

Groupe de travail:

Leïla Belkhir, Bénédicte Delaere, Geert De Loof, Paul De Munter, Frédéric Fripiat, Frédérique Jacobs, Benoît Kabamba Mukadi, Patrick Lacor, Tinne Lernout, Koen Magerman, Sophie Quoilin, Hector Rodriguez-Villalobos, Camelia Rossi, Veroniek Saegeman, Steven Van Den Broucke, Dimitri Van der Linden, Yves Van Laethem, Erika Vlieghe, Dirk Vogelaers.

Validé par la Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC), la Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique (SBIMC) et la Société Royale Belge de Rhumatologie (SRBR).

BAPCOC
Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique

Belgische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie



KBVR • SRBR

**domus
medica**

vereniging van huisartsen

Contents

1. Transmission et épidémiologie.....	4
2. Prévention et prophylaxie.....	7
3. Manifestations cliniques.....	8
3.1 Réactions sur morsure de tique.....	8
3.2 Manifestations précoces localisées	8
3.2.1 Erythème migrant (EM)	8
3.2.2 Le lymphocytome.....	9
3.3 Manifestations précoces disséminées	9
3.3.1 Erythèmes migrants multiples.....	9
3.3.2 Atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose aiguë	10
3.3.3 L'atteinte cardiaque	10
3.4 Manifestions plus tardives	11
3.4.1 L'atteinte articulaire.....	11
3.4.2 L'Acrodermatite chronique atrophiante (ACA ou maladie de Pick-Herxheimer)	11
3.4.3 La neuroborréliose tardive.....	11
3.4.4 Post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) ou Syndrome post borréliose de Lyme.....	12
3.4.5 Maladie de Lyme chronique.....	12
3.5 Situations particulières	12
3.6 Découverte fortuite d'une sérologie positive	13
3.7 Infection persistante ou réinfection	13
3.8 Manifestation cliniques chez l'enfant.....	13
4. Diagnostic en fonction des manifestations cliniques	14
4.1 Erythème migrant	14
4.2 Le lymphocytome	14
4.3 L'atteinte neurologique précoce.....	14
4.4 L'atteinte cardiaque.....	15
4.5 L'atteinte articulaire	15
4.6 L'atteinte neurologique tardive	15
4.7 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).....	15
5. Traitement	16
5.1 Erythème migrant	16
5.2 Neuroborréliose aigue.....	17
5.3 Neuroborréliose tardive	17

5.4	L'atteinte articulaire	17
5.5	Cardite	18
5.6	ACA (et polyneuropathie périphérique associée).....	18
5.7	PTLDS	18
6.	Tests diagnostiques	19
6.1	La sérologie	19
6.1.1	Les tests enzyme-immunoassays (EIA) et immunoblot.....	19
6.2	L'analyse du LCR et de la production intrathécale d'anticorps	20
6.3	La culture et l'examen direct	20
6.4	PCR.....	21
6.5	Les analyses immunologiques	21
6.5.1	Les analyses de prolifération des cellules T (Lymphocyte transformation test) 21	
6.5.2	Les marqueurs immunologiques	21
	REFERENCES.....	22

1. Transmission et épidémiologie

Les bactéries responsables de la borreliose de Lyme, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.) (essentiellement *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis* et *B. burgdorferi* sensu stricto, cette dernière étant surtout rencontrée aux USA), **sont transmises à l'homme par morsure d'une tique infectée du complexe *Ixodes ricinus***. L'homme peut être mordu par une tique à tout stade de son développement (larve, nymphe, adulte). Néanmoins, la plupart des transmissions de bactéries semblent être liées à des morsures de nymphes, qui sont plus nombreuses et passent plus facilement inaperçues (taille < 2mm). **Différents facteurs influencent le risque de transmission, tels que la durée du repas sur l'hôte** (risque faible si la tique est retirée dans les 12 à 24 heures), **la densité des tiques dans l'environnement, la prévalence de l'infection à *Borrelia* dans les tiques ainsi que le comportement de l'hôte**.¹

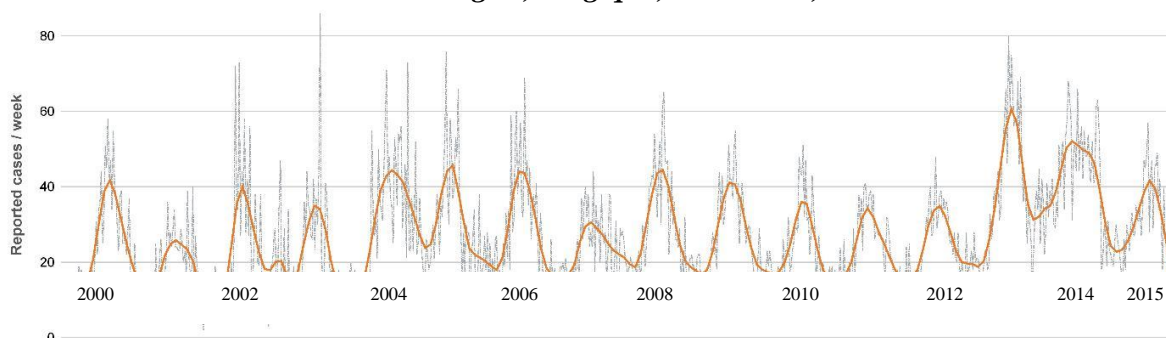
² Etant donné que les activités extérieures sont surtout pratiquées entre le printemps et l'automne, et que la période d'activité naturelle des nymphes est maximale entre mars à octobre, le risque de contracter la maladie est plus élevé pendant cette période.

La surveillance de la borreliose de Lyme en Belgique se base principalement sur le nombre de tests sérologiques positifs rapportés par le Centre national de référence de la borreliose et par un réseau de laboratoires vigies, composé d'une quarantaine de laboratoires répartis sur le territoire national qui couvrent près de la moitié des tests sérologiques réalisés pour Lyme en Belgique. **L'épidémiologie de la borreliose de Lyme présente une saisonnalité marquée, avec une augmentation du nombre de sérologies positives rapportées chaque année entre juin et octobre** (Figure 1). Le nombre total de résultats sérologiques positifs fluctue d'année en année suite à différents facteurs, notamment des facteurs climatiques influençant l'abondance des tiques et la présence d'hôtes et des campagnes de sensibilisation du corps médical (avec une demande plus fréquente de sérologies). Malgré des fluctuations annuelles, le nombre de résultats sérologiques rapportés pour *Borrelia burgdorferi* s.l. restait globalement stable au cours de la période 2000 à 2012.

En 2013 et 2014, une nette augmentation du nombre total de sérologies réalisées a été observée, entraînant une augmentation aussi du nombre de résultats positifs. Le taux de positivité (proportion de résultats positifs/nombre de tests réalisés) est resté stable. L'augmentation du nombre de tests réalisés est probablement imputable à un sursaut d'intérêt, tant auprès des médecins que de la population générale.

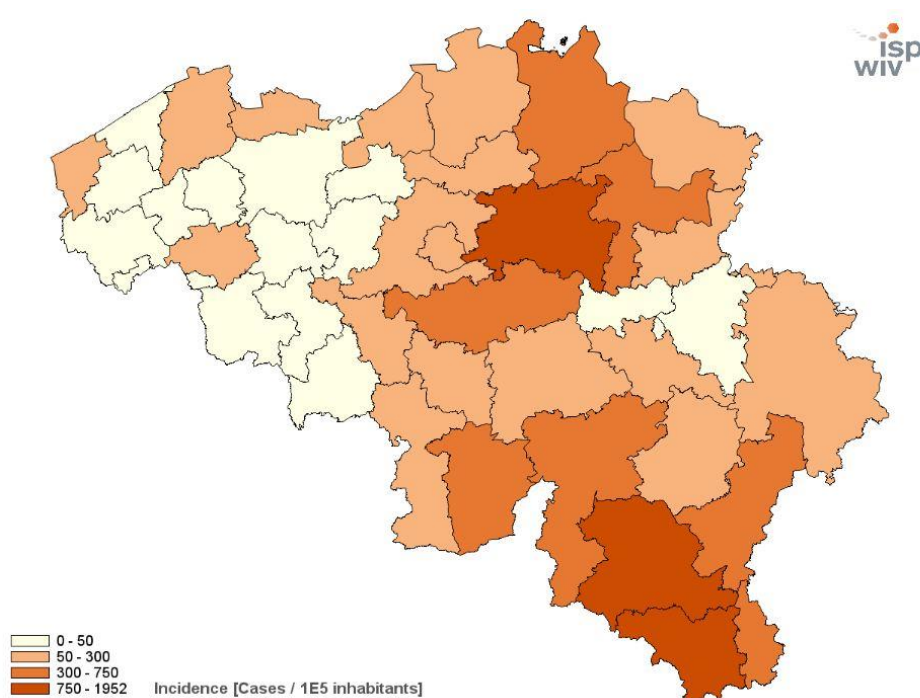
En 2015, le nombre de résultats positifs retrouve le niveau des années de la période antérieure.

