, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Nelson JA, *et al.* Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in resolved erythema migrans lesions. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):380-9.

101. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment

of Borrelia culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996;24(1):64-8.

102. Eriksson P, Schröder MT, Niiranen K, Nevanlinna A, Panelius J, Ranki A. The many faces of solitary and multiple erythema migrans. *Acta Dermato-Venereol* 2013;93(6):693-700. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1549>

103. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A, *et al.* Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci* 2017;15:Doc14. <https://dx.doi.org/10.3205/000255>

104. Paul S, Song PI, Ogbechie OA, Sugai DY, Morley KW, Schalock PC, Kroshinsky D. Vesiculobullous and hemorrhagic erythema migrans: uncommon variants of a common disease. *Int J Dermatol* 2016;55(2):e79-82. <https://dx.doi.org/10.1111/ijd.12927>

105. Schutzer SE, Berger BW, Krueger JG, Eshoo MW, Ecker DJ, Aucott JN. Atypical erythema migrans in patients with PCR-positive Lyme disease. *Emerg Infect Dis* 2013;19(5):815-7. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1905.120796>

106. Arnez M, Pleterški-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):498-504.

107. Eliassen KE, Reiso H, Berild D, Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(12):1290-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.028>

108. Stupica D, Maraspin V, Bogovic P, Ogrinc K, Blagus R, Cerar T, Strle F. Comparison of clinical course and treatment outcome for patients with early disseminated or early localized Lyme borreliosis. *JAMA Dermatol* 2018;154(9):1050-6. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2306>

109. Wormser GP, McKenna D, Karmen CL, Shaffer KD, Silverman JH, Nowakowski J, *et al.* Prospective evaluation of the frequency and severity of symptoms in Lyme disease patients with erythema migrans compared with matched controls at baseline, 6 months, and 12 months. *Clin Infect Dis* 2020;71(12):3118-24.

110. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, *et al.* Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies *Med Mal Infect* 2019;49(5):296-317. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.05.006>

111. Cruickshank M, O'Flynn N, Faust SN. Lyme disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2018;361:k1261. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1261>

112. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, *et al.* Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by Borrelia burgdorferi sensu stricto in New York State and by Borrelia afzelii in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130(1):32-6.

113. Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *Br J Dermatol* 2002;146(5):872-6.
114. Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):493-7.
115. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL, *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002;136(6):421-8.
116. Maraspin V, Nahtigal Klevisar M, Ruzic-Sabljić E, Lusa L, Strle F. Borrelial lymphocytoma in adult patients. *Clin Infect Dis* 2016;63(7):914-21. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw417>
117. Mullegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(6):355-68. <https://dx.doi.org/10.2165/0128071-200809060-00002>
118. Plörer A, Sepp N, Schmutzhard E, Krabichler S, Trobos S, Schauer G, *et al.* Effects of adequate versus inadequate treatment of cutaneous manifestations of Lyme borreliosis on the incidence of late complications and late serologic status. *J Invest Dermatol* 1993;100(2):103-9.
119. Strle F, Pleterški-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992;20(4):201-6.
120. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004;31(3):232-40.
121. Llamas-Velasco M, Paredes BE. *Borrelia* lymphocytoma mimicking butterfly rash in a pediatric patient. *Am J Dermatopathol* 2018;40(3):216-8. <https://dx.doi.org/10.1097/dad.0000000000001013>
122. Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Tortel MC, Audhuy B, *et al.* *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):530-4.
123. Ogrinc K, Maraspin V, Lusa L, Cerar Kišek T, Ružič-Sabljić E, Strle F. Acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and microbiological characteristics of a cohort of 693 Slovenian patients. *J Intern Med* 2021;290(2):335-48. <https://dx.doi.org/10.1111/ijom.13266>
124. Leeftang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, *et al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:140. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1468-4>
125. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, *et al.* Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans ACA): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(4):685-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.046>
126. Nordberg CL, Bodilsen J, Knudtzen FC, Storgaard M, Brandt C, Wiese L, *et al.* Lyme neuroborreliosis in adults: A nationwide prospective cohort study. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11(4). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101411>
127. Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T, *et al.* Course and outcome of early European Lyme neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): clinical and laboratory findings. *Clin Infect Dis* 2016;63(3):346-53. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw299>
128. Kortela E, Kanerva MJ, Puustinen J, Hurme S, Airas L, Lauhio A, *et al.* Oral doxycycline compared to intravenous ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis: a multicentre, equivalence, randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 2021;72(8):1323-31.
129. Bierman SM, van Kooten B, Vermeeren YM, Brintjes TD, van Hees BC, Bruinsma RA, *et al.* Incidence and characteristics of Lyme neuroborreliosis in adult patients with facial palsy in an endemic area in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2019;147:e160.
130. Rojko T, Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, Cerar-Kišek T, Glinšek Biškup U, *et al.* *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in patients with peripheral facial palsy. *Ticks Tick-Borne Dis* 2019;10(2):398-406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.11.019>
131. Garro A, Avery RA, Cohn KA, Neville DN, Balamuth F, Levas MN, *et al.* Validation of the rule of 7's for identifying children at low-risk for Lyme meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(4):306-9. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003003>
132. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz H-I, Hunfeld K-P, *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *German medical science* 2020;18:Doc03. <http://dx.doi.org/10.3205/000279>
133. Knudtzen FC, Eikeland R, Bremell D, Quist-Paulsen E, Johansen IS, Solheim A-M, Skarphéinsson S. Lyme neuroborreliosis with encephalitis: a systematic literature review and a Scandinavian cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(5):649-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.001>
134. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kulakowska A, Zajkowska O, Kubas B, *et al.* Cerebrovascular manifestations of Lyme neuroborreliosis - A systematic review of published cases. *Front Neurol* 2017;8(APR). <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00146>
135. Mironova M, Kortela E, Kurkela S, Kanerva M, Curtze S. Lyme neuroborreliosis-associated cerebrovascular events in the Finnish endemic area. *J Neurological Sc* 2021;427. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2021.117544>

136. Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, Møller JK, *et al.* Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1998. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1998>
137. Backman K, Skogman BH. Occurrence of erythema migrans in children with Lyme neuroborreliosis and the association with clinical characteristics and outcome - a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2018;18(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1163-2>
138. Monteventi O, Steinlin M, Regényi M, Roulet-Perez E, Weber P, Fluss J. Pediatric stroke related to Lyme neuroborreliosis: Data from the Swiss NeuroPaediatric Stroke Registry and literature review. *Eur J Paediatric Neurol* 2018;22(1):113-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.10.010>
139. Haahr R, Tetens MM, Dessau RB, Krogfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, *et al.* Risk of neurological disorders in patients with European Lyme neuroborreliosis. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1511-6.
140. European Federation of Neurology Societies, Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17(1):8-16, e1-4. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x>
141. 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(1):7-17. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780200102>
142. Grillon A, Scherlinger M, Boyer PH, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A, *et al.* Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):1105-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.09.007>
143. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107(5):725-31. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-5-725>
144. Corre C, Coiffier G, Le Goff B, Ferreyra M, Guennic X, Patrat-Delon S, *et al.* Lyme arthritis in Western Europe: a multicentre retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41(1):21-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-021-04334-y>
145. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, Weis JJ, Steere AC. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(8):449-61. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00648-5>
146. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3079-86. <https://dx.doi.org/10.1002/art.22131>
147. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2238-47. <https://dx.doi.org/10.1002/art.30384>
148. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):878-88.
149. Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh B, Sherry DD, Rose CD. Pediatric antibiotic-refractory Lyme arthritis: A multicenter case-control study. *J Rheumatol* 2019;46(8):943-51. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180775>
150. Raffetin A, Schemoul J, Chahour A, Nguala S, Caraux-Paz P, Paoletti G, *et al.* Multidisciplinary management of suspected Lyme borreliosis: Clinical features of 569 patients, and factors associated with recovery at 3 and 12 months, a prospective cohort study. *Microorganisms* 2022;10(3). <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10030607>
151. Voitey M, Bouiller K, Chirouze C, Fournier D, Bozon F, Klopfenstein T. Functional signs in patients consulting for presumed Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* 2020;50(5):423-7.
152. Nikolic A, Boljevic D, Bojic M, Veljkovic S, Vukovic D, Paglietti B, *et al.* Lyme endocarditis as an emerging infectious disease: A review of the literature. *Front Microbiol* 2020;11:278.
153. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93(1):8-16.
154. Lelovas P, Dontas I, Bassiakou E, Xanthos T. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2008;129(1):15-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.01.044>
155. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110(5):339-45.
156. Lorincz I, Lakos A, Kovacs P, Varvolgyi C, Polgar P, Worum F. Temporary pacing in complete heart block due to Lyme disease: a case report. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12(8):1433-6.
157. N'Guyen Y, Lesaffre F, Metz D, de Martino S, Jaulhac B, Andréoletti L. No serological evidence for *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in patients with dilated cardiomyopathy in Northern France. *Infect Dis* 2016;48(10):763-4. <https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1193790>
158. Motamed M, Liblik K, Miranda-Arboleda AF, Wamboldt R, Wang CN, Cingolani O, *et al.* Disseminated Lyme disease and dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2022;33(8):531-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2022.05.010>

159. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(6):717-26.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.035>
160. Kubanek M, Sramko M, Berenova D, Hulinska D, Hrbackova H, Maluskova J, *et al.* Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14(6):588-96.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs027>
161. Palecek T, Kuchynka P, Hulinska D, Schramlova J, Hrbackova H, Vitkova I, *et al.* Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2010;199(2):139-43.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00430-009-0141-6>
162. Piccirillo BJ, Pride YB. Reading between the Lyme: is *Borrelia burgdorferi* a cause of dilated cardiomyopathy? The debate continues. *Eur J Heart Fail* 2012;14(6):567-8.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs047>
163. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis--diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(12):202-8.
<https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0202>
164. Cary NRB, Fox DJM, Cutler SJ, Shapiro LM, Grace AA. Fatal Lyme carditis and endodermal heterotopia of the atrioventricular node. *Portgrad Med J* 1990;66:134-6.
165. Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, Forrester JD, DeLeon Carnes M, Molins C, *et al.* Cardiac tropism of *borrelia burgdorferi*: An autopsy study of sudden cardiac death associated with Lyme carditis. *Am J Pathol* 2016;186(5):1195-205.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.027>
166. Centers for Disease Control and Prevention. Three sudden cardiac deaths associated with Lyme Carditis — United States, November 2012–July 2013. *Morb Mortal Week Rep* 2013;62(49).
167. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the fields : Update on Lyme Carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death — United States. *Morb Mortal Weekly Report* 2014;63(43).
168. Neville DN, Alexander ME, Bennett JE, Balamuth F, Garro A, Levas MN, *et al.* Electrocardiogram as a lyme disease screening test. *J Pediatrics* 2021;238:228-32.e1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.010>
169. Szymanska A, Platek AE, Dluzniewski M, Szymanski FM. History of lyme disease as a predictor of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;125(11):1651-4.
170. Suedkamp M, Lissel C, Eiffert H, Flesch M, Boehm M, Mehlhorn U, *et al.* Cardiac myocytes of hearts from patients with end-stage dilated cardiomyopathy do not contain *Borrelia burgdorferi* DNA. *Am Heart J* 1999;138(2 Pt 1):269-72.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70111-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70111-0)
171. Bodaghi B. Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37(7-8):518-22.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.016>
172. Blanc F, Ballonzoli L, Marcel C, De Martino S, Jaulhac B, de Seze J. Lyme optic neuritis. *J Neurol Sci* 2010;295(1-2):117-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.05.009>
173. Todorovic L, Ibisevic M, Alajbegovic A, Suljic-Mehmedika E, Jurisic V. Bilateral retrobulbar optic neuritis as first signs of Lyme disease. *Med Arh* 2008;62(2):117-8.
174. Rifkin LM, Vadboncoeur J, Minkus CC, Dunn EN, Moorthy RS, Bhatt N, *et al.* The utility of lyme testing in the workup of ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2019:1-5.
175. Lindström BE, Skogman BH, Lindström AK, Tallstedt L, Nilsson K. *Borrelia* ocular infection: A case report and a systematic review of published cases. *Ophthalmic research* 2022;65(2):121-30.
<http://dx.doi.org/10.1159/000521307>
176. Earl AK, Sullivan KM, Warfel D, Feldman SM, Richardson CM, Vyas G, *et al.* Lyme disease and schizophrenia: Case studies from an adjunctive minocycline study. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39:S62-S3. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt011>
177. Hajek T, Paskova B, Janovska D, Bahbouh R, Hajek P, Libiger J, Hoschl C. Higher prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in psychiatric patients than in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):297-301.
<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.297>
178. Nadelman RB, Herman E, Wormser GP. Screening for Lyme disease in hospitalized psychiatric patients: prospective serosurvey in an endemic area. *Mt Sinai J Med* 1997;64(6):409-12.
179. Fallon BA, Madsen T, Erlangsen A, Benros ME. Lyme Borreliosis and associations with mental disorders and suicidal behavior: A nationwide Danish cohort study. *Am J Psychiatry* 2021;178(10):921-31.
<https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20091347>
180. Tetens MM, Haahr R, Dessau RB, Krogfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, *et al.* Assessment of the risk of psychiatric disorders, use of psychiatric hospitals, and receipt of psychiatric medication among patients with lyme neuroborreliosis in Denmark. *JAMA Psychiatry* 2021;78(2):177-86.
181. Ruiz VH, Edjolo A, Roubaud-Baudron C, Jaulhac B, Avila-Funes JA, Dartigues JF, *et al.* Association of seropositivity to *borrelia burgdorferi* with the risk of neuropsychiatric disorders and functional decline in older adults: The aging multidisciplinary investigation study. *JAMA Neurol* 2020;77(2):210-4.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3292>
182. Wormser GP, Park K, Madison C, Rozenberg J, McKenna D, Scavarda C, *et al.* Evaluation of prospectively followed adult patients with erythema migrans using the beck depression inventory second edition. *Am J Med* 2019;132(4):519-24.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.11.039>

