



16^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse

Mercredi 13 décembre 2006

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

Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives

Recommandations du jury

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

CMIT, SFD, SFM, SFN, SFR, SNFMI

Comité d'organisation

- **Président** : Daniel Christmann
- **Membres** : Olivier Chosidow, Pierre Clavelou, Benoît Jaulhac,
Jean-Louis Kuntz

Jury

- **Président** : Patrick Choutet
- **Membres** : Philippe Bernard, Philippe Couratier, Robin Dhôte,
Camille Francès, Jacques Jourdan, Michel Kopp,
Jacques Malaval, Béatrice Quinet, Jean Sibilia,
Christine Tranchant, Pierre Zachary

Correspondance

choutet@med.univ-tours.fr et daniel.christmann@chru-strasbourg.fr

Introduction

En France, la borréliose de Lyme est une zoonose transmise par la piqûre d'une tique du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus*), et due à plusieurs espèces génomiques de *Borrelia burgdorferi sensu lato*, essentiellement *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto*.

Plusieurs classifications ont été proposées sur la clinique et l'évolution de l'infection. Pour tenir compte de la physiopathologie, nous avons retenu une classification en trois stades :

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

Question 1

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

Le diagnostic de borréliose de Lyme est évoqué sur la notion d'une exposition possible aux piqûres de tiques associée à des manifestations cliniques.

L'immunité spécifique anti-borrélienne n'évite pas les réinfections.

● **L'érythème migrant** (EM) est la manifestation de la **phase primaire**. Il apparaît quelques jours à plusieurs semaines après la piqûre. Il s'agit d'une macule érythémateuse annulaire de plusieurs centimètres de diamètre à croissance centrifuge avec souvent un éclaircissement central.

La présence d'un érythème migrant permet d'affirmer le diagnostic.

● **La phase secondaire** n'apparaît qu'en l'absence de traitement antibiotique pendant la phase primaire ou lorsque celle-ci est passée inaperçue. Les manifestations sont principalement neurologiques et rhumatologiques.

Les neuroborrélioses précoces sont des méningo-radiculites (se traduisant par des douleurs radiculaires et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens), plus rarement une méningite isolée, une méningo-myélite ou une méningo-encéphalite.

Quel que soit le tableau neurologique, la ponction lombaire est indiquée à la recherche d'une méningite lymphocytaire, élément essentiel

du diagnostic. Cependant, devant une paralysie faciale périphérique isolée, la positivité d'une sérologie dans le sang est un argument suffisant pour prescrire un traitement antibiotique spécifique (grade C).

L'arthrite de Lyme, habituellement isolée, est une monoarthrite ou une oligo-arthrite touchant presque toujours le genou.

Plus rarement, sont observés un lymphocytome des oreilles, des mamelons ou des organes génitaux dont le diagnostic est anatomoclinique (biopsie cutanée), une atteinte cardiaque (troubles de conduction bénins) ou oculaire.

● **La phase tertiaire** comprend des manifestations neurologiques (neuroborréliose tardive) représentées par des encéphalomyélites chroniques et des polyneuropathies sensitives axonales, le plus souvent associées à des anomalies du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le rattachement d'autres manifestations neurologiques à une infection borrélienne nécessite un avis spécialisé et la présence d'une synthèse d'anticorps spécifiques dans le LCR (grade C).

Il peut exister également une acrodermatite chronique atrophiante (lésions cutanées inflammatoires asymétriques des membres en regard des convexités, d'évolution atrophique) et des arthrites aiguës, récidivantes ou chroniques.

● **Le syndrome "post-Lyme"** correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives après une borréliose de Lyme correctement traitée. La responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi* *sl.* n'est actuellement pas démontrée. La reprise d'un traitement antibiotique n'en modifie pas l'évolution (grade B).



Question 2

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

Le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme repose sur la détection dans le sang ou le LCR d'anticorps dirigés contre des antigènes borréliens par les techniques suivantes :

- techniques immuno-enzymatiques de dépistage (ELISA) ;
- techniques de confirmation par immuno-empreinte (Western blot).