Figure 1: Nombre hebdomadaire de tests sérologiques positifs pour Borrelia effectués par les laboratoires vigies, Belgique, 2000-2015, WIV-ISP



La borréliose de Lyme peut s'observer partout en Belgique, avec des variations régionales. Rare au littoral, elle est plus fréquente dans la province Brabant Flamand, en Campine et dans les Ardennes (Figure 2). A noter que la répartition géographique présentée ici est basée sur le lieu de résidence du patient, la carte n'illustre donc pas nécessairement le lieu d'exposition. Toutefois, elle est consistante avec les zones décrites comme les plus infestées par les tiques en Belgique.³

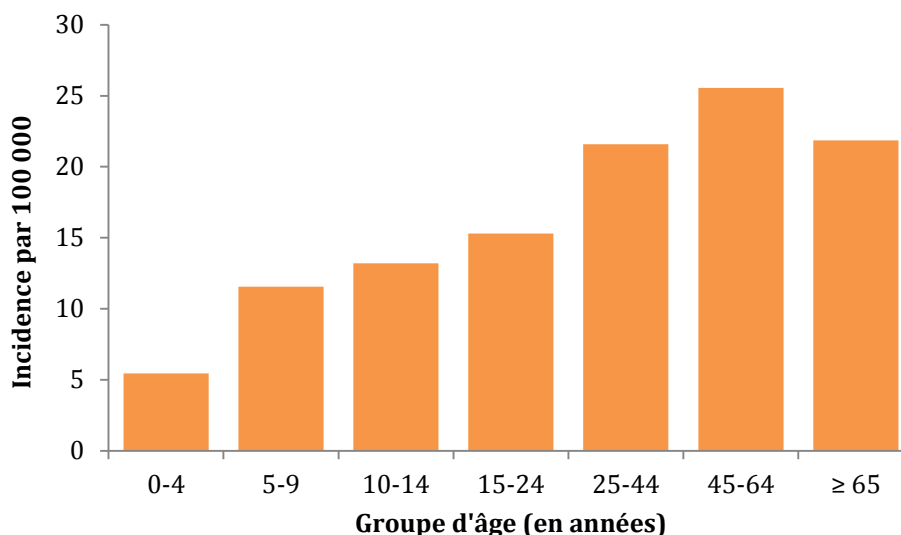
Figure 2: Répartition géographique du nombre de tests sérologiques positifs (par 100 000 habitants) effectués par les laboratoires vigies, par zone administrative, Belgique, 2000-2015, WIV-ISP



Dans la littérature, le taux d'incidence de la borréliose de Lyme est généralement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, suite aux activités professionnelles et de loisir en plein air qui sont plus fréquemment pratiquées par des hommes. En Belgique, globalement, l'infection touche autant les femmes que les hommes. Elle concerne également des personnes

de tout âge, même si les adultes, et plus particulièrement les personnes âgées de 45 à 64 ans, ont plus souvent un résultat sérologique positif (Figure 3). Ceci est conforme à un risque d'exposition plus grand au cours de la vie et des activités en plein air (jardinage, promenades) plus fréquentes pour ce groupe d'âge.

Figure 3: Incidence rapportée de résultats sérologiques positifs pour *B. burgdorferi* s.l. par groupe d'âge, Belgique, 2014, WIV-ISP

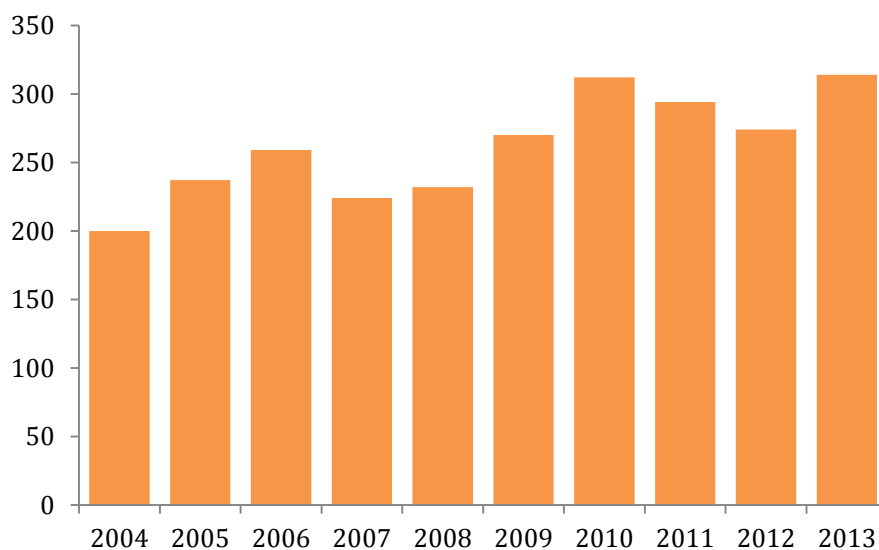


Afin de disposer d'une image plus complète de l'épidémiologie de la borréliose de Lyme en Belgique, la surveillance par les laboratoires est complétée par une surveillance clinique, basée sur une estimation du nombre de patients qui consultent un médecin pour la présence d'un érythème migrant (études ponctuelles), ainsi qu'un suivi du nombre d'hospitalisations pour une borréliose de Lyme sur base des données du résumé hospitalier minimal (RHM).

En 2003-2004 et 2008-2009, une étude prospective a été réalisée par un réseau de médecins généralistes vigies. L'incidence de consultations pour morsure de tiques était de 18,6 par 10.000 personnes pour les 2 périodes. L'incidence des consultations pour érythème migrant était de 8,3 par 10.000 en 2003-2004 et de 9,0 par 10.000 en 2008-2009.⁴ Sur base de ces chiffres, on peut estimer qu'il y a eu entre 7.360 et 9.270 cas d'érythème migrant en Belgique en 2003 et entre 8.080 et 10.003 cas en 2009. La différence entre les deux périodes n'est pas statistiquement significative. En janvier 2015, une nouvelle étude a démarré, pour une période d'au moins 3 ans. Les analyses préliminaires sur les données de 2015 ne montrent pas d'augmentation significative du nombre de consultations pour érythème migrant comparé aux études précédentes.

De 2004 à 2013 (dernières données disponibles), entre 200 et 300 personnes par an ont été hospitalisées avec un diagnostic d'infection active à *Borrelia* (avec des manifestations cliniques) en Belgique (diagnostique primaire, Figure 4), avec une légère tendance à la hausse. La tendance devra être suivie les prochaines années.

Figure 4: Nombre d'hospitalisations pour maladie de Lyme (ICD9) de 2004-2013, RHM, Belgique, WIV-ISP



Sur base des résultats issus de trois sources indépendantes d'informations, il n'y a pas d'indication que la maladie de Lyme augmente significativement en Belgique (sérologies positives et manifestations cliniques).