183. Gunaratne P, Lloyd AR, Vollmer-Conna U. Mood disturbance after infection. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(12):1152-64.
<https://dx.doi.org/10.1177/0004867413503718>
184. Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV. Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(1):41-50.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000251024.43400.9a>
185. Waddell LA, Greig J, Lindsay LR, Hinckley AF, Ogden NH. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS one* 2018;13(11):e0207067.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0207067>
186. Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C, Klade H, Breier F, Luger A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21(3):121-8.
187. Stricker RB, Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(11):1303-6. <https://dx.doi.org/10.1586/14787210.2015.1081056>
188. 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(1):67-8.
<https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-1-67>
189. de Pont CD, Lowe SH, Goossens VJ. Successful treatment of neuroborreliosis in an HIV patient with simultaneous *Borrelia*, HIV-1 and Epstein-Barr virus genomes in liquor. *AIDS* 2013;27(7):1196-7.
<https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835fac6e>
190. van Burgel ND, Oosterloo M, Kroon FP, van Dam AP. Severe course of Lyme neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient; case report and review of the literature. *BMC Neurol* 2010;10:117.
<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-10-117>
191. Société française d'étude et de traitement de la douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 2010;11(1):3-21.
<https://doi.org/10.1016/j.douleur.2009.12.009>
192. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol* 2016;263(1):17-24.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7923-0>
193. Eikeland R, Mygland A, Herlofson K, Ljostad U. Risk factors for a non-favorable outcome after treated European neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 2013;127(3):154-60.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01690.x>
194. Zotter S, Koch J, Schlachter K, Katzensteiner S, Dorninger L, Brunner J, *et al.* Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis. *Neuropediatrics* 2013;44(6):346-53.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349724>
195. Vazquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003;112(2):e93-7.
196. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(32):703.
197. AMMI Canada position statement on the diagnosis and treatment of people with persistent symptoms that have been attributed to Lyme disease. *Jammi* 2019;4(2):43-6.
<http://dx.doi.org/10.3138/jammi.2019.03.17.eng>
198. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Chevenne F. Résultats du contrôle du marché des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme. Saint-Denis: ANSM; 2017.
<https://ansm.sante.fr/page/resultats-du-contrôle-du-marché-des-réactifs-de-sérologie-de-la-borreliose-de-lyme>
199. National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. Quality standard. London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/qs186/resources/lyme-disease-pdf-75545724732613>
200. Nigrovic LE, Bennett JE, Balamuth F, Levas MN, Neville D, Lyons TW, *et al.* Diagnostic performance of c6 enzyme immunoassay for Lyme Arthritis. *Pediatrics* 2020;145(1).
201. Zannoli S, Fantini M, Semprini S, Marchini B, Ceccarelli B, Sparacino M, *et al.* Multicenter evaluation of the C6 Lyme ELISA kit for the diagnosis of Lyme disease. *Microorganisms* 2020;8(3).
202. Davis IRC, McNeil SA, Allen W, MacKinnon-Cameron D, Lindsay LR, Bernat K, *et al.* Performance of a modified two-tiered testing enzyme immunoassay algorithm for serologic diagnosis of Lyme disease in Nova Scotia. *J Clin Microbiol* 2020;58(7).
203. Hatchett T, Lindsay R. Modified two-tiered testing algorithm for Lyme disease serology: the Canadian context. *Can Commun Dis Rep* 2020;46(5):125-31.
204. Hoornstra D, Stukolova OA, Karan LS, Sarkysyan DS, Kolyasnikova NM, Markelov ML, *et al.* Development and validation of a protein array for detection of antibodies against the tick-borne pathogen *Borrelia miyamotoi*. *Microbiol Spectr* 2022;10(6):e0203622.
<https://dx.doi.org/10.1128/spectrum.02036-22>
205. Porwancher R, Landsberg L. Optimizing use of multi-antibody assays for Lyme disease diagnosis: A bioinformatic approach. *PLoS one* 2021;16(9):e0253514.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253514>
206. Reifert J, Kamath K, Bozekowski J, Lis E, Horn EJ, Granger D, *et al.* Serum Epitope Repertoire Analysis Enables Early Detection of Lyme Disease with Improved Sensitivity in an Expandable Multiplex Format. *Journal of clinical microbiology* 2021;59(2).
<https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01836-20>

207. Hillerdal H, Henningsson AJ. Serodiagnosis of Lyme borreliosis-is IgM in serum more harmful than helpful? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(6):1161-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-04093-2>
208. Hoeve-Bakker BJA, Jonker M, Brandenburg AH, den Reijer PM, Stelma FF, van Dam AP, *et al.* The performance of nine commercial serological screening assays for the diagnosis of Lyme borreliosis: A multicenter modified two-gate design study. *Microbiol Spectr* 2022;10(2):e0051022. <https://dx.doi.org/10.1128/spectrum.00510-22>
209. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Informations sur la sérologie *Borrelia burgdorferi* : Arrêt de la réalisation des IgM par le CNR des *Borrelia* [En ligne] 2021. https://www.chru-strasbourg.fr/wp-content/uploads/2022/02/Interet_des_IgM_Lyme_avril_2021.pdf
210. Jeantin L, Rodriguez-Regent C, De Martino S, Gayraud M, Cosserrat J. Intrathecal antibody kinetics in neuroborreliosis: A report on three cases and a literature review. *Infect Dis Now* 2021;51(7):627-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2021.02.006>
211. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, Parola P. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* 2019;49(2):121-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.011>
212. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, *et al.* Erratum to "Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies" *Med. Mal. Infect.* 49 (2019) 296-317. *Med Mal Infect* 2019;49(7):558-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.08.006>
213. Pancewicz SA, Garlicki AM, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S, *et al.* Diagnosis and treatment of tick-borne diseases recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegląd epidemiologiczny* 2015;69(2):309-16, 421-8.
214. Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique. Borréliose de Lyme (infection à *Borrelia*). Bruxelles: BAPCOC; 2016. http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/guide-lyme_borreliose_fr_2016_16dec.pdf
215. Fingerle V, Eiffert H, Gessner A, Göbel U, Hofmann H, Hunfeld KP, *et al.* MiQ12 Lyme-Borreliose. Dans: Podbielski A, Abele-Horn M, Karsten Becker MH, Eberhard Kniehl, Harald Mauch, Holger Rüssmann, ed. *MiQ. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik* : Elsevier; 2017. p. 1-68.
216. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld K-P, Huppertz H-I, Krause A, Rauer S, Ruf B. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *German Med Sci* 2017;15:Doc14. <http://dx.doi.org/10.3205/000255>
217. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):484-509. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.18.3.484-509.2005>
218. Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000;5(2):139-50. <https://dx.doi.org/10.1054/xd.2000.7179>
219. Ornstein K, Berglund J, Bergström S, Norrby R, Barbour AG. Three major Lyme *Borrelia* genospecies (*Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified by PCR in cerebrospinal fluid from patients with neuroborreliosis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):341-6. <https://dx.doi.org/10.1080/00365540110080313>
220. Barstad B, Quarsten H, Tveitnes D, Noraas S, Ask IS, Saeed M, *et al.* Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in cerebrospinal fluid of children with Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2018;56(5):e01868-17. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01868-17>
221. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3375-9. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.00410-08>
222. Markowicz M, Schötta AM, Kundi M, Bogovič P, Ogrinc K, Strle F, Stanek G. CXCL13 concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other neurological disorders determined by Luminex and ELISA. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9(5):1137-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.04.008>
223. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(12):1234-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.007>
224. Lintner H, Hochgatterer-Rechberger P, Pischinger B, Seier J, Vollmann P, Haushofer A, *et al.* Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid CXCL13 for diagnosing Lyme neuroborreliosis - a study on 1410 patients and review of the literature. *J Neurol Sci* 2020;414:116843.
225. Van Gorkom T, Van Arkel GHJ, Heron M, Voet W, Thijsen SFT, Kremer K. The usefulness of two cxcl13 assays on cerebrospinal fluid for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis: A retrospective study in a routine clinical setting. *J Clin Microbiol* 2021;59(9). <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00255-21>
226. Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, *et al.* Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(1):51-9.
227. Aase A, Hajdusek O, Øines Ø, Quarsten H, Wilhelmsson P, Herstad TK, *et al.* Validate or falsify: Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood. *Infect Dis* 2016;48(6):411-9. <https://dx.doi.org/10.3109/23744235.2016.1144931>

228. van Gorkom T, Voet W, Sankatsing SUC, Nijhuis CDM, Ter Haak E, Kremer K, Thijsen SFT. Prospective comparison of two enzyme-linked immunosorbent spot assays for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *Clin Exp Immunol* 2020;199(3):337-56.
229. Baarsma ME, van de Schoor FR, Gauw SA, Vrijmoeth HD, Ursinus J, Goudriaan N, *et al.* Diagnostic parameters of cellular tests for Lyme borreliosis in Europe (VICTORY study): a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1388-96.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00205-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00205-5)
230. van de Schoor FR, Baarsma ME, Gauw SA, Joosten LAB, Kullberg BJ, van den Wijngaard CC, Hovius JW. Validation of cellular tests for Lyme borreliosis (VICTORY) study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):732.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4323-6>
231. Shan J, Jia Y, Teuliãres L, Patel F, Clokie MRJ. Targeting multicopy prophage genes for the increased detection of borrelia burgdorferi Sensu Lato (s.l.), the causative agents of lyme disease, in blood. *Front Microbiol* 2021;12:651217.
<https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.651217>
232. van de Schoor FR, Baarsma ME, Leeflang MMG, Fingerle V, Margos G, Hovius JW, van Dam AP. Opinion: Methodological shortcomings in the study on a prophage-based PCR test for lyme borreliosis. *Front Microbiol* 2021;12:802131.
<https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.802131>
233. Goodman JL, Bradley JF, Ross AE, Goellner P, Lagus A, Vitale B, *et al.* Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. *Am J Med* 1995;99(1):6-12.
234. Picken MM, Picken RN, Han D, Cheng Y, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, *et al.* A two year prospective study to compare culture and polymerase chain reaction amplification for the detection and diagnosis of Lyme borreliosis. *Mol Pathol* 1997;50(4):186-93.
235. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Failure of *Borrelia burgdorferi* to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(1):34-7.
236. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 1992;30(2):359-61.
237. Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Cimperman J, Strle F, Lotric-Furlan S, Stupica D, Cerar T. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in two different culture media, MKP and BSK-H. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(7):636-41.
<https://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12457>
238. Mercier G, Burckel A, Lucotte G. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in urine specimens of patients with erythema migrans lesions. *Mol Cell Probes* 1997;11(2):89-94.
<https://dx.doi.org/10.1006/mcpr.1996.0090>
239. Aberer E, Bergmann AR, Derler AM, Schmidt B. Course of *Borrelia burgdorferi* DNA shedding in urine after treatment. *Acta Derm Venereol* 2007;87(1):39-42.
<https://dx.doi.org/10.2340/00015555-0172>
240. Robertson J, Murdoch S, Foster L, Green S. Isolation and species typing of Lyme borreliosis spirochaetes from UK patients with erythema migrans. *Eur J Epidemiol* 1999;15(5):499-500.
241. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Agüero-Rosenfeld ME, Girao G, *et al.* Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin Infect Dis* 2001;33(12):2023-7.
<https://dx.doi.org/10.1086/324490>
242. Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM, Schellekens JF. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(1):109-16.
243. Schwartz I, Wormser GP, Schwartz JJ, Cooper D, Weissensee P, Gazumyan A, *et al.* Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions. *J Clin Microbiol* 1992;30(12):3082-8.
244. Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J, *et al.* Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(3):243-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.026>
245. O'Rourke M, Traweger A, Lusa L, Stupica D, Maraspin V, Barrett PN, *et al.* Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR. *PLoS one* 2013;8(5):e63968.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063968>
246. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2658-65.
247. Møter SE, Hofmann H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32(12):2980-8.
248. Jahfari S, Krawczyk A, Coipan EC, Fonville M, Hovius JW, Sprong H, Takumi K. Enzootic origins for clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol* 2016;49:48-54.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.12.030>
249. Moniuszko A, Dunaj J, Zajkowska J, Czupryna P, Swierzbinska R, Guziejko K, *et al.* Comparison of detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with erythema migrans

