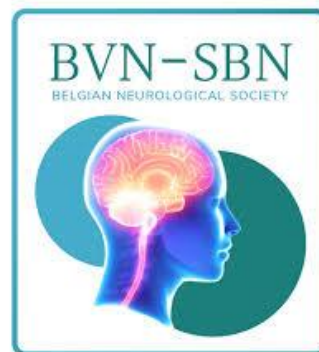


Nous remercions les experts suivants pour leur travail dans cette mise à jour du guide:

Tinne Lernout, Veroniek Saegeman, Camelia Rossi, Leïla Belkhir, Bénédicte Delaere, Benoît Kabamba Mukadi, Maja Kiselinova, David Tuerlinckx, Dimitri Van der Linden, Frédéric Fripiat, Melissa Depypere, Patrick Lacor, Paul de Munter, Johan Van Laethem, Lize Cuypers, Yves Van Laethem, Maya Hites, Steven Van Den Broucke

Ce travail fut basé sur le guide de 2016, pour lequel nous remercions :

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

Ce guide est validé par :**BELGIAN SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE**

aims to foster the development, dissemination, research and education of internal medicine in Belgium.

Table des matières

1	Transmission et épidémiologie.....	4
2	Prévention et prophylaxie.....	11
2.1	Prévention.....	11
2.1.1	Vaccination.....	11
2.1.2	Prévention primaire	11
2.1.3	Prévention secondaire	12
3	Manifestations cliniques.....	15
3.1	Réactions sur morsure de tique	15
3.2	Manifestations précoces localisées.....	15
3.2.1	Erythème migrant.....	15
3.2.2	Le lymphocytome.....	17
3.3	Manifestations précoces disséminées.....	17
3.3.1	Erythèmes migrants multiples.....	18
3.3.2	Atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose aiguë.....	18
3.3.3	L'atteinte cardiaque	19
3.3.4	Les atteintes oculaires	20
3.4	Manifestions plus tardives.....	20
3.4.1	L'atteinte articulaire.....	20
3.4.2	L'Acrodermatite chronique atrophiante (ACA ou maladie de Pick-Herxheimer) 21	
3.4.3	La neuroborréliose tardive.....	22
3.4.4	Post treatment Lyme disease syndrome (PTLDS) ou Syndrome post borréliose de Lyme 23	
3.4.5	Maladie de Lyme ou borréliose de Lyme chronique.....	23
3.5	Situations particulières	24
3.6	Découverte fortuite d'une sérologie positive.....	24
3.7	Infection persistante ou réinfection	25
3.8	Manifestations cliniques chez l'enfant.....	25
4	Diagnostic en fonction des manifestations cliniques	26
4.1	Erythème migrant.....	26
4.2	Le lymphocytome.....	26
4.3	L'atteinte neurologique précoce	26
4.4	L'atteinte cardiaque	27

4.5	L'atteinte articulaire.....	28
4.6	L'atteinte neurologique tardive.....	28
4.7	Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).....	28
5	Tests diagnostiques	29
5.1	La sérologie	29
5.1.1	Les tests enzyme-immunoassays (EIA) et immunoblot.....	29
5.2	L'analyse du LCR et de la production intrathécale d'anticorps	30
5.3	La culture et l'examen direct.....	31
5.4	PCR	31
5.5	Les analyses immunologiques.....	32
5.5.1	Les analyses de prolifération des cellules T (Lymphocyte transformation test LTT) 32	
5.5.2	Les marqueurs immunologiques	32
6	Traitement	33
6.1	Erythème migrant.....	33
6.2	Neuroborréliose aigue	34
6.3	Neuroborréliose tardive.....	34
6.4	L'atteinte articulaire.....	35
6.5	Cardite	35
6.6	ACA (et polyneuropathie périphérique associée)	36
6.7	PTLDS.....	36
6.8	Lymphocytome.....	36
7	REFERENCES.....	37

1 Transmission et épidémiologie

Les bactéries responsables de la borreliose de Lyme ou maladie 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* (en Europe). L'homme peut être mordu par une tique à tout stade de son développement (larve, nymphe, adulte). Néanmoins, la plupart des transmissions 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* spp. dans les tiques ainsi que le comportement de l'hôte (1). 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 d'une morsure de tique est plus élevé pendant cette période.

Les tiques sont présentes dans tout le pays, dans les forêts, les landes, les prairies, les dunes, les parcs et les jardins. Les tiques dures comme *I. ricinus* vivent principalement sur le sol, parmi les feuilles mortes ou dans la litière végétale, ou dans les couches inférieures de la végétation, où elles passent 94 à 97 % de leur vie. Lorsqu'elles sont à la recherche d'un repas sanguin, elles grimpent sur les herbes hautes, les fougères et les buissons, généralement jusqu'à une hauteur de 30 à 80 cm (2). Les tiques adultes grimpent généralement plus haut que les nymphes, qui grimpent elles-mêmes plus haut que les larves. Lorsqu'un hôte passe à proximité, la tique est activée par divers stimuli (tels que l'odeur de l'hôte, la chaleur et les vibrations) et grimpe sur la peau de celui-ci, après quoi elle cherche un endroit propice pour mordre et sucer du sang. Les deux principaux facteurs de survie de la tique sont un environnement approprié (zones avec des précipitations modérées à élevées et de la végétation) et la présence d'une grande variété d'hôtes, pour les différentes étapes du cycle de vie. Le cycle de vie est largement déterminé par deux variables : la température et l'humidité. Ainsi, les tiques deviennent actives dès que la température dépasse 7-10°C. Pendant la quête (l'attente d'un hôte), la tique perd de l'humidité. Par temps sec, elle doit donc parfois retourner au sol pour maintenir son niveau d'humidité, réduisant ainsi les chances d'entrer en contact avec un hôte (nécessaire à sa survie).