2. Prévention et prophylaxie

Lors d'activités extérieures, plus particulièrement pendant les saisons à risque,

- port de vêtements couvrants de préférence clairs (pantalons, chaussettes, longues manches, ...) pour que les tiques soient plus visibles;
- insérer le pantalon dans les chaussettes ;
- utilisation d'un répulsif de type DEET 30% sur la peau exposée, non protégée par un vêtement en évitant le visage et les mains (à renouveler toutes les 2-3h) ;
- inspection corporelle dans le décours de l'activité, afin d'exclure la présence de tiques ;
- retrait de la tique dès que possible (selon procédure ad hoc, ne pas utiliser d'éther ou de pince à épiler, mais une pincette de tique).

L'attitude actuellement défendue est de ne pas donner de prophylaxie antibiotique post-morsure (documentée) en Belgique. Si l'administration de 200 mg de doxycycline a prouvé une diminution du risque d'atteinte clinique dans une étude américaine (de 3,2 à 0,4%), ce bénéfice n'a été démontré que si le taux d'infestation des tiques par *Borrelia* spp. dépasse 20%, si la tique est enlevée après 36h sur la peau, si la tique est au stade de nymphe et si l'antibiotique est donné endéans les 72h de la morsure (chez l'adulte).⁵

En Belgique, le taux d'infestation des tiques est en généralement inférieur à 20% avec des variations régionales importantes.^{2,6}

Une méta-analyse de quatre études américaines a démontré que pour éviter un épisode d'EM, il faudrait traiter préventivement 50 personnes.⁷

Il est par contre recommandé, en cas de morsure documentée ou suspectée, d'assurer un suivi des symptômes de la zone autour de la morsure dans les 30 jours qui suivent, afin

de s'assurer de l'absence de développement d'un érythème migrant. **Il n'y a pas de place pour un suivi sérologique dans le décours d'une morsure de tiques, en l'absence de symptômes cliniques.**

3. Manifestations cliniques

Les présentations cliniques des formes européennes peuvent diverger des formes américaines, car aux Etats-Unis, c'est *Borrelia burgdorferi* sensu stricto qui est décrit comme principal pathogène, contrairement à l'Europe où l'infection est majoritairement causée par *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii*.

Le diagnostic clinique, s'il est évoqué, **doit tenir compte de la présence du risque de morsure de tiques** (activités extérieures, régions visitées, ...) **mais pas obligatoirement d'une morsure documentée** car plus de la moitié des patients qui présenteront des symptômes cliniques n'ont pas de souvenir de morsure.⁸

Il est important de souligner qu'une proportion importante de patients exposés à *Borrelia* ne développera jamais de symptômes cliniques.⁹⁻¹² Des anticorps spécifiques seront cependant produits, expliquant le nombre important de patients séropositifs asymptomatiques.

La distribution des manifestations cliniques varie selon certaines régions en Europe, mais en Europe centrale, l'atteinte cutanée (érythème migrant) prédomine (77-85% des manifestations cliniques), notamment parce que l'espèce la plus souvent incriminée, *B. afzelii*, a un tropisme plus particulier (mais pas exclusif) pour la peau.¹³⁻¹⁷

3.1 Réactions sur morsure de tique

C'est une réaction érythémateuse apparaissant endéans les 2 jours de la morsure de la tique, de moins de 5 cm de diamètre, souvent prurigineuse et mal délimitée. Il n'y a pas de signes d'accompagnement. Cette réaction n'est pas une manifestation de la borréliose, mais est une réaction inflammatoire ou d'hypersensibilité à la morsure.

Cette lésion disparaît spontanément en deux ou trois jours. En cas de doute il est donc conseillé d'observer l'évolution de la lésion. Une extension de la lésion après 4 à 5 jours est suspecte de borréliose, bien qu'il faille garder à l'esprit l'hypothèse d'une surinfection bactérienne éventuellement favorisée par la morsure ou les manipulations d'extraction de la tique.

3.2 Manifestations précoces localisées

3.2.1 Erythème migrant (EM)

L'érythème migrant est l'atteinte clinique la plus fréquente dans nos régions. **Lorsqu'il est présent, il apparaît entre 3 jours et 30 jours après la morsure de la tique (généralement 7-14 jours). C'est une lésion cutanée érythémateuse ou en cible qui s'étend progressivement à partir du site de la morsure, mesurant le plus souvent plus de 5 cm de diamètre mais pouvant atteindre plus de 30 cm. Le centre de la lésion peut s'éclaircir** mais ce n'est pas une règle absolue, en particulier en Europe où la présentation pourrait varier selon l'espèce.¹⁸ Dans de rares cas, des lésions vésiculeuses, pustuleuses, nécrotiques ou purpuriques peuvent être présentes. **Les lésions sont fréquemment asymptomatiques, mais peuvent parfois s'accompagner de douleurs locales, sensations de brûlure ou de prurit**

modérés. Des symptômes systémiques (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies) peuvent accompagner l'érythème migrant dans 10 à 30% des cas.

L'EM est souvent localisé dans les plis (creux axillaires, poplités, aine, périnée, dos, fesses) ainsi qu'au niveau de la tête, en particulier chez les enfants (nuque, cuir chevelu, région rétro-auriculaire). Ils n'apparaissent jamais sur les paumes ou les plantes des pieds. On ne décrit que rarement des lésions qui restent de petites tailles, souvent alors localisées au niveau des extrémités.¹⁹

Même sans traitement les lésions disparaissent, le plus souvent dans le mois.

La plupart des cas d'EM sont décrits entre le milieu du printemps et le début de l'automne.

3.2.2 Le lymphocytome

C'est une lésion bénigne et rare (1-3% des manifestations cliniques) qui apparaît en général 1 à 6 mois suivant la morsure. Elle est nodulaire, de couleur rouge-violacée et mesure de 1 à 5 cm de diamètre, sans autre symptôme local.

Elle touche plus particulièrement les enfants, notamment au niveau du lobe de l'oreille, mais peut aussi se voir au niveau des mamelons ou du scrotum, en particulier chez l'adulte.²⁰⁻²²

Si le diagnostic est équivoque, une biopsie peut-être indiquée, en particulier dans les localisations autres que l'oreille (seins notamment) pour exclure un lymphome ou une autre néoplasie.

La lésion peut régresser spontanément en plusieurs mois. L'antibiothérapie accélère la résolution qui survient alors, en moyenne, en un mois.²¹

3.3 Manifestations précoces disséminées

Ces manifestations apparaissent dans les semaines voire les mois qui suivent la morsure. Elles peuvent se développer même en l'absence d'un EM préalable. Ces manifestations sont la conséquence d'une dissémination hématogène du spirochète et peuvent atteindre les organes suivants : la peau, le système nerveux, le cœur, les articulations et exceptionnellement d'autres localisations (atteinte oculaire, hépatique, ...).

3.3.1 Erythèmes migrants multiples

Il s'agit de lésions cutanées dites « secondaires », habituellement plus petites que la lésion primaire, apparaissant dans les jours ou semaines suivants la morsure. Les lésions apparaissent, croissent et disparaissent spontanément rapidement. Elles sont plus fréquemment associées à des symptômes systémiques (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies).²³⁻²⁵

Selon les séries, 4 à 20% des érythèmes migrants sont multiples.

3.3.2 Atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose aiguë

En Europe centrale, cela représente 3 à 15% des manifestations cliniques de la borréliose de Lyme chez les patients non traités.^{13, 14, 25} **Elles surviennent dans les semaines (ou premiers mois) qui suivent la morsure et peuvent être concomitantes à un EM.** Ce sont des atteintes aiguës, à savoir présentes depuis moins de 6 mois. Différentes manifestations sont possibles. **La triade classique (triade de Bannwarth) comprend : la radiculonévrite, l'atteinte des nerfs crâniens** (essentiellement le nerf facial) **et la méningite**, l'ensemble du tableau n'étant néanmoins pas forcément complet chez un patient donné. Il peut y avoir de la fièvre.