Les techniques directes (culture et amplification génique par PCR) peuvent apporter une aide diagnostique dans certaines formes atypiques ou être proposées lors d'études épidémiologiques, mais elles ne sont pas recommandées en routine et ne sont disponibles que dans de rares laboratoires spécialisés.

Une spécificité minimale de 90 % des techniques de dépistage est recommandée.

Une aide pour l'interprétation des résultats est souhaitable avec indication de la spécificité du réactif et de sa sensibilité pour les principales formes cliniques.

La démarche diagnostique doit toujours comprendre en première intention un test ELISA. En cas de résultat négatif, il n'y a pas lieu de faire un test de confirmation. Un test ELISA positif ou douteux doit être confirmé par immuno-empreinte (Western blot).

Au cours des borrélioses de Lyme, l'existence d'un syndrome inflammatoire important n'est pas habituelle et doit faire évoquer d'autres diagnostics.

Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (grade C)

Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels**
Érythème migrant	AUCUN examen	AUCUN
Neuroborréliose précoce	- Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques*	- Culture et PCR du LCR - Séroconversion ou ascension du titre sérique des IgG
Lymphocytome borrélien	- Aspect histologique du lymphocytome - Sérologie positive (sang)	Culture et PCR du prélèvement cutané
Atteinte cardiaque	- Sérologie positive (sang)	Sur avis spécialisé
Arthrite	- Sérologie positive dans le sang à titre habituellement élevé (IgG) - Liquide articulaire inflammatoire	Culture et PCR sur liquide et/ou tissu synovial
Neuroborréliose chronique	- Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques*	Culture et PCR du LCR
Acrodermatite chronique atrophiante	- Aspect histologique évocateur - Sérologie positive à titre élevé (IgG)	Culture et PCR du prélèvement cutané***
Formes oculaires	- Sérologie positive - Confirmation par avis spécialisé	Sur avis spécialisé

* La synthèse intrathécale des IgG est déterminée par une analyse concomitante d'un prélèvement sanguin et de LCR. ** Ces examens sont réalisés en deuxième intention dans des situations particulières : contexte épidémio-clinique évocateur et examens de première intention négatifs. *** Dans l'acrodermatite chronique atrophiante, une sérologie positive est nécessaire au diagnostic ; la culture ou la PCR d'un prélèvement cutané ne servent qu'aux études épidémiologiques.

Situations au cours desquelles la sérologie n'a pas d'indication (grade C)

- Sujets asymptomatiques
- Dépistage systématique des sujets exposés
- Piqûre de tique sans manifestation clinique
- Érythème migrant typique
- Contrôle sérologique systématique des patients traités

Question 3

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

L'objectif du traitement antibiotique d'une borréliose de Lyme est l'éradication complète des *Borrelia* afin d'éviter la progression vers des formes secondaires et tertiaires. L'objectif n'est pas la négativation de la sérologie.

Les molécules actives utilisées en pratique clinique appartiennent à 3 classes : les bêtalactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone), les cyclines (doxycycline) et les macrolides (érythromycine, azithromycine). La sensibilité des différentes espèces de *B. burgdorferi* *sl.* vis-à-vis de ces antibiotiques est comparable. La diffusion cutanée et articulaire des bêtalactamines, des cyclines et des macrolides est satisfaisante. La diffusion dans le système nerveux central (LCR) est bonne pour les céphalosporines de 3^e génération injectables, moyenne pour l'amoxicilline et médiocre pour les cyclines et les macrolides. Les macrolides et les cyclines ont une excellente diffusion intra-cellulaire.

Les recommandations thérapeutiques présentées sont basées sur des études souvent anciennes. Elles ont été élaborées dans un souci d'harmonisation et de simplification des traitements, notamment pour leur durée, afin de faciliter l'observance.