Depuis juin 2015, une plateforme de science citoyenne, [TiquesNet](#), permet de suivre l'exposition de la population belge aux morsures de tiques dans le temps et dans l'espace, afin d'identifier les zones géographiques dans le pays à risque élevé de morsure et de mieux définir les circonstances liées aux morsures en Belgique (3). Des fluctuations annuelles dans le nombre de morsures rapportées sont observées, qui peuvent être causées par différents facteurs, tels que les conditions météorologiques ayant un impact sur l'activité des tiques, mais aussi des facteurs comportementaux de l'homme.

Via le réseau de TiquesNet, des tiques ayant mordu un humain ont été collectées en Belgique (période 2017: N = 1 599 tiques et 2021 : N = 972 tiques) et ensuite analysées pour la présence

de différents pathogènes, dont *B. burgdorferi* s.l. Ce dernier a été retrouvé dans 10 % des tiques collectées en 2021, avec une prévalence plus élevée dans les tiques adultes (18 %) que dans les nymphes (8,5 %) (4,5). Cela s'explique par le fait que les tiques adultes ont déjà pris un repas sanguin supplémentaire sur un hôte, ce qui les rend plus susceptibles d'être infectées. En 2017, la prévalence était de 13,9%, il n'y a donc pas d'indication de croissance de la prévalence (3). Globalement, on considère que le risque de développer la borreliose de Lyme après une morsure de tique en Europe est d'environ 1 à 3 % (6–8).

Quatre sources d'information contribuent à la **surveillance de la borreliose de Lyme** en Belgique.

L'incidence de l'érythème migrant (EM), la manifestation la plus fréquente de la maladie, basé sur un diagnostic clinique, est estimée sur base du nombre de **consultations pour un EM chez un médecin généraliste**, enregistrés par un réseau de médecins vigies (9). A partir de l'incidence des EM, l'incidence des autres manifestations a été estimée dans une étude réalisée pour la période 2015-2017 (10). Au cours de ces années, le nombre de consultations pour un EM était estimé à 11 022 par an (95%UI 9267-12 768), le nombre de cas de neuroborreliose de Lyme à 270 par an (95%UI 164-418), le nombre d'arthrites de Lyme à 240 (95%UI 195-289) et le nombre d'autres manifestations à 145 (95%UI 120-192) (10). Le nombre total de cas de borreliose de Lyme en Belgique au cours de cette période était estimé entre 10 000 et 13 500 cas par an. Au cours de dernières années, le nombre de consultations pour un EM a fortement diminué (Figure 1), potentiellement en lien avec l'épidémie de COVID-19 en 2020 (et 2021), où la population a été moins attentive à d'autres maladies (entraînant moins de consultations chez les médecins généralistes), et les médecins généralistes vigies ont possiblement moins bien rapporté les cas, en raison de la charge de travail élevée. Le nombre de médecins participants a également diminué ces dernières années, ce qui peut avoir eu un impact sur la représentativité des données (avec également un nombre plus élevé de médecins participants en Flandre occidentale et orientale et à Bruxelles, où il y a moins de morsures de tiques). Des mesures sont prises pour améliorer la représentativité des résultats.

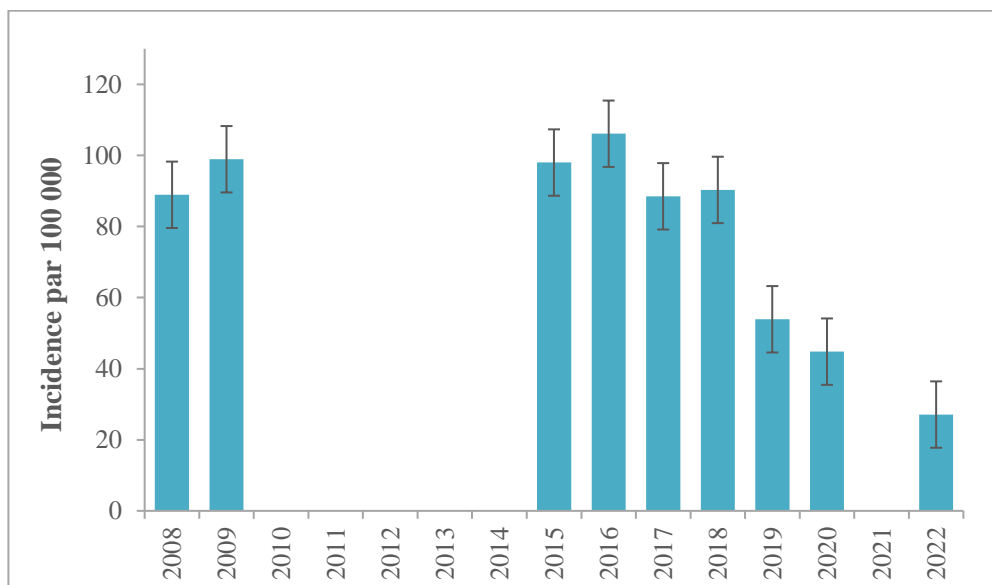


Figure 1 : Incidence des consultations pour un érythème migrant (avec intervalle d'incertitude) par année, Belgique, 2008-2022¹

(Source : réseau de médecins vigies, Sciensano)