Chez l'enfant, au moins 50% des atteintes neurologiques se manifestent sous la forme d'une paralysie aiguë du nerf facial, parfois bilatérale. On observe **plus rarement une atteinte des autres nerfs crâniens avec une méningite lymphocytaire** (un quart des cas) **avec souvent syndrome méningé à bas bruit** (céphalées).^{26, 27}

Chez l'adulte, l'atteinte neurologique la plus fréquente est la méningoradiculite caractérisée par une douleur de type radiculaire (plus de 75% des patients) **et/ou une parésie** (environ 60%). La radiculite se caractérise par des douleurs, souvent de topographie neurologique et est typiquement exacerbée la nuit, pouvant évoluer sur plusieurs semaines. Elle répond mal aux AINS. La parésie peut atteindre les nerfs crâniens, surtout le N. VII avec une paralysie faciale, la paroi abdominale ou les membres inférieurs. Les atteintes des autres nerfs crâniens sont plus rares: le N. III ou N. VI (diplopie), le N. V (douleurs faciales), le N. VIII (troubles auditifs), N. IX ou N. X (troubles de déglutition). Si des atteintes de type uvéite sont possibles, l'atteinte du nerf optique est débattue et, si elle existe, semble rarissime.²⁸ **Les céphalées sont fréquentes dans la neuroborréliose (>40%)** mais les céphalées intenses sans douleur radiculaire ou parésie sont rares chez l'adulte.²⁶

D'autres atteintes périphériques sont possibles mais rares (plexites, mononeuropathies multiples). L'encéphalite, la méningite isolée (lymphocytaire), la myélite ou une atteinte vasculaire cérébrale sont des manifestations neurologiques rares.^{29, 30}

Il n'y a pas d'évidence d'association entre pathologies psychiatriques et/ou troubles comportementaux et borréliose de Lyme.

L'antibiothérapie influence peu l'évolution en cas de paralysie faciale isolée, mais la plupart des études montrent une amélioration significative avec traitement dans les autres atteintes (en quelques semaines à quelques mois). La récupération complète est le plus souvent obtenue ; cependant, pour 5-10% des patients correctement traités une résolution incomplète des symptômes initiaux est signalée (gêne douloureuse ou hypoesthésie résiduelle ou récupération incomplète de la force).²⁶

3.3.3 L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare (1-5% des manifestations cliniques) **et se manifeste essentiellement par un trouble de conduction atrio-ventriculaire**, le plus souvent sous la forme d'un BAV 1^{er} degré.³¹⁻³³ **Elle survient généralement dans les jours ou les semaines (4 à 6) qui suivent l'apparition** (éventuelle) **d'un érythème migrant.**

Des BAV de degrés plus sévères peuvent plus rarement être décrits (hommes < 45 ans le plus souvent) de même que des myocardites ou péricardites symptomatiques. La résolution spontanée est fréquente, mais une antibiothérapie sera quand même administrée. Un pacing temporaire peut être requis. La résolution se fait en général endéans les 7 jours du début du traitement.

3.4 Manifestions plus tardives

3.4.1 L'atteinte articulaire

L'arthrite est une manifestation qui apparaît dans les mois voire les années après la morsure de tique. C'est une manifestation inflammatoire avec une synovite, comprenant une douleur souvent modérée et un gonflement articulaire. Elle peut se présenter en épisodes récurrents ou de façon persistante. Elle est mono ou pauci-articulaire (asymétrique), touchant essentiellement les grosses articulations, le plus souvent le genou. Non traitée, elle peut persister des mois ou des années.

L'analyse du liquide articulaire révèle en moyenne 25.000 GB/mm³ (500-100 000/mm³) à prédominance neutrophilique.

Cette atteinte *inflammatoire* est à distinguer des arthralgies, myalgies ou syndrome de fibromyalgie, qui ne sont pas des critères d'atteinte musculo-squelettique de la borréliose de Lyme.

La réponse au traitement est généralement complète, mais peut prendre plusieurs mois. Un petit nombre de patients (<10%) vont présenter une synovite persistante qui ne sera plus améliorée par une deuxième ligne antibiotique. Nommée « arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques », elle est surtout décrite dans les formes américaines: il s'agit d'un phénomène inflammatoire et non plus infectieux, qui peut être amélioré par les AINS ou les corticoïdes in loco (diagnostic rhumatologique).

3.4.2 L'Acrodermatite chronique atrophiante (ACA ou maladie de Pick-Herxheimer)

Cette atteinte, peu fréquente (< 5%), touche surtout les femmes et n'est quasiment rapportée qu'en Europe.¹⁴ Elle se caractérise par des lésions cutanées touchant initialement les zones d'extension des extrémités qui peuvent apparaître jusque 10 ans après la morsure. Les lésions sont, au départ, rouge-bleuâtres et œdématisées mais deviennent ensuite atrophique (« peau en papier à cigarette »). Les lésions, le plus souvent unilatérales mais parfois bilatérales, tendent à s'étendre.

Une neuropathie périphérique (30-60%) et une hyperalgie (50%) associées (avec PL normale) sont fréquentes de même que des atteintes musculo-squelettiques sont possibles (arthrite, subluxations des articulations des mains et des pieds, tendinites achilléennes, épaisissements du périoste,...). La sérologie (IgG) est toujours positive et le diagnostic peut être confirmé par biopsie cutanée.³⁴

3.4.3 La neuroborréliose tardive

C'est une atteinte rare (< 5% des atteintes neurologiques), se caractérisant par une encéphalomyélite ou radiculomyélite évoluant depuis plus de 6 mois (myélopathie lentement progressive, ataxie, tétra-parésie spastique, perte de l'audition, ...). Ces atteintes tardives sont le continuum d'une infection précoce non traitée. La sérologie, la ponction lombaire et l'imagerie sont toujours pathologiques. On ne peut pas considérer la fatigue et des plaintes de douleur isolées comme une manifestation de neuroborréliose tardive.

3.4.4 Post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) ou Syndrome post borréliose de Lyme

Certains patients pour lesquels un diagnostic d'infection à *Borrelia* a été posé et qui ont été correctement traités gardent néanmoins des symptômes après traitement. Dans un bon nombre de cas, il s'agit de plaintes aspécifiques telles que de la fatigue, des douleurs musculosquelettiques, des troubles de concentrations, des céphalées et des troubles mnésiques.³⁵⁻³⁷

Le terme "post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)" a été proposé pour les patients présentant ce type de **plaintes évoluant depuis plus de six mois dans le décours d'un diagnostic initial bien posé et un traitement adéquat.**³⁸

Ce terme PTLDS doit néanmoins être utilisé avec prudence. En effet, des études réalisées dans la population générale montre des plaintes de fatigue dans près de 20% des cas, des douleurs diverses et des troubles de la concentration dans près d'un tiers des cas. Ces plaintes aspécifiques sont similaires à celles que l'on décrit dans le décours d'autres pathologies infectieuses (ou non-infectieuses) où une inflammation immuno-médiée persiste après résolution de l'infection.³⁹⁻⁴¹ Diverses pistes ont été évoquées (auto-immunité, perturbations cytokiniques, déficit de résilience,...) sans conclusions établies actuellement.^{38, 41-43}

Des études contrôlées, prospectives et également randomisées ont été menées sur la place des antibiothérapies prolongées ou répétées dans ce tableau clinique: **Il n'y a aucune évidence démontrant le bénéfice de ce type de traitement**, qui expose le patient à un risque de toxicité, d'effets secondaires et de sélection de bactéries résistantes.⁴⁴⁻⁴⁷

Les études récentes ont également établi qu'il n'y avait pas de persistance de *Borrelia* viable après un traitement bien mené⁴⁸ contrairement à certaines suggestions basées sur des cas-report dont la qualité scientifique a été clairement remise en doute.^{49, 50}

Devant ces situations cliniques, d'autres alternatives diagnostiques doivent toujours être évoquées afin de ne pas méconnaître une autre pathologie en attribuant erronément les symptômes aux "séquelles" d'infection à *Borrelia*.