- in north-eastern Poland. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(1):11-4.
<https://dx.doi.org/10.5114/pdia.2014.40940>
250. Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM, *et al.* Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* from whole blood of patients with early Lyme disease. *PLoS one* 2012;7(5):e36825.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036825>
251. Stupica D, Lusa L, Maraspin V, Bogovic P, Vidmar D, O'Rourke M, *et al.* Correlation of culture positivity, PCR positivity, and burden of *borrelia burgdorferi* sensu lato in skin samples of erythema migrans patients with clinical findings. *PLoS One* 2015;10(9):e0136600.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0136600>
252. Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):541-7.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cir464>
253. Wormser GP, Schriefer M, Agüero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, *et al.* Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(1):9-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.003>
254. Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB, Schriefer ME. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3755-62.
<https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01409-14>
255. Wormser GP, Levin A, Soman S, Adenikinju O, Longo MV, Branda JA. Comparative cost-effectiveness of two-tiered testing strategies for serodiagnosis of lyme disease with noncutaneous manifestations. *J Clin Microbiol* 2013;51(12):4045-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01853-13>
256. Ørbæk M, Bodilsen J, Gyntersen RMM, Shekhrajka N, Nordberg CL, Larsen L, *et al.* CT and MR neuroimaging findings in patients with Lyme neuroborreliosis: A national prospective cohort study. *J Neurol Sci* 2020;419:117176.
257. van Dop WA, Kersten MJ, de Wever B, Hovius JW. Seronegative lyme neuroborreliosis in a patient using rituximab. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
<https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007627>
258. Gampourou F, Taithe F, Moisset X, Clavelou P. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient treated by rituximab. *Rev Neurol* 2016;172(2):166-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.06.009>
259. Maraspin V, Bogovič P, Rojko T, Ružič-Sabljic E, Strle F. Erythema migrans: Course and outcome in patients treated with Rituximab. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(7):ofz292. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz292>
260. Wagemakers A, Visser MC, de Wever B, Hovius JW, van de Donk N, Hendriks EJ, *et al.* Case report: persistently seronegative neuroborreliosis in an immunocompromised patient. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):362.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3273-8>
261. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2007;14(8):873-6.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01799.x>
262. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153-6.
263. Ruzic-Sabljic E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(6):474-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.02.007>
264. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol* 2003;41(4):1791-3.
265. Martinot M. Bases microbiologiques et pharmacologiques du traitement de la borréliose de Lyme. Traitement et suivi de la phase aiguë (érythème migrant). *Med Mal Infect* 2007;37(7-8):394-409.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.028>
266. Veinović G, Cerar T, Strle F, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Ružič-Sabljic E. In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi sensu stricto* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(3):288-91.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.11.016>
267. Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The effect of artesunate on short-term memory in Lyme borreliosis. *Med Hypotheses* 2017;105:4-5.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.015>
268. World Health Organization, Malaria Policy Advisory Committee Meeting. WHO technical document of the use of non-pharmaceutical forms of Artemisia. Geneva: WHO; 2019.
<https://www.who.int/docs/default-source/malaria/mpac-documentation/mpac-october2019-session3-non-pharmaceutical-use-artemisia.pdf>
269. Ates L, Hanssen-Hübner C, Norris DE, Richter D, Krawczyk P, Hunfeld KP. Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ticks Tick-borne Dis* 2010;1(1):30-4.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2009.11.004>
270. Baker PJ. A review of antibiotic-tolerant persisters and their relevance to posttreatment lyme disease symptoms. *Am J Med* 2020;133(4):429-31.
271. Van Bambeke F, Tulkens PM. [Pharmacodynamics of antibiotics in CSF: principles and consequences (predictive factors of efficacy)]. *Med Mal Infect* 2009;39(7-8):483-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.038>

272. Le Tilly O, Bretonnière C, Grégoire M. La pharmacologie des antibiotiques dans le liquide cébrospinal. *Méd Intensive Réanim* 2019;28. <https://dx.doi.org/10.3166/rea-2019-0116>
273. Mursic VP, Wilske B, Schierz G, Holmberger M, Süß E. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6(4):424-6. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02013102>
274. Nizič T, Velikanje E, Ružič-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wiener klinische Wochenschrift* 2012;124(13-14):427-33.
275. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, *et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785-91.
276. Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22-23):916-22.
277. Yang J, Wen S, Kong J, Yue P, Cao W, Xu X, *et al.* Forty years of evidence on the efficacy and safety of oral and injectable antibiotics for treating Lyme disease of adults and children: A network meta-analysis. *Microbiol Spectr* 2021;9(3):e0076121. <https://dx.doi.org/10.1128/Spectrum.00761-21>
278. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, Malawista SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99(1):22-6.
279. 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(2):91-6.
280. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543-50.
281. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367-72.
282. Torbahn G, Hofmann H, Rücker G, Bischoff K, Freitag MH, Dersch R, *et al.* Efficacy and safety of antibiotic therapy in early cutaneous Lyme borreliosis: A network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2018;154(11):1292-303. <https://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3186>
283. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002;109(6):1173-7.
284. Strle F, Stupica D, Bogovič P, Visintainer P, Wormser GP. Is the risk of early neurologic Lyme borreliosis reduced by preferentially treating patients with erythema migrans with doxycycline? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91(2):156-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.025>
285. Wormser GP, Brady KC, Cho MS, Scavarda CA, McKenna D. Efficacy of a 14-day course of amoxicillin for patients with erythema migrans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;94(2):192-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.003>
286. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117(4):273-80.
287. Luger SW, Pappone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, *et al.* Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661-7.
288. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, *et al.* Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337(5):289-94. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199707313370501>
289. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, *et al.* Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):697-704.
290. Stupica D, Velušček M, Blagus R, Bogovic P, Rojko T, Cerar T, Strle F. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(5):1352-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx534>
291. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993;21(2):83-8.
292. Breier F, Kunz G, Klade H, Stanek G, Aberer E. Erythema migrans: three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24(1):69-72. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01780662>
293. NorthTick, European Regional Development Fund, North Sea Region Programme. Tick-borne diseases in the North Sea Region - a comprehensive overview and recommendations for diagnostic, treatment and management strategies : European Union; 2023. <https://northsearegion.eu/media/24355/northtick-wp51-tbd-report-july-13th-2023.pdf>
294. Nguala S, Baux E, Patrat-Delon S, Saunier F, Schemoul J, Tattevin P, *et al.* Methodological quality assessment with the agree ii scale and a comparison of European and American guidelines for the treatment of Lyme borreliosis: A systematic review. *Pathogens* 2021;10(8). <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10080972>
295. Meissner HC, Steere AC. Management of pediatric Lyme disease: Updates from 2020 Lyme guidelines. *Pediatrics* 2022;149(3). <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2021-054980>

296. Stupica D, Collinet-Adler S, Blagus R, Gomišček A, Cerar Kišek T, Ružič-Sabljić E, Velušček M. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23(3):371-9. [https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00528-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00528-x)
297. Ravindra D, Huang G, Hallett K, Burgner DP, Gwee A, Silva MJ. Antibiotic Exposure and Dental Health: A Systematic Review. *Pediatrics* 2023;152(1). <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2023-061350>
298. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED. Is doxycycline appropriate for routine treatment of young children with erythema migrans? *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(11):1113-4. <https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002453>
299. International Lyme and Associated Diseases Society, Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(9):1103-35. <https://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.940900>
300. Swiss Society For Infectious Diseases, Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, *et al.* Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14353>
301. Haute Autorité de Santé. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
302. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 2010;123(1):79-86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.011>
303. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dunaj J, Pancewicz S, Garkowski A, Kondrusik M, *et al.* Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of the late form of Lyme borreliosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(5):490-4. <https://dx.doi.org/10.5114/ada.2018.77240>
304. Maraspin V, Mrvič T, Ružič-Sabljić E, Jurčić V, Strle F. Acrodermatitis chronica atrophicans in children: Report on two cases and review of the literature. *Ticks Tick Borne Dis* 2019;10(1):180-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.10.009>
305. Hassler D, Zoller L, Haude M, Hufnagel HD, Heinrich F, Sonntag HG. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990;18(1):16-20.
306. Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 1996;24(1):85-7.
307. Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayer R, Herzer P, Wilske B, *et al.* Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:324-45.
308. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment. *Acta Neurol Scand* 2002;106(5):253-7.
309. Solheim AM, Lorentzen Å R, Dahlberg AO, Flemmen H, Brune S, Forselv KJN, *et al.* Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blinded, randomised and placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(11):1222-8. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2022-329724>
310. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(8):690-5. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70119-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70119-4)
311. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, *et al.* Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):571-81. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0340-2>
312. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld K-P, Huppertz H-I, Dersch R. Lyme neuroborreliosis. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115(45):751-6. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0751>
313. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;12(CD006978). <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006978.pub2>
314. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44(7):1203-7.
315. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989;236(8):464-9.
316. Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children--a prospective study. *Infection* 1991;19(4):279-83.
317. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989;46(11):1190-4.
318. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991;163(2):311-8.
319. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, *et al.* A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(11-12):393-7.

320. Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis* 2010;50(4):512-20. <https://dx.doi.org/10.1086/649920>
321. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol* 2015;22(9):1249-59. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12744>
322. Avellan S, Bremell D. Adjunctive corticosteroids for Lyme neuroborreliosis peripheral facial palsy-a prospective study with historical controls. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):1211-5. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab370>
323. Jowett N, Gaudin RA, Banks CA, Hadlock TA. Steroid use in Lyme disease-associated facial palsy is associated with worse long-term outcomes. *Laryngoscope* 2017;127:1451-8. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.26273>
324. Wormser GP, McKenna D, Scavarda C, Karmen C. Outcome of facial palsy from Lyme disease in prospectively followed patients who had received corticosteroids. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91(4):336-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.03.016>
325. Marques A, Okpali G, Liepshutz K, Ortega-Villa AM. Characteristics and outcome of facial nerve palsy from Lyme neuroborreliosis in the United States. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(1):41-9. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.51488>
326. Arnason S, Skogman BH. Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC pediatrics* 2022;22(1):332. <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03335-w>
327. Committee of Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. : AAP; 2021. <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on?autologincheck=redirected>
328. Nigrovic LE, Chun TH, Vargas SE, Caffrey AR, Halperin JJ, Race JA, *et al.* Comparative effectiveness and complications of intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline in Lyme meningitis in children: a multicentre prospective cohort study. *BMJ open* 2023;13(2):e071141. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071141>
329. Stupica D, Bajrović FF, Blagus R, Cerar Kišek T, Collinet-Adler S, Lah A, *et al.* Clinical manifestations and long-term outcome of early Lyme neuroborreliosis according to the European Federation of Neurological Societies diagnostic criteria (definite versus possible) in central Europe. A retrospective cohort study. *Eur J Neurol* 2021;28(9):3155-66. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14962>
330. Deutsche Borreliose-Gesellschaft. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis. Jena: Deutsche Borreliose-Gesellschaft; 2010. <http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/guidelines.pdf>
331. European Concerted Action on Lyme Borreliosis, Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, *et al.* Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(1):69-79. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x>
332. American Academy of Neurology. Appendix D: Summary of evidence-based guideline for clinicians: Treatment of nervous system Lyme disease. *Continuum* 2015;21(6):1773-4. <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000263>
333. Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. *Pediatrics* 1995;96(6):1053-6.
334. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Strle F. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):449-54. <https://dx.doi.org/10.1080/00365540510027228>
335. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2015;262(11):2572-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7891-4>
336. Dersch R, Hottenrott T, Schmidt S, Sommer H, Huppertz H-I, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC neurology* 2016;16(1):189.
337. Haut Conseil de Santé Publique. La Borréliose de Lyme. Paris: HCSP; 2014. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=465>
338. Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(2):269-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.004>
339. Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, Malawista SE. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312(14):869-74. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm198504043121401>
340. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;1(8596):1191-4.
341. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, Lucas FL, McCarthy CA. Lyme arthritis: a comparison of presentation, synovial fluid analysis, and treatment course in children and adults. *Arthritis Care Res* 2013;65(12):1986-90. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22086>
342. Renaud I, Cachin C, Gerster JC. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. *Joint Bone Spine* 2004;71(1):39-43. [https://dx.doi.org/10.1016/s1297-319x\(03\)00160-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1297-319x(03)00160-x)
343. Nimmrich S, Becker I, Horneff G. Intraarticular corticosteroids in refractory childhood Lyme arthritis. *Rheumatol Int* 2014;34(7):987-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-013-2923-9>

344. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection* 1996;24(1):98-102.
345. Puechal X. Les traitements non antibiotiques de la borreliose de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37(7-8):473-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.021>
346. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):1056-60.
347. Tout AR, McClincy M, Anderson A, Nowalk A, Campfield BT. The impact of operative intervention in pediatric Lyme arthritis. *J Pediatr Orthop* 2021;41(10):e911-e6. <https://dx.doi.org/10.1097/bpo.0000000000001959>
348. Bernard A, Seve P, Abukhashab A, Roure-Sobas C, Boibieux A, Denis P, *et al.* Lyme-associated uveitis: Clinical spectrum and review of literature. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):874-85. <https://dx.doi.org/10.1177/1120672119856943>
349. Krause PJ, Bockenstedt LK. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. *Circulation* 2013;127(7):e451-4. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485>
350. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with Lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014;59(7):996-1000. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu411>
351. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society HR, Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, *et al.* 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2013;127(3):e283-352. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276ce9b>
352. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379(9814):461-73. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60103-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60103-7)
353. Chang C, Feemster KA, Coffin S, Handy LK. Treatment-related complications in children hospitalized with disseminated Lyme Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(3):e152-e4. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/pix060>
354. Schaevebek T, Bébéar CM, Bébéar C. Mycoplasmes et arthrites. *La Lettre de l'Infectiologue* 1999;14(4):141-5.
355. Sonnevile R, Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation* 2007;16(6):452-62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.09.004>
356. Bannister BA. Post-infectious disease syndrome. *Postgraduate Med J* 1988;64(753):559-67. <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.64.753.559>
357. Haute Autorité de Santé. Symptômes prolongés à la suite de la COVID - 19 : état des lieux des données épidémiologique. Analyse de la littérature. Saint-Denis Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/reco445_analyse_litterature_epidemiol_mel.pdf
358. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Singer DE. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):423-30. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00074.x>
359. El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA, Nieuwkerk P, Bossuyt PM, Speelman P, Prins JM. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130(4):1165-72. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1165>
360. Petersen I, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Risk and predictors of fatigue after infectious mononucleosis in a large primary-care cohort. *Qjmed* 2006;99(1):49-55. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci149>
361. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, *et al.* Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006;333(7568):575. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38933.585764.AE>
362. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Med* 2022;28(5):911-23. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>
363. Haute Autorité de Santé. Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19. Saint-Denis Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/cms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge
364. Jacquot R, Gerfaud-Valentin M, Mekki Y, Billaud G, Jamilloux Y, Sève P. Infection de l'adulte à Parvovirus. *Rev Med Interne* 2022;43(12):713-26. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.08.005>
365. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses* 2023;15(3). <https://dx.doi.org/10.3390/v15030782>
366. Syed U, Subramanian A, Wraith DC, Lord JM, McGee K, Ghokale K, *et al.* Incidence of immune-mediated inflammatory diseases following COVID-19: a matched cohort study in UK primary care. *BMC Med* 2023;21(1):363. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-023-03049-5>
367. Gynthersen RMM, Tetens MM, Ørbæk M, Haahr R, Fana V, Hansen K, *et al.* Classification of patients referred under suspicion of tick-borne diseases, Copenhagen, Denmark. *Ticks Tick Borne Dis* 2021;12(1):101591. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101591>

368. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, *et al.* Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infection* 2015;21(4):368.e11-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.014>
369. Jacquet C, Goehringer F, Moulinet T, Ganne Devonec MO, Mathey G, Tronel H, *et al.* Prise en charge multidisciplinaire des patients « suspects » de borréliose de Lyme : retour sur un an d'expérience d'un centre de référence. *Med Mal Infect* 2018;48(4):S111. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.280>
370. Kortela E, Kanerva M, Kurkela S, Oksi J, Järvinen A. Suspicion of Lyme borreliosis in patients referred to an infectious diseases clinic: what did the patients really have? *Clin Microbiol Infect* 2021;27(7):1022-8.
371. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Expertise Collective. Fibromyalgie. Paris: INSERM; 2020. <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-04/inserm-ec-2020-fibromyalgie-rapportcomplet.pdf>
372. Petersen MW, Schröder A, Jørgensen T, Ørnbøl E, Meinertz Dantoft T, Eliassen M, *et al.* Irritable bowel, chronic widespread pain, chronic fatigue and related syndromes are prevalent and highly overlapping in the general population: DanFunD. *Sci Rep* 2020;10(1):3273. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60318-6>
373. Brown RJ. Psychological mechanisms of medically unexplained symptoms: an integrative conceptual model. *Psychological bulletin* 2004;130(5):793-812. <https://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.130.5.793>
374. Kirmayer LJ, Sartorius N. Cultural models and somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007;69(9):832-40. <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b002c>
375. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016;338:114-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
376. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015;21(25):7621-36. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621>
377. Schovsbo SU, Møllehave LT, Petersen MW, Ahrendt Bjerregaard A, Eliassen M, Pedersen SB, *et al.* Association between infections and functional somatic disorders: a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open* 2022;12(11):e066037. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066037>
378. The biopsychosocial model in medical education. *New Engl J Med* 1982;307(12):760-1. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm198209163071225>
379. Russell A, Hepgul N, Nikkheslat N, Borsini A, Zajkowska Z, Moll N, *et al.* Persistent fatigue induced by interferon-alpha: a novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2019;100:276-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.032>
380. Tan PH, Ji J, Hsing CH, Tan R, Ji RR. Emerging roles of Type-I interferons in neuroinflammation, neurological diseases, and long-haul COVID. *Int J Mol Sci* 2022;23(22). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232214394>
381. Lemogne C, Gouraud C, Pitron V, Ranque B. Why the hypothesis of psychological mechanisms in long COVID is worth considering. *J Psychosom Res* 2023;165:111135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111135>
382. Burton C, Fink P, Henningsen P, Löwe B, Rief W. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC medicine* 2020;18(1):34. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-1505-4>
383. Puppo C, Préau M. Prévention et prise en charge de la maladie de Lyme : de la complexité et de la nécessité d'intégrer divers déterminants psychosociaux. *Santé Publique* 2019;S1(HS1):65-71. <https://dx.doi.org/10.3917/spub.190.0065>
384. Puppo C, Hansmann Y, Moinot L, Duval X, Chirouze C, Préau M. The social representations of diagnosing Lyme disease. *PLoS one* 2023;18(2):e0276800. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0276800>
385. Raffetin A, Chahour A, Schemoul J, Paoletti G, He Z, Baux E, *et al.* Acceptance of diagnosis and management satisfaction of patients with "suspected Lyme borreliosis" after 12 months in a multidisciplinary reference center: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):380. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08352-3>
386. Geebelen L, Lernout T, Devleeschauwer B, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Belkhir L, *et al.* Non-specific symptoms and post-treatment Lyme disease syndrome in patients with Lyme borreliosis: a prospective cohort study in Belgium (2016-2020). *BMC Infect Dis* 2022;22(1):756. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07686-8>
387. Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, Tulen AD, Knoop H, Gauw SA, *et al.* Prevalence of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: A prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;6:100142. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100142>
388. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-3. <https://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
389. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
390. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 1989;28(2):193-213. [https://dx.doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
391. Vézina-Im LA, Morin CM, Turcotte S, Desroches S. Validation de la version française du Sleep Health Index :

l'index sur la santé du sommeil. *Médecine du Sommeil* 2022;19(2):78-88.

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2021.11.003>

392. Infectious Diseases Society of America, Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-Rosenfeld ME, *et al.* Clinical Practice Guidelines Clin Infect Dis 2021;72(1):e1-e48.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>

393. Nemeth J, Bernasconi E, Heining U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, *et al.* Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.

<https://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14353>

394. Rebman AW, Bechtold KT, Yang T, Mihm EA, Soloski MJ, Novak CB, Aucott JN. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome. *Front Med* 2017;4:224.

<https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2017.00224>

395. Aucott JN, Yang T, Yoon I, Powell D, Geller SA, Rebman AW. Risk of post-treatment Lyme disease in patients with ideally-treated early Lyme disease: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2022;116:230-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.033>

396. Vrijmoeth HD, Ursinus J, Harms MG, Tulen AD, Baarsma ME, van de Schoor FR, *et al.* Determinants of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: a prospective observational cohort study. *EBioMedicine* 2023;98:104825.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104825>

397. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf

398. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25(24):3130-9.

<https://dx.doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>

399. Sébastien P, Jacques D, Catherine P, Xavier G. Diagnosis and treatment of "chronic Lyme": primum non nocere. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):642.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08618-w>

400. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3323862/fr/guide-du-parcours-de-soins-de-patients-presentant-une-suspicion-de-borreliose-de-lyme

401. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:20499361211009385.

<https://dx.doi.org/10.1177/20499361211009385>

402. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135(5):373-87.

<https://dx.doi.org/10.1111/acps.12698>

403. Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):372-80.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cit735>

404. Stupica D, Lusa L, Ruzic-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin Infect Dis* 2012;55(3):343-50.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/cis402>

405. Jones KL, Muellegger RR, Means TK, Lee M, Glickstein LJ, Damle N, *et al.* Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):85-92.

<https://dx.doi.org/10.1086/524022>

406. Lochhead RB, Arvikar SL, Aversa JM, Sadreyev RI, Strle K, Steere AC. Robust interferon signature and suppressed tissue repair gene expression in synovial tissue from patients with postinfectious, *Borrelia burgdorferi*-induced Lyme arthritis. *Cell Microbiol* 2019;21(2):e12954.

<https://dx.doi.org/10.1111/cmi.12954>

407. Hernández SA, Ogrinc K, Korva M, Kastrin A, Bogovič P, Rojko T, *et al.* Association of persistent symptoms after Lyme neuroborreliosis and increased levels of interferon- α in blood. *Emerg Infect Dis* 2023;29(6):1091-101.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2906.221685>

408. Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol* 2013;255(1-2):85-91.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.10.011>

409. Ajamian M, Cooperstock M, Wormser GP, Vernon SD, Alaedini A. Anti-neural antibody response in patients with post-treatment Lyme disease symptoms versus those with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immunity* 2015;48:354-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.006>

410. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N, Alaedini A. Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. *Brain Behav Immun* 2010;24(6):1018-24.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.002>

411. Crowley JT, Strle K, Drouin EE, Pianta A, Arvikar SL, Wang Q, *et al.* Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2016;69:24-37.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.005>

412. Bobe JR, Jutras BL, Horn EJ, Embers ME, Bailey A, Moritz RL, *et al.* Recent progress in Lyme disease and remaining challenges. *Front Med* 2021;8:666554.