Le **nombre annuel de personnes hospitalisées pour la borréliose de Lyme** en Belgique est surveillé grâce aux données extraites du Résumé Hospitalier Minimum (RHM, source SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement). De 2008 à 2021 (dernières données disponibles), entre 200 et 350 personnes par an ont été hospitalisées avec un diagnostic de borréliose de Lyme (avec des manifestations cliniques) en Belgique (diagnostic primaire, Figure 2). Le nombre d'hospitalisations a été le plus élevé en 2020 (N = 346), qui était aussi une année avec plus de morsures de tiques rapportées, potentiellement en raison de l'impact des mesures COVID-19 sur le comportement de la population (plus d'activités de loisirs dans la nature et plus de vacances en Belgique). Cette observation confirme l'hypothèse d'un sous-diagnostic et d'une sous-déclaration des cas non graves cette année-là. La majorité des hospitalisations (parmi celles pour lesquelles la manifestation a été précisée) sont dues à une manifestation neurologique (84% en 2021).

¹ Pas de données disponibles de 2010 à 2014 et pour 2021, puisque non inclus dans la surveillance par le réseau de médecins vigies.

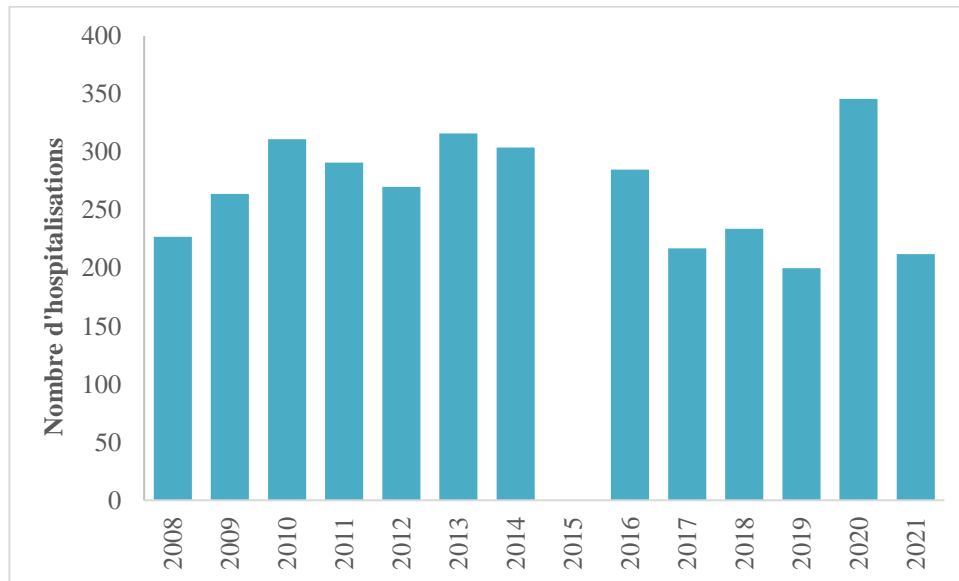


Figure 2 : Nombre d'hospitalisations pour borréliose de Lyme (diagnostic principal, hospitalisation classique) par an, Belgique, 2008-2014 (ICD9) et 2016-2021 (ICD10)
(Source : RHM, SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement)

La surveillance des consultations pour un EM et des hospitalisations est complétée par une surveillance laboratoire, assurée par un réseau de laboratoires sentinelles et par le Centre National de Référence (CNR : UCL - UZ Leuven) qui rapportent tous deux le nombre de tests de laboratoire positifs pour *Borrelia burgdorferi* s.l. (11,12). Cette surveillance ne permet pas de distinguer les infections récentes des infections anciennes, mais elle constitue une source d'information utile sur les groupes d'âge touchés et les régions de la Belgique où le nombre de cas/d'infection par habitant est le plus élevé. A noter que le nombre de résultats sérologiques positifs rapportés dépend fortement 1) du nombre de laboratoires participants et 2) de la prescription des tests par les médecins (11).

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, la répartition par sexe est variable d'année en année, mais **globalement, la maladie 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.

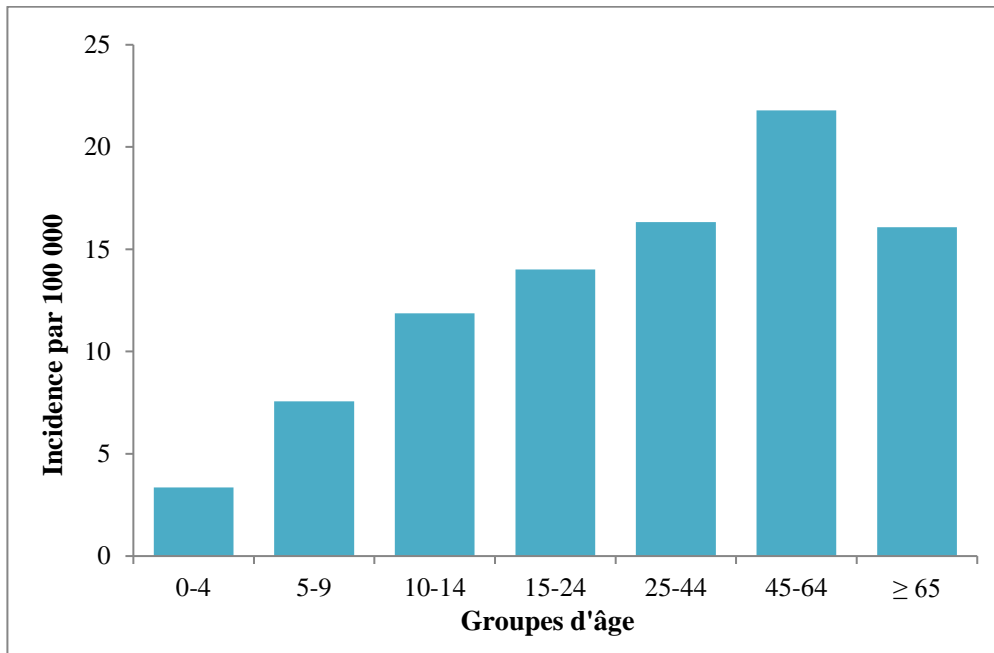


Figure 3 : Incidence rapportée de résultats sérologiques positifs pour *B. burgdorferi* s.l. par groupe d'âge, Belgique, 2022