3.4.5 Maladie de Lyme chronique

Le terme « maladie de Lyme chronique » ne devrait plus être utilisé car cette entité ne répond à aucune définition clinique claire, n'est pas associée à un diagnostic d'infection active à *Borrelia* et les symptômes divers signalés dans certaines publications sont communs à une multitude de pathologies.

Ce terme est utilisé souvent sur base d'un résultat sérologique et d'un manque de diagnostic alternatif.^{51, 52} Comme pour le PTLDS, d'autres alternatives diagnostiques doivent toujours être évoquées afin de ne pas méconnaître une autre pathologie en attribuant erronément les symptômes à une sérologie *Borrelia* positive.

Les traitements alternatifs, non conventionnels et divers proposés par certains ne sont pas basés sur l'évidence scientifique et peuvent potentiellement être délétères (en plus d'être coûteux).⁵³

3.5 Situations particulières

Immunodéficience : Il n'y a pas d'évidence qu'une immunodéficience constitue un facteur de risque d'acquisition ou de gravité de la borréliose de Lyme.

Grossesse : Contrairement à ce que laissaient craindre les premières publications, il n'y a pas d'association évidente entre la Borréliose de Lyme et prématurité, décès in utero ou

malformations congénitales.⁵⁴⁻⁵⁶ **Les femmes enceintes qui présentent une atteinte clinique (et non pas une sérologie isolément positive) doivent être traitées avec des antibiotiques** comme les autres patients, en évitant les tétracyclines, contre-indiquées en cas de grossesse du (2ème trimestre) et d'allaitement.

3.6 Découverte fortuite d'une sérologie positive

La séroprévalence pour *Borrelia* peut être significative dans certaines régions et dans certaines catégories de personnes et peut atteindre 30-50% chez des personnes à risque (forestiers, travail/hobbies en extérieur, ...). **Une sérologie positive en l'absence de symptômes caractéristiques décrits ci-dessus n'est pas indicative d'une infection active.**⁵⁷ **Un traitement antibiotique ne sera donc jamais proposé sur base d'une seule sérologie positive mais sera discuté sur base de l'association de cette sérologie avec les plaintes cliniques associées.**

Il faut donc éviter de réaliser une sérologie *Borrelia* en l'absence de signes cliniques spécifiques (comme par exemple en cas de fatigue persistante, polyalgies diffuses aspécifiques de longue durée, ...).

En cas de sérologie positive avec symptômes peu spécifiques, un suivi clinique sera assuré dans les semaines qui suivent pour exclure l'apparition de signes caractéristiques.

En cas de doute sur la possibilité d'une atteinte neurologique, une ponction lombaire devrait être réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic. La survenue d'une symptomatologie articulaire objectivable indiquera la réalisation d'explorations complémentaires spécifiques (ponction articulaire ou biopsie synoviale). En cas de doute, le patient peut être référé vers une consultation de maladies infectieuses.

La sérologie reste positive de façon prolongée, y compris après un traitement antibiotique, il ne faut donc pas la contrôler.

3.7 Infection persistante ou réinfection

Les IgG n'ont pas un pouvoir neutralisant, ils ne sont donc pas protecteurs et les réinfections sont donc possibles (surtout sous la forme de l'érythème migrant).^{58,59}

Chez un patient connu pour une sérologie positive ou ayant déjà présenté un érythème migrant dans le passé ayant fait l'objet d'un traitement, un érythème migrant peut donc à nouveau être diagnostiqué et sera pris en charge comme recommandé pour ce stade. Le suivi sérologique n'est pas discriminant.

3.8 Manifestation cliniques chez l'enfant

Nonante pourcents des enfants exposés à *Borrelia* présentent une séroconversion asymptomatique.^{60,61}

L'érythème migrant représente près de 90% des manifestations cliniques chez l'enfant, dans un tiers des cas, il est disséminé. Le lymphocytome est une atteinte cutanée caractéristique de l'enfant.

Les manifestations neurologiques sont principalement la paralysie faciale et la méningite aseptique (plus fréquente que chez l'adulte). Les céphalées persistantes sont fréquentes.

Le pronostic est excellent chez les enfants traités (moins de 5% garderont des plaintes articulaires légères en cas d'arthrite à *Borrelia*).⁶²

4. Diagnostic en fonction des manifestations cliniques

4.1 Erythème migrant

Le diagnostic est clinique et épidémiologique, il n'est pas basé sur la sérologie. La sérologie n'est donc pas indiquée. Celle-ci peut être négative si la lésion est précoce : à ce stade la sensibilité de la sérologie *Borrelia* IgM et IgG est d'environ 50%. Un contrôle de sérologie après au moins 4 semaines augmente la sensibilité jusqu' à 70%. Le traitement d'un EM avec des antibiotiques au moment où il n'y a pas encore de réponse immunitaire, abolit dans un nombre des cas non négligeables le développement des anticorps.⁶³⁻⁶⁶ De plus, les patients ayant des anticorps IgM/IgG au début du traitement antibiotique peuvent garder ces anticorps pendant des mois ou des années.

En cas de doute (présentation aspécifique, non réponse au traitement), **une biopsie cutanée peut être proposée**, l'aspect anatomopathologique étant assez suggestif et permettant aussi d'exclure d'autres diagnostics. La PCR sur une biopsie de la peau a une sensibilité de 60-80%. Différents diagnostics différentiels doivent être évoqués: réaction sur pique d'insecte, eczéma de contact, granulome annulaire, urticaire, folliculite, *tinea corporis*, éruption médicamenteuse, ...

4.2 Le lymphocytome

La sérologie (IgM et IgG) est habituellement positive car c'est une lésion plus tardive que l'EM et qui peut persister longtemps. La sensibilité est d'environ 70 à 95%.⁶⁷ Pour les cas séronégatifs au moment du diagnostic, la séroconversion apparaît dans le décours en peu de temps. La présentation clinique étant assez caractéristique, **la biopsie cutanée n'est envisagée que quand le diagnostic est incertain**; l'aspect histologique est typique. Le diagnostic direct par la PCR a une sensibilité de l'ordre de 67%.⁶⁸

4.3 L'atteinte neurologique précoce

La sérologie sanguine (IgM et IgG) est habituellement positive sauf chez les patients présentant une atteinte neurologique très précoce dans le décours de la morsure. En début des symptômes, la sensibilité est faible de l'ordre de 21% (<3 semaines d'évolution). Elle augmente avec le temps pour atteindre > 90% après 6 semaines.⁶⁹ Un contrôle au moins 4 semaines après la première sérologie (analyse de sang) augmente la sensibilité en cas de neuroborréliose aiguë jusqu'à plus de 98%. Il est donc recommandé de répéter la sérologie après quelques semaines en cas de suspicion de neuroborréliose aiguë et en l'absence des anticorps spécifiques anti-*Borrelia*.

La ponction lombaire est indiquée devant une suspicion d'atteinte neurologique précoce à *Borrelia*. **La pléiocytose** (lymphocytose > 6 cellules/mm³) **est caractéristique avec une protéinorachie discrète. On recherchera la présence d'une sécrétion intra-thécale d'anticorps spécifiques à Borrelia.** Les anticorps peuvent passer à travers la barrière hémato-encéphalique si elle est endommagée, ce qui peut être le cas lors d'une neuroborréliose. La sérologie sur le LCR peut être positive avant la sérologie sanguine, principalement chez l'enfant.^{70, 71} La PCR est peu utile car peu sensible sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (10-50%).

Le patient sera traité empiriquement en cas de tableau clinique suggestif, de sérologie sanguine positive et de la présence d'une méningite lymphocytaire, dans l'attente de la sérologie du LCR.⁷² Le diagnostic sera réévalué si la sérologie du LCR est négative.

En cas de paralysie faciale avec sérologie positive, chez l'enfant (surtout si bilatérale), le diagnostic d'infection à *Borrelia* est le plus probable et un traitement peut être administré sans réalisation de la ponction lombaire. Les étiologies de la paralysie faciale sont plus diverses chez l'adulte avec en parallèle une séroprévalence significative dans certaines régions, raison pour laquelle la PL est indiquée dans la plupart des cas (sauf dans un tableau clinique très suggestif comme une paralysie faciale en même temps ou peu après un EM).