<https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.666554>

413. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, *et al.* Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2021;58(4).
<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00918-2021>
414. Sulka KB, Strle K, Crowley JT, Lochhead RB, Anthony R, Steere AC. Correlation of lyme disease-associated IgG4 autoantibodies with synovial pathology in antibiotic-refractory lyme arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(11):1835-46.
<https://dx.doi.org/10.1002/art.40566>
415. Whiteside SK, Snook JP, Williams MA, Weis JJ. Bystander T cells: A balancing act of friends and foes. *Trends Immunol* 2018;39(12):1021-35.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.10.003>
416. Schrijver IA, Melief MJ, Markusse HM, Van Aelst I, Opendakker G, Hazenberg MP, Laman JD. Peptidoglycan from sterile human spleen induces T-cell proliferation and inflammatory mediators in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Rheumatology* 2001;40(4):438-46.
<https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.4.438>
417. Schrijver IA, van Meurs M, Melief MJ, Wim Ang C, Buljevac D, Ravid R, *et al.* Bacterial peptidoglycan and immune reactivity in the central nervous system in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124(Pt 8):1544-54.
<https://dx.doi.org/10.1093/brain/124.8.1544>
418. Kriesel JD, Bhetariya P, Wang ZM, Renner D, Palmer C, Fischer KF. Spectrum of microbial sequences and a bacterial cell wall antigen in primary demyelination brain specimens obtained from living patients. *Sci Rep* 2019;9(1):1387.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-38198-8>
419. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, *et al.* *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(27):13498-507.
420. Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science* 2004;305(5690):1622-5.
<https://dx.doi.org/10.1126/science.1099390>
421. Bockenstedt LK, Radolf JD. Xenodiagnosis for posttreatment Lyme disease syndrome: resolving the conundrum or adding to it? *Clin Infect Dis* 2014;58(7):946-8. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cit942>
422. Bockenstedt LK, Gonzalez DG, Haberman AM, Belperron AA. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *J Clin Invest* 2012;122(7):2652-60. <https://dx.doi.org/10.1172/jci58813>
423. Verschoor YL, Vrijlandt A, Spijker R, van Hest RM, Ter Hofstede H, van Kempen K, *et al.* Persistent *borrelia burgdorferi* sensu lato infection after antibiotic treatment: Systematic overview and appraisal of the current evidence from experimental animal models. *Clin Microbiol Rev* 2022;35(4):e0007422.
<https://dx.doi.org/10.1128/cmr.00074-22>
424. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157(1):121-41.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
425. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19(10):625-37.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41575-022-00631-9>
426. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165(6):1332-45.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
427. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, *et al.* Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* 2013;2:e01202.
<https://dx.doi.org/10.7554/eLife.01202>
428. Greiling TM, Dehner C, Chen X, Hughes K, Iñiguez AJ, Boccitto M, *et al.* Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci Transl Med* 2018;10(434).
<https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2306>
429. Li BZ, Zhou HY, Guo B, Chen WJ, Tao JH, Cao NW, *et al.* Dysbiosis of oral microbiota is associated with systemic lupus erythematosus. *Arch Oral Biol* 2020;113:104708.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104708>
430. Toumi E, Goutorbe B, Plauzolles A, Bonnet M, Mezouar S, Militello M, *et al.* Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Front Immunol* 2022;13:943241.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.943241>
431. Yang L, Xiang Z, Zou J, Zhang Y, Ni Y, Yang J. Comprehensive analysis of the relationships between the gut microbiota and fecal metabolome in individuals with primary Sjogren's syndrome by 16S rRNA sequencing and LC-MS-based metabolomics. *Front Immunol* 2022;13:874021.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.874021>
432. Morrisette M, Pitt N, González A, Strandwitz P, Caboni M, Rebman AW, *et al.* A distinct microbiome signature in posttreatment Lyme disease patients. *mBio* 2020;11(5).
433. Batheja S, Nields JA, Landa A, Fallon BA. Post-treatment Lyme syndrome and central sensitization. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25(3):176-86.
<https://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12090223>
434. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, *et al.* Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152(5):1042-54 e1.
<https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>
435. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(30):993-8.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>

436. Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E, Power LE, Hirschtick RE, Elliott MR, *et al.* Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):2055-64. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab408>

437. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, *et al.* Associations of depression, anxiety, worry, perceived stress, and loneliness prior to infection with risk of post-COVID-19 conditions. *JAMA Psychiatry* 2022;79(11):1081-91. <https://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640>

438. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Winter AJ, Mills NL, Black C, *et al.* Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nat Commun* 2022;13(1):5663. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-33415-5>

439. Matta J, Robineau O, Wiernik E, Carrat F, Severi G, Touvier M, *et al.* Depression and anxiety before and at the beginning of the COVID-19 pandemic and incident persistent symptoms: a prospective population-based cohort study. *Mol Psychiatry* 2023;28(10):4261-71. <https://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02179-9>

440. Reme BA, Gjesvik J, Magnusson K. Predictors of the post-COVID condition following mild SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2023;14(1):5839. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-41541-x>

441. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk S-P, Williams C, Marques A. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: Longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures. *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1546-51. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw189>

442. Sah P. Fear, anxiety, and the amygdala. *Neuron* 2017;96(1):1-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.013>

443. Jagot F, Gaston-Breton R, Choi AJ, Pascal M, Bourhy L, Dorado-Doncel R, *et al.* The parabrachial nucleus elicits a vigorous corticosterone feedback response to the pro-inflammatory cytokine IL-1 β . *Neuron* 2023;111(15):2367-82 e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.009>

444. Hu P, Lu Y, Pan BX, Zhang WH. New insights into the pivotal role of the amygdala in inflammation-related depression and anxiety disorder. *Int J Mol Sci* 2022;23(19). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231911076>

445. Morris G, Anderson G, Maes M. Hypothalamic-pituitary-adrenal hypofunction in myalgic encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a consequence of activated immune-inflammatory and oxidative and nitrosative pathways. *Mol Neurobiol* 2017;54(9):6806-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0170-2>

446. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major

depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020;25(2):321-38. <https://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>

447. Ehret M, Sobieraj DM. Prevention of interferon-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68(2):255-61. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12268>

448. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, *et al.* Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018;55(5):4195-206. <https://dx.doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>

449. Al-Hakeim HK, Khairi Abed A, Rouf Moustafa S, Almulla AF, Maes M. Tryptophan catabolites, inflammation, and insulin resistance as determinants of chronic fatigue syndrome and affective symptoms in long COVID. *Front Molecular Neuroscience* 2023;16:1194769. <https://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2023.1194769>

450. Blackett JW, Sun Y, Purpura L, Margolis KG, Elkind MSV, O'Byrne S, *et al.* Decreased gut microbiome tryptophan metabolism and serotonergic signaling in patients with persistent mental health and gastrointestinal symptoms after COVID-19. *Clin Translational Gastroenterol* 2022;13(10):e00524. <https://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000524>

451. Bustamante S, Yau Y, Boys V, Chang J, Paramsothy S, Pudipeddi A, *et al.* Tryptophan Metabolism 'Hub' Gene Expression Associates with Increased Inflammation and Severe Disease Outcomes in COVID-19 Infection and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(23). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms232314776>

452. Lanser L, Kink P, Egger EM, Willenbacher W, Fuchs D, Weiss G, Kurz K. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer. *Front Immunol* 2020;11:249. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00249>

453. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe* 2018;23(6):716-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>

454. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular psychiatry* 2023;28(8):3243-56. <https://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

455. Van den Bergh O, Devriese S, Winters W, Veulemans H, Nemery B, Eelen P, Van de Woestijne KP. Acquiring symptoms in response to odors: a learning perspective on multiple chemical sensitivity. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:278-90. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05831.x>

456. Lenaert B, Boddez Y, Vlaeyen JWS, van Heugten CM. Learning to feel tired: A learning trajectory towards chronic fatigue. *Behav Res Ther* 2018;100:54-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2017.11.004>

457. Madden VJ, Harvie DS, Parker R, Jensen KB, Vlaeyen JW, Moseley GL, Stanton TR. Can pain or hyperalgesia be a classically conditioned response in humans? A systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2016;17(6):1094-111. <https://dx.doi.org/10.1093/pm/pnv044>
458. Vlemincx E, Sprenger C, Büchel C. Expectation and dyspnoea: the neurobiological basis of respiratory nocebo effects. *Eur Respir J* 2021;58(3). <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.03008-2020>
459. Faull OK, Jenkinson M, Ezra M, Pattinson K. Conditioned respiratory threat in the subdivisions of the human periaqueductal gray. *Elife* 2016;5. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.12047>
460. Harrison OK, Hayen A, Wager TD, Pattinson KTS. Investigating the specificity of the neurologic pain signature against breathlessness and finger opposition. *Pain* 2021;162(12):2933-44. <https://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002327>
461. Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Martinez J, Camargo C, Kaufmann H. Fear conditioning as a pathogenic mechanism in the postural tachycardia syndrome. *Brain* 2022;145(11):3763-9. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awac249>
462. Milde C, Glombiewski JA, Wilhelm M, Schemer L. Psychological factors predict higher odds and impairment of post-COVID symptoms: a prospective study. *Psychosom Med* 2023;85(6):479-87. <https://dx.doi.org/10.1097/psy.0000000000001214>
463. Silver A, Haeney M, Vijayadurai P, Wilks D, Patrick M, Main CJ. The role of fear of physical movement and activity in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2002;52(6):485-93. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00298-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00298-7)
464. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science* 2017;358(6359):105-8. <https://dx.doi.org/10.1126/science.aan1221>
465. Engelmann P, Löwe B, Brehm TT, Weigel A, Ullrich F, Addo MM, *et al.* Risk factors for worsening of somatic symptom burden in a prospective cohort during the COVID-19 pandemic. *Front Psychol* 2022;13:1022203. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1022203>
466. Rozenkrantz L, Kube T, Bernstein MH, Gabrieli JDE. How beliefs about coronavirus disease (COVID) influence COVID-like symptoms? - A longitudinal study. *Health Psychol* 2022;41(8):519-26. <https://dx.doi.org/10.1037/hea0001219>
467. Enoka RM, Almklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J. Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2021;35(11):960-73. <https://dx.doi.org/10.1177/15459683211046257>
468. Germain A, Giloteaux L, Moore GE, Levine SM, Chia JK, Keller BA, *et al.* Plasma metabolomics reveals disrupted response and recovery following maximal exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI insight* 2022;7(9). <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.157621>
469. Coughlin JM, Yang T, Rebman AW, Bechtold KT, Du Y, Mathews WB, *et al.* Imaging glial activation in patients with post-treatment Lyme disease symptoms: a pilot study using [(11)C]DPA-713 PET. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):346. <https://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1381-4>
470. Marvel CL, Alm KH, Bhattacharya D, Rebman AW, Bakker A, Morgan OP, *et al.* A multimodal neuroimaging study of brain abnormalities and clinical correlates in post treatment Lyme disease. *PLoS one* 2022;17(10):e0271425. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271425>
471. Guedj E, Eldin C, Raoult D, Azorin JM, Belzeaux R. Functional neuroimaging in patients presenting with somatoform disorders: A model for investigating persisting symptoms after tick bites and post-treatment Lyme disease syndrome? *Med Mal Infect* 2019;49(2):150-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.002>
472. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, *et al.* Lyme neuroborreliosis and dementia. *J Alzheimers Dis* 2014;41(4):1087-93. <https://dx.doi.org/10.3233/jad-130446>
473. Donta ST, Noto RB, Vento JA. SPECT brain imaging in chronic Lyme disease. *Clin Nucl Med* 2012;37(9):e219-22. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e318262ad9b>
474. Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R. Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25:S57-63. <https://dx.doi.org/10.1086/516175>
475. Newberg A, Hassan A, Alavi A. Cerebral metabolic changes associated with Lyme disease. *Nucl Med Commun* 2002;23(8):773-7. <https://dx.doi.org/10.1097/00006231-200208000-00011>
476. Mac S, Bahia S, Simbulan F, Pullenayegum EM, Evans GA, Patel SN, Sander B. Long-term sequelae and health-related quality of life associated with lyme disease: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):440-52. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1158>
477. Centers for Disease Control and Prevention, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*) 2011 Case Definition [En ligne] 2011. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/lyme-disease-2011/>
478. Klemperner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm200107123450202>
479. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, *et al.* Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923-30.
480. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, *et al.* Cognitive function in post-

treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60(12):1916-22.

481. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99(5):489-96.

482. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70(13):992-1003.
<https://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d>

483. Berende A, Hofstede HJMT, Vos FJ, Van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, *et al.* Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *New Engl J Med* 2016;374(13):1209-20.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1505425>

484. Berende A, Ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AWM, *et al.* Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology* 2019;92(13):e1447-e55.