(Source : réseau des laboratoires vigies, Sciensano)

Des résultats positifs sont rapportés dans tout le pays, avec un plus grand nombre rapporté dans le nord-est, le centre et le sud de la Belgique (Figure 4, données 2018, dernières données les plus représentatives). Cette observation est cohérente avec l'habitat idéal des tiques, principalement dans les forêts abritant à la fois des petits et grands mammifères, dans les bois avec beaucoup de végétation, ainsi que dans les habitats ouverts tels que les prés non fauchés, où la pluviométrie est suffisamment élevée et la végétation assez dense pour maintenir une humidité adéquate.

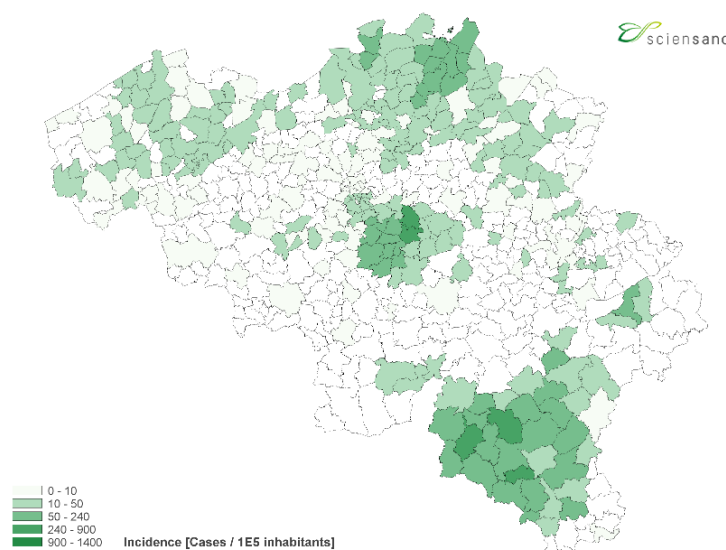


Figure 4 : Incidence rapportée de résultats sérologiques positifs pour *B. burgdorferi* s.l. par commune, Belgique, 2018

(Source : réseau des laboratoires vigies, Sciensano)

Pour pouvoir interpréter les données de la surveillance laboratoire, les données sur le **nombre de tests sérologiques prescrits** sont également collectées. Ces chiffres sont influencés en partie par l'attention que porte la population à la maladie (et donc aussi la demande de médecins pour effectuer des tests sérologiques). Ainsi, le nombre de tests effectués a fortement augmenté à partir de 2013 et 2014 (corrélant avec une attention accrue des médias pour la borréliose de Lyme), pour atteindre un pic en 2016, avec une légère tendance à la baisse par la suite (Figure 5). Le nombre de tests sérologiques réalisés reste toutefois élevé, et les données du CNR montrent qu'une proportion encore importante des tests de laboratoire demandés ne correspond pas aux indications des recommandations (13). Par exemple, un test est encore souvent demandé pour une personne présentant un EM, alors que le diagnostic de cette manifestation est clinique, puisqu'un test sérologique peut encore être négatif à ce stade précoce de la maladie (voir plus loin).

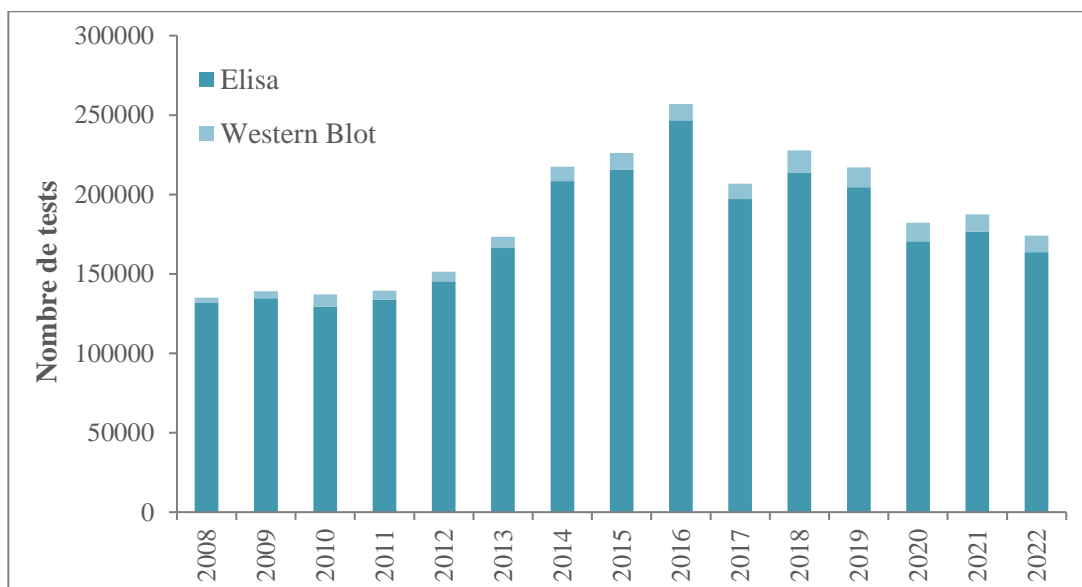


Figure 5 : Nombre de tests sérologiques IgG réalisés pour *Borrelia* (Elisa et Western Blot), Belgique, 2008-2022