4.4 L'atteinte cardiaque

La sérologie est habituellement positive (> 80% des cas) avec des taux élevés des IgG. En cas de troubles de conduction, il faut d'abord rechercher d'autres étiologies. Le diagnostic peut cependant être évoqué chez un patient jeune masculin avec une sérologie positive, ayant des facteurs d'exposition ou d'autres signes cliniques et pour lequel d'autres étiologies ont été exclues. Une sérologie isolément positive ne suffit pas au diagnostic.

4.5 L'atteinte articulaire

Etant une manifestation plus tardive, **la sérologie est toujours positive avec des taux élevés des IgG.**^{73, 74} **La ponction articulaire est inflammatoire. La détection directe par PCR peut être indiquée** sur le liquide de ponction si la présentation clinique et les caractéristiques épidémiologiques du patient ne sont pas classiques (plus sensible sur une biopsie synoviale, 60-80% de sensibilité).

4.6 L'atteinte neurologique tardive

La sérologie sanguine est toujours positive et le LCR est toujours pathologique, de même que l'imagerie radiologique (en dehors de la polyneuropathie associée à l'ACA).

4.7 Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

La sérologie est toujours positive, souvent avec des taux élevés des IgG.⁷⁵ L'examen anatomopathologique montre des lésions histologiques caractéristiques et permet d'éliminer un autre diagnostic.⁸

5. Traitement

Toutes les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme doivent faire l'objet d'une antibiothérapie ciblée. Par contre, une sérologie positive sans symptomatologie caractéristique est une séquelle sérologique qui **ne doit pas être traitée**, évitant ainsi une exposition inappropriée aux antibiotiques. En cas de présentation aspécifique, le patient sera réévalué dans les semaines suivantes afin d'exclure l'apparition de symptômes évocateurs ou être adressé en consultation de maladies infectieuses.

A ce jour, aucune émergence de résistance aux antibiotiques n'a été rapportée pour *Borrelia burgdorferi* s.l.^{76, 77} Un traitement antibiotique bien mené ne permettant pas d'améliorer nettement ou complètement (le plus souvent) la situation doit remettre le diagnostic en question. **La prolongation de la durée du traitement ou l'association d'antibiotiques n'est pas indiquée**, n'a pas démontré son efficacité, est potentiellement toxique et est onéreuse pour le patient, l'exposant inutilement à des antibiotiques.

5.1 Erythème migrant

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1er choix: Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	10 jours ²
2è choix: Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ³
3è choix: Cefuroxime-axetil	500 mg 2x/j	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ³
4è choix: Macrolides ⁴	Azithromycine ⁵ 1g le premier jour puis 500 mg/j pendant 4 jours ou 500 mg/j pendant 7 jours	20 mg/kg en une prise le premier jour puis 10 mg/kg/j en une prise pendant 4 jours	5 ou 7 jours
	Clarithromycine 500 mg 2x/j	15 mg/kg/j en 2 prises	14 jours ³

¹Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

²Dans les études, il n'y a pas de différence entre 10 et 14 jours de traitement par doxycycline.⁷⁸

³Certains experts préconisent jusqu'à 21 jours en cas d'EM multiples, mais il n'y a pas d'études établissant la supériorité par rapport à 14 jours.

⁴L'équivalence d'efficacité est controversée. Certaines études ont montré une efficacité équivalente aux comparateurs, d'autres un taux d'échecs cliniques plus important.^{64, 79-81} Les méthodologies de ces études n'étaient pas similaires.

⁵Deux schémas sont rapportés pour l'azithromycine, non évalués en études comparatives.

5.2 Neuroborréliose aigue

Les récentes études scandinaves ont montré une efficacité similaire de la doxycycline dans les atteintes neurologiques précoces, comparativement à la ceftriaxone parentérale.^{26, 82-85} Le nombre de patients étudiés présentant une atteinte sévère (encéphalite, encéphalomyélite) étant limité, certains experts préconisent la ceftriaxone en premier choix en cas d'atteinte sévère en attente de données plus robustes.

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4-8 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/prise)	14 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max.2 g)	14 jours

¹Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

5.3 Neuroborréliose tardive

Dans les atteintes de neuroborréliose tardive (hors polyneuropathie liée à l'ACA), la ceftriaxone sera administrée en premier choix. La durée du traitement n'est pas clairement établie mais 4 semaines est proposée.

Molécule	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max.2 g)	4 semaines

5.4 L'atteinte articulaire

La réponse au traitement peut être lente et se poursuivre sur plusieurs mois dans le décours de l'antibiothérapie.⁸⁶ La ceftriaxone n'est en général pas donnée en première intention, mais en cas de réponse incomplète, à distance du traitement initial pour une durée de 14 à 28 jours, l'alternative étant de prescrire un nouveau traitement po de 28 jours.^{87, 88}

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	28 jours
Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 à 28 jours

¹Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

Dans « l'arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques » (rare en Europe) - c'est-à-dire persistante deux mois après un traitement complet de 14 jours de ceftriaxone ou deux lignes de traitement oral de 30 jours et PCR sur le liquide articulaire négatif - les antibiotiques n'ont plus leur place. La réponse aux AINS et aux corticoïdes in loco est généralement bonne.

5.5 Cardite

La voie parentérale sera préférée dans les atteintes plus sévères (BAV 3^e degré, myopéricardite sévère).

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 jours

¹Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

5.6 ACA (et polyneuropathie périphérique associée)

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 à 28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 jours

¹Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

5.7 PTLDS

Le traitement est ciblé sur les symptômes afin de diminuer leur impact sur la vie de tous les jours (prise en charge de la douleur, des symptômes cognitifs, de la fatigue) par des interventions multiples comportementales (hygiène de vie, low-impact exercise, ...) Absence d'indication d'antibiothérapie.

6. Tests diagnostiques

6.1 La sérologie

La sérologie est la méthode de diagnostic de préférence.

Les données cliniques et épidémiologiques sont essentielles pour le diagnostic de la borréliose de Lyme dans la phase précoce. Elles augmentent aussi la probabilité pré-test. **La sérologie trouve sa place dans les phases ultérieures de la maladie.**

La réponse immunitaire à l'infection à *Borrelia* est humorale et cellulaire, bien qu'en routine, c'est la détection d'anticorps qui est réalisée. C'est une méthode indirecte qui mesure la réponse immunitaire contre *B. burgdorferi* sensu lato. Elle ne mesure pas l'activité de la maladie. Il est important d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats sérologiques.

Le développement des anticorps d'isotype IgM précède les IgG excepté pour les IgG contre la protéine VlsE qui peuvent être détectées tôt. **Les IgM ne peuvent être interprétées que dans les 6 à 8 semaines suivant une exposition.** Chez un patient non traité, avec des IgM isolément positifs, des IgG doivent apparaître dans les semaines qui suivent. Dans le cas contraire, la présence d'un faux positif en IgM *Borrelia* doit être suspectée. **Chez les patients traités dans la phase précoce de l'infection, on trouve dans un pourcentage substantiel des cas une séronégativité ou une baisse significative des anticorps.**⁶³⁻⁶⁶ **Les anticorps (IgG et/ou IgM) peuvent rester positifs pendant des années..** La mesure d'une baisse de titre après traitement n'a pas de relation claire avec le succès clinique de la thérapie et n'est donc pas indiquée dans le suivi du patient.

6.1.1 Les tests enzyme-immunoassays (EIA) et immunoblot

Les méthodes utilisées mises sur le marché doivent répondre aux recommandations européennes de performance (EUCALB) et il est conseillé d'utiliser un two-tier system commençant avec un EIA qui est suivi d'une confirmation par immunoblot en cas de réactivité, et de faire en plus une validation locale des tests qui tient compte des spécificités locales, notamment le niveau de séroprévalence élevée dans certaines régions. Les difficultés d'interprétation de la sérologie proviennent du manque de sensibilité au stade précoce, du manque de standardisation des kits commercialisés et des critères communs d'interprétation des tests d'immunoempreinte en Europe.