● Traitement de la phase primaire (érythème migrant) (grade B)

- L'amoxicilline et la doxycycline ont une efficacité comparable ; le traitement doit être le plus précoce possible, par voie orale (PO), dès la constatation d'un EM.
- La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant avant 8 ans et chez la femme enceinte ou allaitante.
- La durée de traitement est de 14 jours pour l'amoxicilline et la doxycycline, prolongée à 21 jours en cas d'EM multiple ou accompagné de signes extra-cutanés.
- Le **suivi** après traitement est clinique. Les signes cutanés peuvent mettre plus d'un mois à disparaître sans que cela signe un échec thérapeutique.

Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phase primaire de la borréliose de Lyme : traitement par voie orale

	Antibiotique	Posologie	Durée
Adulte			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline ou Doxycycline*	1 g x 3/j 100 mg x 2/j	14-21 jours 14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine**	500 mg x 1/j	10 jours
Enfants			
1 ^{re} ligne < 8 ans > 8 ans	Amoxicilline Amoxicilline ou Doxycycline*	50 mg/kg/j en trois prises 50 mg/kg/j en trois prises 4 mg/kg/j en deux prises, maximum 100 mg/prise	14-21 jours 14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en deux prises, maximum 500 mg/prise	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine**	20 mg/kg/j en une prise, maximum 500 mg/prise	10 jours
Femme enceinte ou allaitante			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline	1 g x 3/j	14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie À partir du 2 ^e trimestre de grossesse	Azithromycine**	500 mg x 1/j	10 jours

* Possibilité d'une prise unique de 200 mg/j (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis - EUICALB) sans validation par étude clinique. ** Pas de justification d'une dose de charge (1 g) à J1 (EUICALB) dans les études cliniques. CI : contre-indication.

● Traitement des phases secondaire et tertiaire (grade C)

Les recommandations pour les formes neurologiques et articulaires de l'adulte sont présentées dans le tableau ci-dessous. Pour les formes neurologiques, le traitement oral n'est recommandé qu'en cas de paralysie faciale (PF) isolée, sans méningite associée, et dans les autres cas la voie parentérale est privilégiée.

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

* voie IM également possible. PO : *per os*. MUI : Million d'Unités Internationales

- Le traitement de première ligne du lymphocytome borrélien est la doxycycline PO (200 mg/j pendant 14 à 21 jours).
- Le traitement antibiotique des atteintes cardiaques est la ceftriaxone IV (2 g/j pendant 21 à 28 jours).
- Le traitement de l'acrodermatite chronique atrophiante est la doxycycline PO (200 mg/j pendant 28 jours) avec comme alternative la ceftriaxone IV ou IM (2 g/j pendant 14 jours).
- Le traitement chez l'enfant est identique à celui de l'adulte en tenant compte des contre-indications liées à l'âge (cyclines contre-indiquées avant 8 ans) et aux ajustements posologiques en fonction du poids et de la localisation de l'infection (ceftriaxone IV ou IM : 75 à 100 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j).
- Le **suiti** est clinique et doit être prolongé plusieurs semaines pour évaluer l'efficacité du traitement avec un recul suffisant. La guérison est d'autant plus lente que le traitement a été tardif. La difficulté d'interprétation d'une nouvelle sérologie limite l'intérêt d'un contrôle qui de ce fait n'est pas recommandé. Dans certaines formes tardives de neuroborréliose ou d'arthrite, la prolongation ou la reprise de l'antibiothérapie peut être proposée.

Question 4

Quelles sont les mesures préventives à proposer ?

Une piqûre de tique expose à la transmission d'agents pathogènes bactériens, viraux et parasitaires qui peuvent justifier de mesures préventives spécifiques. Le contrôle de la vaccination antitétanique est systématique.

Cette conférence de consensus n'aborde que les mesures préventives visant à éviter la transmission de la borréliose de Lyme.