(Source : INAMI)

En résumé, le nombre de consultations chez un médecin généraliste pour un EM et le nombre d'hospitalisations pour borréliose de Lyme sont les sources d'information les plus stables pour suivre l'évolution de la maladie dans le temps. Au cours de la dernière décennie, on observe des variations annuelles, qui peuvent être expliquées par des facteurs climatiques influençant l'abondance des tiques et la présence d'hôtes, l'exposition de la population aux morsures de tiques et des campagnes de sensibilisation du grand public et du corps médical, avec une tendance globale stable (13). En plus des systèmes de surveillance en routine, plusieurs **projets de recherche** sur la borréliose de Lyme ont été menés en Belgique, par Sciensano et par

diverses universités, y compris des études de séroprévalence et une étude prospective sur des plaintes persistantes (Post-treatment Lyme disease syndrome, ou PTLDS) (14–16)

2 Prévention et prophylaxie

2.1 Prévention

La prévention de la borréliose de Lyme consiste à éviter les morsures de tiques et à retirer rapidement une tique fixée.

2.1.1 Vaccination

Il n'existe actuellement pas de vaccin humain contre la borréliose de Lyme. Cependant, des recherches sont en cours pour développer divers vaccins, tant contre la borréliose de Lyme que contre les tiques elles-mêmes. En 2024, la recherche la plus avancée concerne un candidat-vaccin contre la borréliose de Lyme développé par la société Valneva-Pfizer (VLA15). Ce vaccin est conçu pour protéger les humains contre les sous-types nord-américains et européens de *Borrelia burgdorferi s.l.* La cible principale du vaccin est la protéine de surface externe OspA. Les résultats de l'étude de phase 3 sont attendus d'ici la fin de 2025.

2.1.2 Prévention primaire

- Eviction : Rester le plus possible sur des chemins balisés et éviter le contact avec des buissons ou hautes herbes (17,18).
- Protection mécanique : port de vêtements couvrants - pantalon long inséré dans les chaussettes, longues manches, chaussures fermées...- vêtements de préférence clairs pour que les tiques soient plus visibles. Pour les jeunes enfants, vu leur taille, un chapeau est également conseillé.
- Protection chimique : utilisation d'un répulsif de type N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET) 20-50% (20-30% chez enfants et femmes enceintes) à renouveler toutes les 2 à 3 heures, picaridin 20-25%, IR3535 20%, citrodiol 20-25% (18,19). Ne pas appliquer les répulsifs sur le visage ni sur les mains.
 - Les produits à base de DEET, picaridin et IR3535 sont les plus efficaces. Plus la concentration est élevée, plus la durée d'action est longue (17).
 - Les produits à base de citrodiol (huile d'eucalyptus citronné) offre une protection de courte durée (17).
 - La perméthrine peut être utilisée pour imprégner des vêtements et autres tissus (17).
 - Les répulsifs à base de DEET réduisent l'effet protecteur des produits antisolaires (réduction d'un tiers du facteur de protection solaire ou FPS); les produits antisolaires n'auraient aucun effet sur l'efficacité du DEET. Par

conséquent, il est recommandé de choisir un produit antisolaire avec un facteur de protection élevé (SPF \geq 30), d'appliquer d'abord le produit antisolaire, et seulement après que le produit antisolaire ait séché (15 – 20 minutes), le DEET (19–21).

- Peigner/brosser le pelage de l'animal domestique après une sortie dans la nature et/ou utiliser des traitements vétérinaires acaricides afin d'éliminer les tiques non fixées.

2.1.3 Prévention secondaire

2.1.3.1 Auto - Inspection du corps entier

- Dès la fin des activités dans le jardin ou dans la nature, vérifier systématiquement l'entièreté du corps pour la présence de tiques. Être surtout attentif aux zones chaudes et humides (creux poplités, inguinaux et axillaires, plis de coude, ombilic), le cuir chevelu et les oreilles, et entre les orteils (17).
- Renouveler l'inspection après 24 et 48 heures, la tique grossissant avec son repas sanguin.

2.1.3.2 Retrait de la tique

- Le plus rapidement possible, extraire la tique avec un crochet à tique ou une pince, le risque de transmission de la bactérie *Borrelia* augmente avec la durée de fixation de la tique sur la peau. Ainsi, le risque de transmission de *Borrelia* est très faible lorsque la tique est retirée dans les 12 à 24 heures premières heures d'attachement (22).
- N'utilisez pas de substances telles que l'éther ou l'huile, car elles peuvent faire régurgiter la tique et augmenter le risque de transmission de la bactérie.
- Si les pièces piqueuses n'ont pu être retirées, elles peuvent être laissées en place dans la peau sans risque (elles seront éliminées spontanément) car les glandes salivaires qui contiennent les agents infectieux sont dans le corps de la tique qui a été retiré.
- Désinfecter la peau au point de morsure avec un antiseptique, après retrait de la tique.

N'hésitez pas à déclarer l'évènement sur le site [tiquenet.be](https://www.tiquenet.be), cela permettra d'améliorer nos connaissances sur la prévalence des morsures de tiques dans votre région.