On distingue des tests EIA de trois différentes générations. Ceux de la 1^{ière} génération contiennent un sonicat des bactéries *Borrelia burgdorferi* sensu lato et des bactéries intactes. Ces kits contiennent aussi des antigènes présents dans d'autres bactéries et spirochètes avec la possibilité de nombreuses réactions faussement positives. Dans les EIA de 2^{ième} génération, la possibilité de réactions aspécifiques est diminuée par une adsorption préalable du sérum avec un spirochète appartenant à *B. burgdorferi* s.l. ou un spirochète proche (une espèce de *Treponema*) et/ou des extraits de protéines ou de la flagelline de *B. burgdorferi*. Les EIA de 3^{ième} génération contiennent des antigènes recombinants spécifiques de *B. burgdorferi* s.l. ou le peptide synthétique C6. Ces peptides ne sont exprimés qu'*in vivo*. Cela augmente de manière significative la spécificité. Il existe également des EIA de 2^{ième} génération dans lesquelles on a ajouté des antigènes recombinants pour augmenter la sensibilité.

La spécificité du composant IgG des EIA de 2^{ième} génération (avec des antigènes recombinants) pour la détection des anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* s.l. varie entre 80 et 95%. La spécificité du composant IgM de ces EIA est plus basse dans la plupart des cas à cause de réactions faussement positives des sérums positifs pour le facteur rhumatoïde, des infections à *Borrelia* non pathogènes ou à d'autres spirochètes, des infections aiguës à EBV ou CMV et des patients avec une sclérose en plaques ou d'autres maladies auto-immunes.

La spécificité des EIA de 3^{ème} génération est très haute, mais plus basse que celle des immunoblots.

Dans un western blot ou immunoblot, les antigènes de la bactérie sont séparés et déposés sur une membrane de nitrocellulose. Les antigènes sélectionnés doivent permettre la détection des anticorps contre au moins les espèces de *Borrelia* considérées comme pathogènes (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii* et *B. bavariensis*). Ainsi, on peut distinguer la présence des anticorps spécifiques d'une infection à *Borrelia* des réactions aspécifiques détectées au dépistage. **La spécificité d'un immunoblot comme analyse de confirmation est plus haute que celle des EIA.** Un immunoblot négatif avec un EIA positif rend la maladie de Lyme improbable, mais ne peut pas exclure une infection très précoce étant donné que les EIA's se positivent précocement par rapport aux immunoblots. En cas d'une forte suspicion clinique, il est conseillé de répéter l'immunoblot après plusieurs semaines.

6.2 L'analyse du LCR et de la production intrathécale d'anticorps

Il est recommandé de faire une ponction lombaire et une détermination de synthèse intrathécale d'anticorps quand la sérologie de Lyme est positive dans le sérum ou quand la sérologie sanguine est négative avec une forte suspicion de neuroborréliose. Le même jour de la ponction lombaire on doit prélever un échantillon de sérum pour la détermination des anticorps dans le sang et le calcul de l'index de production intrathécale d'anticorps.

Pour confirmer une neuroborréliose, il faut montrer qu'il y a une synthèse intrathécale d'anticorps et non pas une diffusion passive d'anticorps du sérum vers le liquide céphalorachidien ou un artefact dû à une ponction traumatique. Pour démontrer la production intrathécale des anticorps, la concentration des IgG anti-*Borrelia* par gramme d'IgG totales dans le LCR doit être supérieure à la concentration des IgG anti-*Borrelia* par gramme d'IgG totales dans le sérum. Le même principe est à utiliser pour démontrer la production intrathécale des IgM. On peut évaluer cela avec un test EIA ou avec l'immunoblot. Il est à noter que dans des rares cas (atteinte précoce, particulièrement chez l'enfant), une production intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* peut s'accompagner d'une absence d'anticorps sanguins. La sensibilité de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps est 64-87% pour la neuroborréliose précoce.^{63, 89} Surtout en cas de neuroborréliose avec des symptômes de courte durée, la production intrathécale d'anticorps peut ne pas encore avoir commencé. Dans la neuroborréliose évoluant depuis plus de 6-8 semaines, les patients ont tous une production intrathécale d'anticorps spécifiques anti-*Borrelia*.

Il est à noter que l'index de synthèse intrathécale d'anticorps ne permet pas de différencier une infection active, d'une convalescence ou d'une infection passée. Après un traitement efficace, les anticorps intrathécaux de type IgG peuvent rester positifs dans un pourcentage substantiel des cas de neuroborréliose.

6.3 La culture et l'examen direct

La culture des biopsies de peau a une sensibilité entre 40 et 80%. Pour le sang et le LCR, la sensibilité est très basse : 1.2-13%. La culture doit êtreensemencée très rapidement dans le milieu spécifique BSK quasi au lit du patient. De plus, la technique n'est pas disponible partout et elle demande 2 à 6 semaines.

L'examen direct à frais ou après coloration peut permettre la mise en évidence de spirochètes mais il est très peu sensible à cause de la charge faible des bactéries dans les tissus et dans les liquides.⁹⁰

6.4 PCR

En théorie, la PCR est une technique très sensible. Pourtant pour le diagnostic de la Borréliose de Lyme, les résultats des études cliniques sont très variables à cause de l'existence de faux-positifs à cause de contamination. L'utilisation des PCR en temps réel réduit considérablement le risque de contamination.

La PCR peut être une aide au diagnostic en cas de manifestations cutanées et articulaires de Lyme. Pour les biopsies de peau suite à un doute sur le diagnostic d'un EM, la sensibilité est, en moyenne de 68% avec une spécificité de 100%.⁹¹ Le prélèvement réalisé en bordure de lésion semble augmenter la sensibilité des cultures, mais aussi près du centre de morsure de la tique et à l'extérieur proche du bord de l'érythème.^{92, 93} Concernant le liquide articulaire et les biopsies synoviales, les sensibilités rapportées sont correctes (76-85%) mais ont été étudiées avec peu d'échantillons.⁹⁴

La PCR a peu de place dans les atteintes neurologiques (sensibilité entre 10 et 50%). Dans la plupart des cas la détermination de la synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* est plus sensible.

La valeur diagnostique de la PCR pour le sang, le sérum et le plasma ou l'urine n'est pas claire et le test n'est pas recommandé.

6.5 Les analyses immunologiques

6.5.1 Les analyses de prolifération des cellules T (Lymphocyte transformation test LTT)

Cette analyse détecte la réponse des cellules T contre *B. burgdorferi* par stimulation des lymphocytes (STL ou LTT) avec des antigènes de *Borrelia*. Les études sont difficiles à comparer parce qu'elles utilisent des groupes de patients, des groupes contrôle, des antigènes et des méthodes différents. Comme pour la sérologie, la STL ne montre pas directement l'activité de la maladie puisque c'est la réponse immunitaire que l'on mesure. Les résultats des tests STL correspondent en majorité aux résultats de la sérologie. En général, le test STL est considéré comme moins sensible et moins spécifique que la sérologie. **Les tests STL ne sont pas standardisés et validés pour *B. burgdorferi* s.l. et ne sont donc pas recommandés.**^{95, 95-97}

6.5.2 Les marqueurs immunologiques

La détermination du taux de **CXCL13** dans le LCR est un moyen diagnostique complémentaire en cas de neuroborréliose aiguë. Dans les cas de neuroborréliose précoce, 88-100% des patients avaient un taux de CXCL13 élevé.⁹⁸ Ce marqueur n'est pas spécifique d'une infection avec *B. burgdorferi*. Ainsi, d'autres infections inflammatoires neurologiques ont montré des taux de CXCL13 élevés. Le taux de CXCL13 semble diminuer vite après le traitement d'une neuroborréliose précoce. **Il n'est pas clair si ce marqueur a une valeur diagnostique pour la neuroborréliose tardive et il n'est donc dans ces cas pas recommandé.** En cas de difficulté à différencier une diffusion passive d'une synthèse intrathécale, le CXCL13 pourrait être un paramètre supplémentaire pour le diagnostic d'une neuroborréliose.⁹⁹