485. Office of the Assistant Secretary for Health (OASH), Tick-Borne Disease Working Group. Clinical aspects of Lyme disease subcommittee report to the tick-borne disease working group Washington: US Department of Health and Human Services (HHS) ; 2022.
<https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/index.html>

486. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, *et al.* Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 2020;180(6):1067-80 e16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.035>

487. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab* 2019;1(1):34-46.
<https://dx.doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>

488. Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(11):1800-8.
<https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14345>

489. Prat S, Dalbin J, Ploton C, Gocko X. Diagnosis and treatment of "chronic Lyme": primum non nocere. *BMC Infect Dis* 2023;23(1):642.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08618-w>

490. Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh BP, Sherry DD, Rose CD. Intraarticular glucocorticoid injection as second-line treatment for Lyme arthritis in children. *J Rheumatol* 2019;46(8):952-9.
<https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180829>

491. van Middendorp H, Berende A, Vos FJ, Ter Hofstede HHM, Kullberg BJ, Evers AWM. Expectancies as predictors of symptom improvement after antimicrobial therapy for persistent symptoms attributed to Lyme disease. *Clin Rheumatol* 2021;40(10):4295-308.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05760-1>

492. Casson S, Jones MD, Cassar J, Kwai N, Lloyd AR, Barry BK, Sandler CX. The effectiveness of activity pacing

interventions for people with chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2023;45(23):3788-802.
<https://dx.doi.org/10.1080/09638288.2022.2135776>

493. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disabil Rehabil* 2012;34(13):1140-7.
<https://dx.doi.org/10.3109/09638288.2011.635746>

494. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, *et al.* Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011;377(9768):823-36.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60096-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60096-2)

495. Swiss Society For Infectious Diseases And The Swiss Society For Neurology, Nemeth J, Bernasconi E, Heining U, Abbas M, Nadal D, *et al.* Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
<https://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14353>

496. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, *et al.* Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 2022;32(12):1791-801.
<https://dx.doi.org/10.1111/sms.14240>

497. Kuut TA, Müller F, Csorba I, Braamse A, Aldenkamp A, Appelman B, *et al.* Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: Results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2023;77(5):687-95.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad257>

498. Frisk B, Jürgensen M, Espehaug B, Njøten KL, Søfteland E, Aarli BB, Kvale G. A safe and effective micro-choice based rehabilitation for patients with long COVID: results from a quasi-experimental study. *Sci Rep* 2023;13(1):9423.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-35991-y>

499. Weinstein ER, Rebman AW, Aucott JN, Johnson-Greene D, Bechtold KT. Sleep quality in well-defined Lyme disease: a clinical cohort study in Maryland. *Sleep* 2018;41(5). <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsy035>

500. Perez-Eid C, Gilot B. Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. *Med Mal Infect* 1998;28(4, Supplement 1):335-43.
[https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(98\)70218-5](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(98)70218-5)

501. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, *et al.* Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):657-702.
<https://dx.doi.org/10.1128/cmr.00032-13>

502. Fontenille D, Lagneau C, Iecollonet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, Yébakima A. Les rickettsioses acquises en France. Dans: La lutte antivectorielle en France. Marseille: IRD Editions; 2009.

503. Bouchaib H, Eldin C, Laroche M, Raoult D, Parola P. Tick- and flea-borne rickettsioses in Tizi-Ouzou, Algeria: Implications for travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2018;26:51-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.11.005>
504. Silva-Pinto A, Santos Mde L, Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5(6):656-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.04.016>
505. Santibanez S, Portillo A, Ibarra V, Santibañez P, Metola L, García-García C, *et al.* Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics in a large series of patients affected by dermacentor-borne necrosis-erythema-lymphadenopathy from a unique Centre from Spain. *Pathogens* 2022;11(5). <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens11050528>
506. Eldin C, Parola P. Rickettsioses. *Rev Prat* 2020;70(2):201-5.
507. Fournier P-E, Raoult D. 69 - Tick-Borne Spotted Fever Rickettsioses. Dans: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, ed. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases* (Tenth Edition). London: Elsevier; 2020. p. 587-93.
508. Parola P, Roveery C, Rolain JM, Brouqui P, Davoust B, Raoult D. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis* 2009;15(7):1105-8. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1507.081449>
509. Mouffok N, Socolovschi C, Renvoise A, Parola P, Raoult D. Diagnosis of rickettsioses from eschar swab samples, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1968-9. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1710.110332>
510. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):631-46. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.15.4.631-646.2002>
511. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 2016;16(1):113-24. [https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00355-2](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00355-2)
512. World Health Organization. WHO Guidelines on tularaemia. Geneva: WHO; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43793>
513. Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. *Euro Surveill* 2014;19(45):20956. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20956>
514. Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S, Hennebique A, Guimard T, Martin-Blondel G, *et al.* Tularemia: A case series of patients diagnosed at the national reference center for rickettsioses from 2008 to 2017. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(11):ofaa440. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa440>
515. Santé Publique France. Tularémie - Données épidémiologiques 2018 [En ligne] 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/documents/donnees/tularemie-donnees-epidemiologiques-2018>
516. Warrell DA. Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis infection). *Epidemiol Infect* 2019;147:e106. <https://dx.doi.org/10.1017/s0950268819000116>
517. Wilting KR, Stienstra Y, Sinha B, Braks M, Cornish D, Grundmann H. Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis) in asylum seekers from Eritrea, the Netherlands, July 2015. *Euro Surveill* 2015;20(30). <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.30.21196>
518. Nelson CA, Winberg J, Bostic TD, Davis KM, Fleck-Deerderian S. Systematic review: Clinical features, antimicrobial treatment, and outcomes of human tularemia, 1993-2023. *Clin Infect Dis* 2024;78(Suppl 1):S15-S28. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad736>
519. Santé Publique France. La tularémie [En ligne] 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/la-maladie/#tabs>
520. Nelson CA, Murua C, Jones JM, Mohler K, Zhang Y, Wiggins L, *et al.* Francisella tularensis Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017(1). *Emerg Infect Dis* 2019;25(4):767-75. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2504.181807>
521. Ruzek D, Yoshii K, Bloom ME, Gould EA. A virology. Dans: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, ed. *The TBE Book*. Singapore: Global Health Press; 2022.
522. Van Heuverswyn J, Hallmaier-Wacker LK, Beauté J, Gomes Dias J, Haussig JM, Busch K, *et al.* Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. *Euro Surveill* 2023;28(11). <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.11.2200543>
523. Chitimia Dobler L, Mackenstedt U, Kahl O. Transmission/natural cycle Dans: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, ed. *The TBE Book*. Singapore: Global Health Press; 2022.
524. Elbaz M, Gadoth A, Shepshelovich D, Shasha D, Rudoler N, Paran Y. Systematic review and meta-analysis of foodborne Tick-Borne Encephalitis, Europe, 1980-2021. *Emerg Infect Dis* 2022;28(10):1945-54. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2810.220498>
525. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, Nakamura S, Bukowska-Osko I, Rządziejewicz E, *et al.* A cluster of fatal tick-borne encephalitis virus infection in organ transplant setting. *J Infect Dis* 2017;215(6):896-901. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix040>
526. Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Faniña F, Huet D, *et al.* Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(8):735 e1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.014>
527. Velay A, Solis M, Kack-Kack W, Gantner P, Maquart M, Martinot M, *et al.* A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9(1):120-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.09.015>
528. Santé Publique France. Encéphalites à tiques (TBE) en France. Bilan des cas déclarés de mai 2021 à mai 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/encephalite-a-tiques/documents/bulletin-national/encephalites-a-tiques-tbe-en-france-bilan-des-cas-declares-de-mai-2021-a-mai-2023>

529. Radzišauskienė D, Žagminas K, Ašoklienė L, Jasionis A, Mameniškienė R, Ambrozaitis A, *et al.* Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018;25(2):268-74.

<https://dx.doi.org/10.1111/ene.13486>

530. Bogovič P, Kastrin A, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, Županc TA, Korva M, *et al.* Clinical and laboratory characteristics and outcome of illness caused by tick-borne encephalitis virus without central nervous system involvement. *Emerg Infect Dis* 2022;28(2):291-301.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2802.211661>

531. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Kaubrys G, Andruškevičius S, Jatužis D, Matulytė E, Žvirblytė-Skrebutienė K. The epidemiology, clinical presentation, and predictors of severe Tick-borne encephalitis in Lithuania, a highly endemic country: A retrospective study of 1040 patients. *PLoS one* 2020;15(11):e0241587.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241587>

532. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, Ołdak E, Moniuszko-Malinowska A. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults-analysis of 669 patients. *J Neurovirol* 2020;26(4):565-71.

<http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00856-x>

533. Hansmann Y, Pierre Gut J, Remy V, Martinot M, Allard Witz M, Christmann D. Tick-borne encephalitis in eastern France. *Scand J Infect Dis* 2006;38(6-7):520-6.

<https://dx.doi.org/10.1080/00365540600585073>

534. Riccardi N, Antonello RM, Luzzati R, Zajkowska J, Di Bella S, Giacobbe DR. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur J Intern Med* 2019;62:1-6.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.004>

535. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, *et al.* EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017;24(10):1214-27.

<http://dx.doi.org/10.1111/ene.13356>

536. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Pham M, Bäumer P, Martinez-Torres F, Meyding-Lamadé U. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe European tick-borne encephalitis: A prospective cohort study. *PLoS one* 2016;11(4):e0154143.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154143>

537. Voulgari N, Blanc CM, Guido V, Rossi DC, Guex-Crosier Y, Hoogewoud F. Tick-borne encephalitis related uveitis: a case report. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):315.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12886-021-02068-1>

538. Wagner JN, Sonnberger M, Troeschler A, Krehan I, Hauser A, Panholzer J, von Oertzen TJ. Patients with breakthrough tick-borne encephalitis suffer a more severe clinical course and display extensive magnetic resonance imaging changes. *Eur J Neurol* 2020;27(7):1201-9.

<https://dx.doi.org/10.1111/ene.14276>

539. Pichler A, Sellner J, Harutyunyan G, Sonnleitner A, Klobassa DS, Archelos-Garcia JJ, *et al.* Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci* 2017;375:266-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.003>

540. Horger M, Beck R, Fenchel M, Ernemann U, Nägele T, Brodoefel H, Heckl S. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations. *Am J Roentgenol* 2012;199(2):420-7.

<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.11.7911>

541. Czupryna P, Tarasow E, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Zajkowska O, Targoński A, *et al.* MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis. *Infect Dis* 2016;48(1):74-81.

<https://dx.doi.org/10.3109/23744235.2015.1083119>

542. Bologheanu R, Schubert L, Thurnher M, Schiefer J, Santonja I, Holzmann H, *et al.* Unexpected complete recovery of a patient with severe tick-borne encephalitis treated with favipiravir. *Antiviral Res* 2020;184:104952.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104952>

543. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008--epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur J Neurol* 2011;18(5):673-9.

<https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x>

544. Zavadská D, Odzelevica Z, Karelis G, Liepina L, Litauniece ZA, Bormane A, *et al.* Tick-borne encephalitis: A 43-year summary of epidemiological and clinical data from Latvia (1973 to 2016). *PLoS One* 2018;13(11):e0204844.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204844>

545. Czupryna P, Grygorczuk S, Krawczuk K, Pancewicz S, Zajkowska J, Dunaj J, *et al.* Sequelae of tick-borne encephalitis in retrospective analysis of 1072 patients. *Epidemiol Infect* 2018;146(13):1663-70.

<https://dx.doi.org/10.1017/s0950268818002005>

546. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, *et al.* Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res* 2019;164:23-51.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>

547. Zavadská D, Freimane Z, Karelis G, Ermina I, Harper LR, Bender C, *et al.* Effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Latvia, 2018-2020: an observational study. *Clin Microbiol Infect* 2023;29(11):1443-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.06.028>

548. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires aux voyageurs. Paris: HCSP; 2023.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>

549. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, Askling HH. Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis* 2020;70(2):245-51.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz176>

550. Steffen R, Erber W, Schmitt HJ. Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine 'FSME-IMMUN' be prolonged? - A systematic review. *Ticks Tick Borne Dis* 2021;12(5):101779.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101779>

551. Beran J, Lattanzi M, Xie F, Moraschini L, Galgani I. Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. *Vaccine* 2019;37(32):4623-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.081>

552. Costantini M, Callegaro A, Beran J, Berlaimont V, Galgani I. Predicted long-term antibody persistence for a tick-borne encephalitis vaccine: results from a modeling study beyond 10 years after a booster dose following different primary vaccination schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(9):2274-9.