2.1.3.3 Auto-suivi

Auto-suivi durant les 4 semaines qui suivent le retrait de la tique :

- Réaliser une photographie de la tique et noter la date et l'endroit de la morsure. Cette photographie pourra être montrée à votre médecin traitant pour identification.

- Immédiatement autour de la morsure, une zone inflammatoire, non extensive, parfois prurigineuse, peut se manifester et disparaître en 48 à 72 heures. C'est une réaction à la salive de la tique et ne doit pas être confondue avec un EM (23) (cfr 3.1).
- Surveiller la zone au cours des 4 semaines qui suivent afin de détecter un EM qui signerait une borréliose de Lyme ou un syndrome grippal (fièvre, douleurs musculaires ou articulaires) pouvant suggérer une borréliose de Lyme. Il convient alors de prendre un avis médical en précisant la morsure récente. **Il n'y a pas de place pour un suivi sérologique ou autotest** durant cette période d'auto-suivi.
- Consultez également un médecin en cas de fièvre et/ou de symptômes grippaux (maux de tête, douleurs musculaires, malaise général).

2.1.3.4 Prévention secondaire médicamenteuse

Après une morsure de tique, le risque de borréliose de Lyme est <5%, même en zone de forte endémie (c'est-à-dire là où plus de 20% des tiques sont infectées) et après un attachement prolongé (soit plus de 24 heures) de la tique pendant lequel elle effectue un repas sanguin (engorgement) et inocule les bactéries présentes dans ses glandes salivaires (24,25).

Six études randomisées comparant l'administration d'une antibiothérapie versus un placebo après une morsure de tiques, **dans des zones de fortes endémicité** ont été revues (26). Quatre de ces six études ont eu lieu aux Etats Unis, deux en Europe. Les traitements administrés, endéans les 72 heures du retrait de la tique, étaient soit 10 jours d'antibiotiques type pénicilline, amoxicilline, soit une dose unique de doxycycline per os 200 mg soit une application locale d'une préparation à base d'azithromycine (crème 10%) 3x/j pendant 3 jours (26–32).

Ainsi, 3766 participants ont été inclus, seule l'antibioprophylaxie avec la dose unique de 200 mg de doxycycline s'est avérée efficace dans la prévention de la borréliose de Lyme dans les zones à forte endémicité. Cette efficacité n'est pas retrouvée avec le traitement antibiotique de 10 jours, ni avec l'antibiotique en local.

Remarques :

- Dans les zones de forte endémie, on estime que 50 patients doivent être traités après une morsure pour prévenir un cas de borréliose de Lyme.
- Cette efficacité ne sera pas retrouvée en zone de plus faible endémicité, comme en Belgique où on estime que 10% des tiques sont infectées (4). Et le nombre de personnes à traiter pour avoir un bénéfice serait beaucoup plus grand avec une balance risque/ bénéfice défavorable.
- En Belgique, seuls 21% des personnes rapportent une morsure par une tique attachée depuis plus de 24 heures (16). Cela suggère que l'antibioprophylaxie sera inutile – et potentiellement toxique - chez la majorité des personnes mordues par des tiques.
- Dans les études revues, aucun des patients (suivis) ayant reçu un placebo n'ont développé des séquelles tardives de borréliose de Lyme
- Il reste important de bien reconnaître l'EM et de bien le traiter, le traitement antibiotique étant très efficace (95%) (33).

En Belgique, il n'est donc actuellement PAS recommandé d'instaurer une antibiothérapie préventivement, quel que soit l'âge de la personne mordue, le temps d'attachement et l'état de la tique retirée car nous ne sommes pas dans une zone de forte endémie.

3 Manifestations cliniques

Les présentations cliniques des formes européennes de la borréliose de Lyme 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 (34).

Il est important de souligner qu'une proportion importante de patients exposés à *Borrelia* ne développera jamais de symptômes cliniques (35–38). 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 (EM) 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 (39–43).

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 salive de tique.

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 d'érythème migrant, 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

L'EM 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 (44). Dans de rares cas, des lésions vésiculeuses, pustuleuses, nécrotiques ou purpuriques peuvent être présentes.



Figures 6, 7 et 8: Erythème migrant chez un patient atteint de borréliose de Lyme
(Sources : TiquesNet (supérieure gauche) et M. Grosber, service dermatologie UZ Brussel (supérieure droite) et iStock (inférieure))

Les lésions sont fréquemment asymptomatiques, mais peuvent parfois s’accompagner de douleurs locales, sensations de brûlure ou de prurit modéré. Des symptômes systémiques (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies) peuvent accompagner l’EM 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.

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** et qui est liée à une dissémination hémotogène de la bactérie. 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 (45-47).

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 (46).



Figure 9 :Lymphocytome lié à la borréliose de Lyme
(Source : M. Grosber, service dermatologie UZ Brussel)

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 hémotogène 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) (48,49).

Selon les sources, 4 à 20% des EM sont multiples (50).

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 (39,40,51). *Borrelia garinii* est le premier agent responsable de la neuroborréliose (52). **Les atteintes neurologiques précoces 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 et souvent associée à une méningite aseptique. Elle survient essentiellement entre juin et octobre. La méningite aseptique est la seconde manifestation. La durée des symptômes est plus longue, les symptômes plus trompeurs (moins de signes méningés) et l'atteinte des nerfs crâniens (n. VII) plus fréquente comparé aux méningites virales (53). On observe **plus rarement une atteinte des autres nerfs crâniens ou une radiculite.**

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 par des troubles sensitifs (hypoesthésie, paresthésies, dysesthésies, abolition éventuelle des réflexes ostéo-tendineux environ 60%). Les douleurs de la radiculite sont souvent de topographie neurologique et sont typiquement exacerbées la nuit, pouvant évoluer sur plusieurs semaines. La radiculite 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). L'atteinte du nerf optique (n. II) est débattue et, si elle existe, semble rarissime (54). **Les céphalées sont fréquentes dans la neuroborréliose (>40%)** mais les céphalées intenses sans douleur radiculaire ou parésie sont rares chez l'adulte (55).