- **La prévention primaire** a comme objectif d'éviter le contact avec les tiques, vecteurs de la borréliose de Lyme :
 - À cette fin, l'information du public, des sujets exposés et des professionnels de santé est nécessaire (grade C). Elle a comme objectifs de faire connaître :
 - le risque et les modalités de transmission de *Borrelia burgdorferi sl.*, agent de la borréliose de Lyme ;
 - les différentes phases de développement des tiques et les modalités de leur extraction lorsqu'elles sont fixées à la peau ;
 - les principales manifestations cliniques de la borréliose de Lyme, en particulier les signes révélateurs ;
 - les différentes possibilités de prévention et de traitement.
 - La protection mécanique est recommandée en zone d'endémie. Elle repose sur le port de vêtements protecteurs longs et fermés (grade C).
 - Les répulsifs cutanés peuvent être recommandés en zone d'endémie, excepté chez l'enfant de moins de 30 mois. Chez la femme enceinte, seul l'IR 35/35 est utilisable. Leur efficacité est limitée et ils peuvent être toxiques. Les produits recommandés par l'AFSSAPS

pour les moustiques sont le DEET, l'IR 35/35 et le citriodiol mais ces recommandations peuvent être appliquées aux tiques (grade C). Les répulsifs vestimentaires (perméthrine) peuvent être utilisés, sauf chez le jeune enfant, en zone de forte endémie et en cas d'expositions itératives, même si les données d'efficacité de ces produits vis-à-vis des tiques sont limitées (grade C).

- **La prévention secondaire** repose surtout sur la détection et le retrait rapide d'une (ou plusieurs) tique(s) après une exposition :
 - il est nécessaire de rechercher une (ou des) tique(s) par un examen minutieux de l'ensemble du revêtement cutané, notamment dans les localisations habituelles des piqûres (aisselles, plis du genou, région génitale, cuir chevelu) (grade C) ;
 - en présence de tique fixée à la peau, il faut la retirer le plus rapidement possible par une technique mécanique (pince fine, tire-tique). Le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi sl.*, dépend du taux d'infestation des tiques et du temps d'attachement de la tique à la peau. En France, ce risque existe dès les premières heures d'attachement et s'accroît avec le temps ; il est élevé dès la 48^e heure (grade B) ;
 - il est déconseillé de retirer une tique avec des substances "chimiques" (alcool, éther, vaseline, essence) en raison du risque de régurgitation de la tique et de transmission de *Borrelia burgdorferi sl.* (grade C) ;
 - après le retrait de la tique, il faut désinfecter le site de piqûre. Cette zone doit être surveillée pour dépister l'apparition d'un EM.

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

En zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination (piqûres multiples, long délai d'attachement, fort taux d'infestation connu) : doxycycline PO en monodose (200 mg) (grade A) ou amoxicilline PO (3 g/j pendant 10 à 14 jours) (grade B). Trois situations se discutent particulièrement dans ce contexte :

- chez la femme enceinte : il n'y a pas de démonstration formelle d'un risque d'infection ou de malformation fœtale et donc pas de recommandation spécifique. Si une antibioprophylaxie est décidée, on utilise l'amoxicilline PO (3 g/j pendant 10 jours) (grade C) ;
- chez l'enfant de moins de 8 ans : il n'y a pas de recommandation spécifique. Si une antibioprophylaxie est décidée, on utilise l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j pendant 10 jours) (grade C) ;
- chez l'immunodéprimé : il existe un risque théorique accru de dissémination de *Borrelia burgdorferi sl.* Si une antibioprophylaxie est décidée, on utilise la doxycycline PO monodose (200 mg) ou l'amoxicilline PO (3 g/j) pendant 10 à 21 jours selon l'importance du déficit immunitaire (grade C).



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

Vivactis Plus est un département d'Alinéa + Communications SAS au Capital de 70 000 €
RCS Paris B 347 525 248 - TVA intracom : FR 65347525248 - SIRET : 347 525 248 00048 - APE/NAF : 741G

PLUS