<https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1700712>

553. Zens KD, Haile SR, Schmidt AJ, Altpeter ES, Fehr JS, Lang P. Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006-2020. *BMJ Open* 2022;12(4):e061228.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061228>

554. Beran J, Lattanzi M, Costantini M, Pammolli A, Galgani I. Sustained antibody persistence for at least 15 years after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules: Third 5-year follow-up. *Vaccine* 2023;41(23):3518-24.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.061>

555. Domínguez MC, Vergara S, Gómez MC, Roldán ME. Epidemiology of tick-borne relapsing fever in endemic area, Spain. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):849-56.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2605.190745>

556. Cutler SJ. Relapsing fever borreliae: A global review. *Clin Lab Med* 2015;35(4):847-65.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.07.001>

557. Rodino KG, Theel ES, Pritt BS. Tick-borne diseases in the United States. *Clin Chem* 2020;66(4):537-48.

<https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvaa040>

558. Kubiak K, Szczotko M, Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi*-An emerging human tick-borne pathogen in Europe. *Microorganisms* 2021;9(1).

<https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9010154>

559. Ly TDA, Louni M, Hoang VT, Dao TL, Badiaga S, Brouqui P, *et al.* Epidemiological serosurvey of vector-borne and zoonotic pathogens among homeless people living in shelters in Marseille: cross-sectional one-day surveys (2005-2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(9):1663-72.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-03889-6>

560. Hoornstra D, Azagi T, van Eck JA, Wagemakers A, Koetsveld J, Spijker R, *et al.* Prevalence and clinical manifestation of *Borrelia miyamotoi* in Ixodes ticks and humans in the northern hemisphere: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2022;3(10):e772-e86.

[https://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00157-4](https://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00157-4)

561. Cleveland DW, Anderson CC, Brissette CA. *Borrelia miyamotoi*: A Comprehensive Review. *Pathogens* 2023;12(2). <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens12020267>

562. Gandhi S, Narasimhan S, Workineh A, Mamula M, Yoon J, Krause PJ, Farhadian SF. *Borrelia miyamotoi* Meningoencephalitis in an immunocompetent patient. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(7):ofac295.

<https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac295>

563. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR, 3rd. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *New Engl J Med* 2013;368(3):240-5.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209039>

564. Boden K, Lobenstein S, Hermann B, Margos G, Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-associated neuroborreliosis in immunocompromised person. *Emerg Infectious Dis* 2016;22(9):1617-20.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2209.152034>

565. Henningsson AJ, Asgeirsson H, Hammas B, Karlsson E, Parke Å, Hoornstra D, *et al.* Two Cases of *Borrelia miyamotoi* Meningitis, Sweden, 2018. *Emerg Infect Dis* 2019;25(10):1965-8.

<https://dx.doi.org/10.3201/eid2510.190416>

566. Eldin C, Jaulhac B, Mediannikov O, Arzouni JP, Raoult D. Values of diagnostic tests for the various species of spirochetes. *Med Mal Infect* 2019;49(2):102-11.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.009>

567. Patrat-Delon S, Drogoul AS, Le Ho H, Biziraguzenyuka J, Rabier V, Arvieux C, *et al.* Fièvre récurrente à tiques: un diagnostic non rare au décours d'un séjour touristique au Sénégal. *Med Mal Infect* 2008;38(7):396-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.03.005>

568. Binenbaum Y, Ben-Ami R, Baneth G, Langford B, Negev Y, Friedlander E, *et al.* Single dose of doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. *Clin Infect Dis* 2020;71(7):1768-71.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa034>

569. Rar V, Tkachev S, Tikunova N. Genetic diversity of *Anaplasma* bacteria: Twenty years later. *Infect Genet Evol* 2021;91:104833.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104833>

570. Matei IA, Estrada-Peña A, Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Varela-Castro L, Potkonjak A, *et al.* A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. *Parasit Vectors* 2019;12(1):599.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13071-019-3852-6>

571. Rochlin I, Toledo A. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *J Med Microbiol* 2020;69(6):781-91. <https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.001206>

572. Hansmann Y, Velay A. Transmission/natural cycle Dans: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt HJ, ed. TBE by country – country data, France. Singapore: Global Health Press; 2022.

573. Karshima SN, Ahmed MI, Kogi CA, Iliya PS. Anaplasma phagocytophilum infection rates in questing and host-attached ticks: a global systematic review and meta-analysis. *Acta tropica* 2022;228:106299. <https://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106299>
574. Mowla SJ, Drexler NA, Cherry CC, Annambholta PD, Krcalik IT, Basavaraju SV. Ehrlichiosis and anaplasmosis among transfusion and transplant recipients in the United States. *Emerg Infect Dis* 2021;27(11):2768-75. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2711.211127>
575. MacQueen D, Centellas F. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2022;36(3):639-54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.008>
576. Remy V, Hansmann Y, De Martino S, Christmann D, Brouqui P. Human anaplasmosis presenting as atypical pneumonitis in France. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):846-8. <https://dx.doi.org/10.1086/377502>
577. Sigurjonsdottir VK, Feder HM, Jr., Wormser GP. Anaplasmosis in pediatric patients: Case report and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89(3):230-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.08.003>
578. Bloch EM, Krause PJ, Tonnetti L. Preventing transfusion-transmitted babesiosis. *Pathogens* 2021;10(9). <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens10091176>
579. Bajer A, Beck A, Beck R, Behnke JM, Dwuznik-Szarek D, Eichenberger RM, *et al.* Babesiosis in southeastern, central and northeastern Europe: An emerging and re-emerging tick-borne disease of humans and animals. *Microorganisms* 2022;10(5). <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10050945>
580. Doderer-Lang C, Filisetti D, Badin J, Delale C, Clavier V, Brunet J, *et al.* Babesia crassa-like human infection indicating need for adapted PCR diagnosis of Babesiosis, France. *Emerg Infect Dis* 2022;28(2):449-52. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2802.211596>
581. Karshima SN, Karshima MN, Ahmed MI. Animal reservoirs of zoonotic Babesia species: A global systematic review and meta-analysis of their prevalence, distribution and species diversity. *Vet Parasitol* 2021;298:109539. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109539>
582. Curcio SR, Tria LP, Guçwa AL. Seroprevalence of Babesia microti in Individuals with Lyme Disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16(12):737-43. <https://dx.doi.org/10.1089/vbz.2016.2020>
583. Hildebrandt A, Gray J, Montero E. Characteristics of human babesiosis in Europe. *Pathogens* 2023;12(2). <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens12020323>
584. Sloupenska K, Dolezilova J, Koubkova B, Hutyrova B, Racansky M, Horak P, *et al.* Seroprevalence of antibodies against tick-borne pathogens in Czech patients with suspected post-treatment Lyme disease syndrome. *Microorganisms* 2021;9(11). <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9112217>
585. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, *et al.* Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):370-6. <https://dx.doi.org/10.1086/525852>
586. Boyer PH, Lenormand C, Jaulhac B, Talagrand-Reboul E. Human co-infections between borrelia burgdorferi s.l. And other ixodes-borne microorganisms: A systematic review. *Pathogens* 2022;11(3). <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens11030282>
587. Kawahara M, Rikihisa Y, Isogai E, Takahashi M, Misumi H, Suto C, *et al.* Ultrastructure and phylogenetic analysis of 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in Ixodes ovatus ticks. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 5):1837-43. <https://dx.doi.org/10.1099/ijs.0.63260-0>
588. Fehr JS, Bloemberg GV, Ritter C, Hombach M, Lüscher TF, Weber R, Keller PM. Septicemia caused by tick-borne bacterial pathogen Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Emerg Infect Dis* 2010;16(7):1127-9. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1607.091907>
589. Wenneras C. Infections with the tick-borne bacterium Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):621-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.030>
590. Boyer PH, Baldinger L, Degeilh B, Wirth X, Kamdem CM, Hansmann Y, *et al.* The emerging tick-borne pathogen Neoehrlichia mikurensis: first French case series and vector epidemiology. *Emerg Microbes Infect* 2021;10(1):1731-8. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1973347>
591. Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Santibáñez S, Oteo JA. 'Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe. *New Microbes New Infect* 2018;22:30-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2017.12.011>
592. Höper L, Skoog E, Stenson M, Grankvist A, Wass L, Olsen B, *et al.* Vasculitis due to Candidatus Neoehrlichia mikurensis: A Cohort Study of 40 Swedish Patients. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e2372-e8. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1217>
593. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, *et al.* The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-134. <https://dx.doi.org/10.1086/508667>
594. Garrison AR, Alkhovskiy Альховский Сергей Владимирович SV, Avšič-Županc T, Bente DA, Bergeron É, Burt F, *et al.* ICTV virus taxonomy profile: Nairoviridae. *J Gen Virol* 2020;101(8):798-9. <https://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.001485>
595. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J Virol* 2006;80(17):8834-42. <https://dx.doi.org/10.1128/jvi.00752-06>
596. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical

- syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013;100(1):159-89.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>
597. Spengler JR, Bergeron É, Rollin PE. Seroepidemiological studies of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in domestic and wild animals. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(1):e0004210.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004210>
598. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):203-14.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70435-2](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70435-2)
599. Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever among high risk human groups. *Int J High Risk Behav Addict* 2014;3(1):e11520. <https://dx.doi.org/10.5812/ijhrba.11520>
600. Jauréguiberry S, Tattevin P, Tarantola A, Legay F, Tall A, Nabeth P, *et al.* Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Microbiom* 2005;43(9):4905-7.
<https://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.9.4905-4907.2005>
601. Santé Publique France. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : première détection du virus sur des tiques collectées dans des élevages bovins dans le sud de la France [En ligne] 2023.
https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/fievre-hemorragique-de-crimée-congo-première-détection-du-virus-sur-des-tiques-collectées-dans-des-élevages-bovins-dans-le-sud-de-la-france#:~:text=Suite%20%C3%A0%20la%20d%C3%A9tection%2C%20le_rappelle%20les%20recommandations%20%C3%A0%20adopter
602. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Analyse des risques pour la santé humaine et animale liés aux tiques du genre *Hyalomma* en France. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Paris: ANSES; 2023.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0039Ra.pdf>
603. Reynard O, Ritter M, Martin B, Volchkov V. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ? *Medecine sciences* 2020;37(2):135-40.
<https://dx.doi.org/10.1051/medsci/2020277>
604. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Öngürü P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012;18(4):640-2.
<https://dx.doi.org/10.3201/eid1804.111374>
605. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Crimean-Congo haemorrhagic fever. Solna: ECDC; 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-ecdc>
606. Ergönül O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2008;78(1):125-31.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.11.002>
607. Appannanavar SB, Mishra B. An update on Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Global Infect Dis* 2011;3(3):285-92. <https://dx.doi.org/10.4103/0974-777x.83537>
608. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, And The Turkish CCHF Study G. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 4):385-9.
<https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45865-0>
609. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, Torunoglu MA. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009;13(3):380-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.021>
610. Ergönül O, Celikbaş A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Microbiol Infect* 2004;39(2):284-7. <https://dx.doi.org/10.1086/422000>
611. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 4:S794-800.
https://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.supplement_4.s794
612. Ergönül O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(6):551-4.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01445.x>
613. Raabe VN. Diagnostic testing for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Microbiol* 2020;58(4).
<https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01580-19>
614. Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, *et al.* Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro surveillance* 2019;24(5).
<https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2019.24.5.1800093>
615. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64(3):145-60.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.08.001>
616. Zeller H. Laboratory Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Dans: Ergönül Ö, Whitehouse CA, ed. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective, . Dordrecht: Springer Netherlands; 2007.
617. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, Kara İ A, Pshenichnaya N, Abuova G, *et al.* Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2018;24(9):1642-8.
<https://dx.doi.org/10.3201/eid2409.171709>
618. Haut Conseil de la santé publique. Avis portant sur la conduite à tenir face à des patients suspects de fièvre hémorragique virale (FHV) dont la maladie à virus Ebola (MVE) - 20 octobre Paris: HCSP; 2021.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1129>
619. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Analyse des risques pour la santé humaine et animale liés aux tiques du genre *Hyalomma* en France. Connaître, évaluer, protéger. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. Paris: Anses; 2023.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0039Ra.pdf>

620. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis* 2008;12(4):374-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.09.010>

621. Hatipoglu CA, Bulut C, Yetkin MA, Ertem GT, Erdinc FS, Kilic EK, *et al.* Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2010;42(6-7):516-21. <https://dx.doi.org/10.3109/00365540903582418>

622. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research* 2016;132:233-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.06.011>

623. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect* 2006;52(3):207-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.003>

624. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, Yilmaz M, Akinci E, Eren S, Ozet G. Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Clin Lab Anal* 2010;24(3):163-6. <https://dx.doi.org/10.1002/jcla.20383>

625. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of crimean-congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1086-93. <https://dx.doi.org/10.1128/cvi.00530-09>

626. Bakır M, Gözel MG, Köksal I, Aşık Z, Günel Ö, Yılmaz H, *et al.* Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(2):325-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2238-0>

627. Bakir M, Engin A, Gozel MG, Elaldi N, Kilickap S, Cinar Z. A new perspective to determine the severity of cases with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Vector Borne Dis* 2012;49(2):105-10.

628. Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, *et al.* Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e96-100. <https://dx.doi.org/10.1086/521244>

629. Pshenichnaya NY, Sydenko IS, Klinovaya EP, Romanova EB, Zhuravlev AS. Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2016;45:109-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.1008>

630. Belet N, Top A, Terzi O, Arslan HN, Baysal K, Sensoy G. Evaluation of children with Crimean-Congo hemorrhagic fever in the central Blacksea region. *Pediatric Infect Dis J* 2014;33(8):e194-7. <https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000281>

631. Dilber E, Cakir M, Acar EA, Orhan F, Yaris N, Bahat E, *et al.* Crimean-Congo haemorrhagic fever among children in north-eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2009;29(1):23-8. <https://dx.doi.org/10.1179/146532809x401999>

632. Tezer H, Sucakli IA, Sayli TR, Celikel E, Yakut I, Kara A, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in children. *J Clin Virol* 2010;48(3):184-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2010.04.001>

633. Tuygun N, Tanir G, Caglayik DY, Uyar Y, Korukluoglu G, Cenesiz F. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Pediatr Int* 2012;54(3):402-6. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03549.x>

634. Gozel MG, Dokmetas I, Oztop AY, Engin A, Elaldi N, Bakir M. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Int J Infect Dis* 2013;17(11):e1046-50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.05.005>

635. Gozel MG, Bakir M, Oztop AY, Engin A, Dokmetas I, Elaldi N. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission from patients to relatives: a prospective contact tracing study. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90(1):160-2. <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0306>

636. Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, van der Giessen J, van Pelt W, Sprong H. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(10):e0005042. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005042>

637. Duffy J, Pittlekow MR, Kolbert CP, Rutledge BJ, Persing DH. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Lancet* 1997;349(9049):399. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)80017-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)80017-7)

638. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, Wu JM, Aguerro-Rosenfeld ME, Schwartz I, *et al.* Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med* 1997;337(1):27-30. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm19970703370105>

639. Horowitz HW, Aguerro-Rosenfeld ME, Holmgren D, McKenna D, Schwartz I, Cox ME, Wormser GP. Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis coinfection: impact of case definition on coinfection rates and illness severity. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):93-9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis852>

640. Moniuszko-Malinowska A, Dunaj J, Andersson MO, Chmielewski T, Czupryna P, Groth M, *et al.* Anaplasmosis in Poland - analysis of 120 patients. *Ticks Tick Borne Dis* 2021;12(5):101763. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101763>

641. Martínez-Balzano C, Hess M, Malhotra A, Lenox R. Severe babesiosis and *Borrelia burgdorferi* co-infection. *Qjm* 2015;108(2):141-3. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs100>

642. Velušček M, Blagus R, Cerar Kišek T, Ružič-Sabljić E, Avšič-Županc T, F FB, Stupica D. Antibiotic Use and Long-Term Outcome in Patients with Tick-Borne Encephalitis and Co-Infection with *Borrelia burgdorferi*

Sensu Lato in Central Europe. A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 2019;8(10).

<https://dx.doi.org/10.3390/jcm8101740>

643. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Avsic-Zupanc T, Picken RN, Strle F. Concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. *Infection* 1998;26(3):160-4. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02771842>

644. Welc-Falęciak R, Hildebrandt A, Siński E. Co-infection with *Borrelia* species and other tick-borne pathogens in humans: two cases from Poland. *Ann Agric Environ Med* 2010;17(2):309-13.

645. Steere AC, McHugh G, Suarez C, Hoitt J, Damle N, Sikand VK. Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2003;36(8):1078-81. <https://dx.doi.org/10.1086/368187>

646. Vayssier-Taussat M, Kazimirova M, Hubalek Z, Hornok S, Farkas R, Cosson JF, *et al.* Emerging horizons for tick-borne pathogens: from the 'one pathogen-one disease' vision to the pathobiome paradigm. *Future Microbiol* 2015;10(12):2033-43.

<https://dx.doi.org/10.2217/fmb.15.114>

647. Mancini F, Di Luca M, Toma L, Vescio F, Bianchi R, Khoury C, *et al.* Prevalence of tick-borne pathogens in an urban park in Rome, Italy. *Ann Agric Environ Med* 2014;21(4):723-7.

<https://dx.doi.org/10.5604/12321966.1129922>

648. Aguero-Rosenfeld ME. Lyme disease: laboratory issues. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22(2):301-13.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.005>

649. Raffetin A, Hansmann Y, Sauvat L, Schramm F, Tattevin P, Baux E, Patrat-Delon S. Borréliose de Lyme. *Rev du Prat* 2023;73(2):187-96.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Société française de dermatologie (SFD)	Collège de la médecine générale (CMG)
Société française de rhumatologie (SFR)	Société française d'immunologie (SFI)
Société française de neurologie (SFN)	CNR des <i>Borrelia</i>
Fédération française de neurologie (FFN)	Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT), Le Relais de Lyme, Lympact
Société nationale française de médecine interne (SNFMI)	France Lyme
Société française de microbiologie (SFM)	CR MVT de Clermont-Ferrand
Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP)	CR MVT de Strasbourg
Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP)	CR MVT du Grand Ouest
Société française de mycologie médicale (SFMM)	CR MVT du Sud
Société française de parasitologie (SFP)	CR MVT Ile-de-France et Hauts-de-France
Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD)	
Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)	

Groupe de travail

Dr Alice Raffetin, infectiologue, présidente du groupe de travail, Villeneuve-Saint-Georges

Dr Pauline Arias, infectiologue, chargée de projet, Villeneuve-Saint-Georges

Dr Kevin Bouiller, infectiologue, chargé de projet, Besançon

Dr Steve Nguala, médecin de santé publique, chargé de projet, Melun

Mme Aude Gautier, cheffe de projet HAS, Saint-Denis

Dr Élisabeth Baux, infectiologue, Nancy

Dr Céline Cazorla, infectiologue, Saint-Étienne

Dr Guillaume Coiffier, rhumatologue, Dinan

Dr Carole Eldin, infectiologue, Marseille

M. Hugues Gascan, usager du système de santé *

M. Raouf Ghozzi, usager du système de santé *

Pr Xavier Gocko, médecin généraliste, Saint-Étienne

Pr Yves Hansmann, infectiologue, Strasbourg

Pr Benoît Jaulhac, microbiologiste, Strasbourg

M. Pierre Hecker, usager du système de santé *

Pr Cédric Lemogne, psychiatre, Paris

Dr Cédric Lenormand, dermatologue, Strasbourg

Pr Mathie Lorrot, pédiatre, Paris

M. Frédéric Maire, usager du système de santé *

Pr France Roblot, infectiologue, Poitiers

Dr Chantal Roure-Sobas, bactériologiste, Lyon

Dr Jacques Sevestre, biologiste médical, Marseille

Pr Pierre Tattevin, infectiologue, Rennes

Pr Christine Tranchant, neurologue, Strasbourg

M. Alain Trautmann, usager du système de santé *

M. Hans Yssel, immunologiste, Paris

* Ne souhaite pas endosser la recommandation

Groupe de lecture

- Mme Laura Abdili, psychologue clinicienne, Nancy
- Mme Claire Ancel, ingénieure hospitalière, Villeneuve-Saint-Georges
- Mme Laura Arnal, usager du système de santé
- Dr Sorya Belaz, parasitologie-mycologie, Rennes
- Pr Françoise Botterel, parasitologie-mycologie, Créteil
- Pr Nathalie Boulanger, entomologiste médicale, CNR *Borreliia*, Strasbourg
- Dr Philippe Cailloux, biologiste, Nancy
- Dr Emilie Cardot Martin, microbiologiste, Suresnes
- Dr Anne Carricajo, bactériologiste, Saint-Étienne
- Pr Pascal Cathébras, médecin interniste, Saint-Étienne
- Mme Sandra Charpy, infirmière conseillère médico-technique, Paris
- Pr Isabelle Chary-Valckenaere, rhumatologue, Nancy
- Dr Françoise Chastang, psychiatre, Caen
- Dr Anaïs Chosidow, pédiatre, Villeneuve-Saint-Georges
- Dr Thomas De Broucker, neurologue, Saint-Denis
- Dr Astrid De Pontfarcy, infectiologue, Melun
- Mme Laetitia Denizart, usager du système de santé
- Mme Marie-Emmanuelle Despagne, usager du système de santé
- Pr Vincent Dubee, infectiologue, Angers
- Dr Damien Dubois, bactériologiste, Toulouse
- Mme Christèle Dumas-Gonnet, usager du système de santé
- Dr Philippe Ercolano, médecin généraliste, Nancy
- Dr Catherine Fabre, neurologue, Villeneuve-Saint-Georges
- Dr Estelle Fall, psychologue, Metz
- Dr Julie Figoni, épidémiologiste, infectiologue, Paris
- Mme Pascale Fischer, usager du système de santé
- Pr Sébastien Gallien, infectiologue, Créteil
- Dr Aurélie Garraffo, pédiatre, Bordeaux
- Dr Florence Gourdon, infectiologue, Vichy
- Dr David Hupin, médecin du sport, Saint-Étienne
- Dr Christine Jacomet, infectiologue, Clermont-Ferrand
- Dr Patrick Kieffert, algologue, Metz
- Mme Aude Labat, infirmière, Villeneuve-Saint-Georges
- M. Marc Leandri, économiste, Versailles
- Pr Adrien Lemaigen, infectiologue, Tours
- Mme Annie Lemaire, usager du système de santé
- Dr Tinne Lernout, épidémiologiste, Belgique
- Dr Réto Lienhard, microbiologiste, Suisse
- Pr Max Maurin, bactériologiste, CNR Francisella, Grenoble
- Dr Thierry Medynski, médecin généraliste, Bagnères-de-Bigorre
- Dr Maud Michaud, neurologue, Nancy
- Dr Christian Michel, médecin généraliste, Strasbourg
- Dr Luc Panetta, infectiologue pédiatre, Lyon
- Dr Solène Patrat-Delon, infectiologue, Rennes
- Mme Aimée Pépin, usager du système de santé
- Pr Martine-Pestel-Caron, bactériologiste, Rouen
- Dr Olivier Picone, gynécologue, Colombes
- M. Hubert Pillot, usager du système de santé
- Dr Victor Pitron, psychiatre, enseignant en santé au travail et environnementale, Paris
- Dr Nora Poey, pédiatre, Bordeaux
- Dr Costanza Puppo, psychologue social, Lyon
- Pr Julie Rivière, vétérinaire épidémiologiste, Paris
- Mme Christelle Rousseau, usager du système de santé
- Dr Nadia Saidani, infectiologue, Quimper
- Mme Pascale Sartel, usager du système de santé
- Dr Aurélie Saunier, interniste-infectiologue, Bordeaux
- Dr Angélique Savall, médecin généraliste, Saint-Étienne
- Dr Julien Schémoul, rhumatologue, Villeneuve-Saint-Georges
- Dr Stéphanie Sidorkiewicz, médecin généraliste, Paris
- Dr Christelle Sordet, rhumatologue, Strasbourg
- Dr Émilie Talagrand-Reboul, microbiologiste, Strasbourg
- Dr Anne-Priscille Trouvin, rhumatologue, médecin de la douleur, Paris
- Dr Aurélie Velay, virologue, Strasbourg
- Dr Francis Vuillemet, neurologue, Colmar
- Mme Johanna Wasiek, usager du système de santé
- Mme Élodie Weaver, usager du système de santé
- Dr Pierre Zachary, biologiste médical, Strasbourg

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