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 (56,57).



Figure 10 : Paralysie faciale

(Source: https://en.wikipedia.org/wiki/Bell%27s_palsy)

Il n'y a pas d'évidence d'association entre pathologies psychiatriques et/ou troubles comportementaux et borréliose de Lyme, et il est dès lors déconseillé de faire un test pour la borréliose de Lyme dans ces conditions (25).

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) (55).

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 (58–60). Elle survient généralement dans les jours ou les semaines (4 à 6) qui suivent l'apparition (éventuelle) d'un EM.

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 en 7 jours du début du traitement.

3.3.4 Les atteintes oculaires

Les atteintes oculaires sont très rares et peuvent se manifester par une kératite, une uvéite, un iritis, une sclérite, une neuro-rétinite, une panophtalmite, elles sont souvent accompagnées d'autres symptômes suggestifs de borréliose de Lyme (61).

Le diagnostic se base sur la sérologie et sur la biologie moléculaire (PCR LCR/biopsie du vitré). Le traitement proposé est similaire à celui de la neuroborréliose (ceftriaxon ou doxycycline 2 semaines) mais aucune étude comparative n'est disponible (case reports).

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 (principalement pour *Borrelia burgdorferi* strictu sensu). **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. La probabilité de développer une arthrite de Lyme est la plus élevée aux États-Unis (incidence de 60% après un EM non traité). Bien que cette entité soit moins fréquente en Europe (elle est principalement associée à *Borrelia burgdorferi* strictu sensu), il est toujours important d'envisager cette possibilité en cas d'arthrite mono-/oligoarticulaire (62), lorsque les autres causes plus fréquentes ont été exclues (mécanique, arthrose, microcristalline)

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 (douleur articulaire aspécifique sans gonflement), 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 (prise en charge rhumatologique recommandée).



Figure 11: Arthrite de Lyme dans le genou
(Bron: [Lyme arthritis](#) | [Lyme Disease](#) | [CDC](#))

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

Cette atteinte liée à *Borrelia afzelii* est **peu fréquente (< 5%)**, touche surtout les femmes et n'est quasiment rapportée qu'en Europe (40). 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 œdématiées 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 (63).



Figure 12 : ACA, stade oedemateux

(Source: M. Grosber, service dermatologie UZ Brussel)



Figure 13 : ACA, atrophie

(Source: M. Grosber, service dermatologie UZ Brussel)

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, symptômes

neuropsychiatriques...) (64). 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 (64,65). Une autre présentation clinique consiste en une polyneuropathie accompagnant l'ACA.

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

Certains patients pour lesquels un diagnostic de borréliose de Lyme 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 musculo-squelettiques, des troubles de concentrations, des céphalées et des troubles mnésiques (66–68). 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** (64,69).

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 (70–72). Le PTLDS présente des similitudes avec le Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC, également appelée 'long-COVID') pour lequel jusqu'à présent, aucune étiologie claire ni aucun traitement n'ont été trouvés (73,74). Diverses pistes ont été évoquées (auto-immunité, perturbations cytokiniques, déficit de résilience,...) sans conclusions établies actuellement (69,72,75,76).

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 (77–80).

Les études récentes ont également établi qu'il n'y avait pas de persistance de *Borrelia spp* viable après un traitement bien mené (81) contrairement à certaines suggestions basées sur des cases-report dont la qualité scientifique a été clairement remise en doute (82,83).

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 spp*.

3.4.5 Maladie de Lyme ou borréliose de Lyme chronique

Le terme « maladie de Lyme chronique » ne doit 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 spp* 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 (84,85). 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 spp* positive.

Les traitements alternatifs, non conventionnels et divers (y compris les traitements antibiotiques combinés, intermittents et/ou prolongés) proposés par certains ne sont pas basés sur l'évidence scientifique et peuvent potentiellement être délétères (en plus d'être coûteux) (86).

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 (87–89). **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 à partir du deuxième trimestre de grossesse et d'allaitement.

3.6 Découverte fortuite d'une sérologie positive

La séroprévalence pour *Borrelia spp* peut être significative dans certaines régions de Belgique et dans certaines catégories de personnes et peut atteindre 30-50% chez des personnes à risque (forestiers, travail/hobbies en extérieur, ...(90)). La séroprévalence était la plus élevée à Namur et à Arlon avec 34,0 % et 29,0 %, respectivement (91). D'autres études basées sur les IgG et les IgM ont rapporté des séroprévalences allant de 18 % à 52 % dans le sud-ouest de l'Allemagne (92).

Une sérologie positive en l'absence de symptômes caractéristiques décrits ci-dessus n'est pas indicative d'une infection active (93). 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 symptômes cliniques associées.

Il faut donc éviter de réaliser une sérologie *Borrelia spp* 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 devrait être référé vers une consultation de maladies infectieuses.

La sérologie, tant pour les IgM que pour les IgG, **reste positive de façon prolongée**, y compris après un traitement antibiotique, **il ne faut donc pas la contrôler après le traitement**.

Les faux positifs (surtout avec les IgM) sont fréquents (environ 5% de la population (94)) et liés à des réactions croisées, par exemple, avec des anticorps dirigés contre les virus de la famille des herpèsvirus (herpès simplex, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr), d'autres virus, des auto-anticorps, etc (95,96).