Pour le moment, il n'y a pas suffisamment de données pour l'utilisation d'autres marqueurs immunologiques (CD57, C3a, C4a).¹⁰⁰

REFERENCES

1. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors* 2013; **6**: 1.
2. Kesteman T, Rossi C, Bastien P, et al. Prevalence and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes* ticks in Belgium. *Acta Clin Belg* 2010; **65**: 319-22.
3. Obsomer V, Wirtgen M, Linden A, et al. Spatial disaggregation of tick occurrence and ecology at a local scale as a preliminary step for spatial surveillance of tick-borne diseases: general framework and health implications in Belgium. *Parasit Vectors* 2013; **6**: 190.
4. Vanthomme K, Bossuyt N, Boffin N, et al. Incidence and management of presumption of Lyme borreliosis in Belgium: recent data from the sentinel network of general practitioners. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**: 2385-90.
5. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish 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**: 79-84.
6. Ruys SC, Ampoorter E, Coipan EC, et al. Diversifying forest communities may change Lyme disease risk: extra dimension to the dilution effect in Europe. *Parasitology* 2016; **143**: 1310-9.
7. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1137-44.
8. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 69-79.
9. Fahrner H, van der Linden SM, Sauvain MJ, et al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991; **163**: 305-10.
10. Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, et al. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol* 1998; **14**: 117-23.
11. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, et al. 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**: e174-e181.
12. Huegli D, Moret J, Rais O, et al. Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis* 2011; **2**: 129-36.
13. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, et al. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill* 2011; **16**.

14. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1319-27.
15. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, et al. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; **18**: 697-703.
16. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, et al. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect* 2005; **133**: 935-42.
17. Mehnert WH, Krause G. Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. *Euro Surveill* 2005; **10**: 83-5.
18. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, et al. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis* 2003; **35**: 31-3.
19. Weber K, Wilske B. Mini erythema migrans--a sign of early Lyme borreliosis. *Dermatology* 2006; **212**: 113-6.
20. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, et al. *Borrelia lymphocytoma* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**: 423-6.
21. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002; **114**: 515-23.
22. Palmen C, Jamblin P, Florkin B, et al. [Borrelia-associated lymphocytoma cutis]. *Arch Pediatr* 2010; **17**: 1159-61.
23. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; **114**: 505-9.
24. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahcan J, et al. Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2001; **113**: 98-101.
25. *Lyme Borreliosis in Europe and North America: Epidemiology and Clinical Practice*. Wiley-Blackwell, 2011.
26. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 8-4.
27. Tuerlinckx D, Glupczynski Y. Lyme neuroborreliosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; **8**: 455-63.
28. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, et al. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2005; **25**: 71-82.
29. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003; **28**: 133-43.
30. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, et al. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain* 1990; **113 (Pt 4)**: 1207-21.

31. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 996-1000.
32. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics* 2009; **123**: e835-e841.
33. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; **86**: 285-96.
34. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1989; **27**: 545-51.
35. Aucott JN. Posttreatment Lyme disease syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 309-23.
36. Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, et al. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 2010; **123**: 79-86.
37. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, et al. Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med* 2015; **128**: 181-4.
38. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1089-134.
39. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007; **357**: 1422-30.
40. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006; **333**: 575.
41. Strle K, Stupica D, Drouin EE, et al. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 372-80.
42. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis* 2014; **58**: 1267-72.
43. Seligman SJ, Petzke MM, Bogunovic D. Pathogenesis of post-lyme disease symptoms. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 747.
44. Klempner MS, Hu LT, Evans J, 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**: 85-92.
45. Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med* 2013; **126**: 665-9.
46. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1209-20.

47. De WM, Speeckaert M, Callens R, et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of 'chronic Lyme disease'. *Acta Clin Belg* 2016; 1-5.
48. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, et al. Failure of *Borrelia burgdorferi* to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 34-7.
49. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr* 2015; **27**: 100-4.
50. Nelson C, Hojvat S, Johnson B, et al. Concerns regarding a new culture method for *Borrelia burgdorferi* not approved for the diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**: 333.
51. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 325-40.
52. Markowicz M, Kivaranovic D, Stanek G. Testing patients with non-specific symptoms for antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato does not provide useful clinical information about their aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: 1098-103.
53. Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, et al. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2015; **60**: 1776-82.
54. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 711-6.
55. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 367-74.
56. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatr Neurol* 1994; **11**: 41-3.
57. Coumou J, van der Poll T, Speelman P, et al. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands. *Neth J Med* 2011; **69**: 101-11.
58. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljić E, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 61-5.
59. Nadelman RB, Hanincova K, Mukherjee P, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1883-90.
60. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 281-94.
61. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, et al. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: 528-32.
62. Skogman BH, Glimaker K, Nordwall M, et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics* 2012; **130**: 262-9.

63. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, et al. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996; **34**: 1-9.
64. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 785-91.
65. Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, et al. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 2000; **80**: 362-6.
66. Rebman AW, Crowder LA, Kirkpatrick A, et al. Characteristics of seroconversion and implications for diagnosis of post-treatment Lyme disease syndrome: acute and convalescent serology among a prospective cohort of early Lyme disease patients. *Clin Rheumatol* 2015; **34**: 585-9.
67. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljić E, et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J Invest Dermatol* 1997; **108**: 92-7.
68. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; **31**: 232-40.
69. Zbinden R, Goldenberger D, Lucchini GM, et al. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 1994; **32**: 1795-8.
70. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, et al. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis* 1986; **153**: 304-14.
71. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 2000; **49**: 911-5.
72. Tuerlinckx D, Bodart E, Jamart J, et al. Prediction of Lyme meningitis based on a logistic regression model using clinical and cerebrospinal fluid analysis: a European study. *Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 394-7.
73. Panelius J, Lahdenne P, Heikkilä T, et al. Recombinant OspC from *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* and *B. garinii* in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Med Microbiol* 2002; **51**: 731-9.
74. Heikkilä T, Huppertz HI, Seppälä I, et al. Recombinant or peptide antigens in the serology of Lyme arthritis in children. *J Infect Dis* 2003; **187**: 1888-94.
75. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998; **78**: 207-13.

76. Ruzic-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, et al. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; **25**: 474-8.
77. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 1791-3.
78. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 697-704.
79. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; **24**: 64-8.
80. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection* 1993; **21**: 83-8.
81. Nizic T, Velikanje E, Ruzic-Sabljić E, et al. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2012; **124**: 427-33.
82. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, et al. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989; **46**: 1190-4.
83. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 690-5.
84. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 1162-7.
85. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2013; **15**: 454-64.
86. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 878-88.
87. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3079-86.
88. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol* 2010; **37**: 1049-55.
89. Leeftang MM, Ang CW, Berkhout J, 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.

90. de KJ, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol* 1987; **23**: 261-7.
91. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn* 2001; **6**: 1-11.
92. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, et al. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol* 1992; **30**: 359-61.
93. Jurca T, Ruzic-Sabljić E, Lotric-Furlan S, et al. Comparison of peripheral and central biopsy sites for the isolation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from erythema migrans skin lesions. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 636-8.
94. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, et al. Direct molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in synovial samples from patients with Lyme arthritis. *J Clin Microbiol* 2000; **38**: 1895-900.
95. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: O786-O787.
96. CDC. Lyme Disease: Diagnosis and testing - Laboratory test that are not recommended. <http://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/LabTest/OtherLab/index.html> (21 August 2016, date last accessed).
97. von B, V. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: e22.
98. Schmidt C, Plate A, Angele B, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011; **76**: 1051-8.
99. Borde JP, Meier S, Fingerle V, et al. CXCL13 may improve diagnosis in early neuroborreliosis with atypical laboratory findings. *BMC Infect Dis* 2012; **12**: 344.
100. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol* 2009; **16**: 1249-50.