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'EM) (97,98).

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 EM 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 Manifestations cliniques chez l'enfant

Les morsures de tique surviennent plus souvent au niveau de la tête et du cou par rapport aux adultes (Europe: 49%; USA: 2%) (40).

90% des enfants exposés à *Borrelia spp* présentent une séroconversion asymptomatique (99,100).

L'EM représente près de 90% des manifestations cliniques chez l'enfant. Dans un tiers des cas d'EM, 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*) (101,102).

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 (103–106). 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 entre 60-80% (107,108).

Différents diagnostics différentiels doivent être évoqués: réaction sur piqure 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% (109). 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% (110).

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 (111). 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* (112).

La ponction lombaire (PL) est indiquée devant une suspicion d'atteinte neurologique précoce à *Borrelia*. **La pléiocytose** (lymphocytose > 6 cellules/mm³) **est caractéristique avec une**

protéinorachie discrète. Les bandes oligoclonales sont également fréquemment présentes. **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 (113,114). Un des challenges en pédiatrie consiste à différencier entre méningite aseptique non associée à Lyme et une méningite à *Borrelia*. Plusieurs critères permettent d'orienter vers une méningite à *Borrelia* : la durée des symptômes, un antécédent récent (< 2 mois) d'érythème migrant, la présence d'une paralysie faciale, une protéinorachie plus élevée et le pourcentage de neutrophiles < 10% dans le LCR. Il existe des modèles prédictifs qui permettent d'orienter le clinicien. Ces modèles sont surtout utiles en cas de sérologie négative et pousseront à rechercher une séroconversion (114,115).

Si les symptômes sont présents depuis moins de 6 à 8 semaines, la détection d'anticorps spécifiques de *Borrelia* dans le liquide céphalorachidien a une sensibilité de 80%. Une durée de maladie plus longue est associée à une sensibilité de 100%. 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 (114). Le diagnostic sera réévalué si la sérologie du LCR est négative.

Chez l'enfant, en cas de paralysie faciale isolée avec sérologie positive (surtout si bilatérale), le diagnostic d'infection à *Borrelia* est le plus probable et un traitement peut être administré sans réalisation de la PL. Chez les enfants de moins de 8 ans il était classiquement recommandé de réaliser une ponction lombaire en cas de signes méningés associés à la paralysie du VII vu la contre-indication des tétracyclines dans cette tranche d'âge. Néanmoins il est actuellement admis que la doxycycline peut être prescrite quel que soit l'âge pour une durée de moins de 21 jours sans entraîner de trouble de la coloration dentaire vu sa faible affinité vis-à-vis du calcium (116).

La recherche d'une méningite associée à la paralysie faciale est donc discutable chez les enfants de moins de 8 ans si un traitement par doxycycline est permis (cfr chapitre sur le traitement).

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 (augmentation de l'intervalle PR, bradycardie importante) ou perimyocardite, il faut d'abord rechercher d'autres étiologies et établir un diagnostic d'exclusion. 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.

4.5 L'atteinte articulaire

Etant une manifestation plus tardive, **la sérologie est toujours positive avec des taux élevés des IgG (117,118). 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 (lésions diverses décrites notamment en IRM (119) 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 (120). L'examen anatomopathologique montre des lésions histologiques caractéristiques et permet d'éliminer un autre diagnostic (34).

5 Tests diagnostiques

5.1 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 spp* 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* s.l. 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** (103–106). **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.

5.1.1 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. Il est important de noter que ce test est actuellement le seul test cliniquement validé en Belgique pour le diagnostic de l'infection par les *Borrelia spp*.

En juillet 2019, la FDA a approuvé plusieurs tests pour être utilisés dans un " **modified two-tiered testing algorithm** " (MTTT). Dans cet algorithme modifié, l'immunoblot est remplacé par un deuxième EIA (121). Des études sur la performance de l'algorithme MTTT montrent une sensibilité plus élevée dans la maladie de Lyme "précoce" (72% contre 41%). La spécificité des deux algorithmes est comparable.

Les études sur la performance de l'algorithme MTTT ont été principalement réalisées aux États-Unis et au Canada (122–125). En raison des différences entre le contexte américain et européen (espèces causales, tests diagnostiques), des études similaires sont nécessaires en Europe avant de mettre en œuvre un algorithme MTTT. Actuellement, il n'y a qu'une seule étude néerlandaise rapportant des conclusions similaires (126). Un algorithme MTTT est moins complexe, moins intensif en main-d'œuvre et peut avoir un délai d'exécution plus court grâce à l'automatisation des EIA par rapport à un algorithme de test avec immunoblot. Un inconvénient majeur est la perte d'informations sur les antigènes spécifiques contre lesquels les anticorps sont formés.

On distingue des tests EIA de trois différentes générations. Ceux de la 1^{ère} génération contiennent un sonicat des bactéries *Borrelia burgdorferi* s.l. 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^{ème} 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^{ème} 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^{ème} génération dans lesquelles on a ajouté des antigènes recombinants pour augmenter la sensibilité.

La spécificité du composant IgG des EIA de 2^{ème} 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.

5.2 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 artéfact 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 (103,127). 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 (128).

5.3 La culture et l'examen direct

La culture des biopsies de peau a une sensibilité entre 40 et 80%. Celle-ci n'est pas indiquée en examen de routine et est déconseillée en cas d'EM. 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 (129).

5.4 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 (lymphocytome, EM d'évolution clinique non favorable) **et articulaires de Lyme (et dans les atteintes oculaires, extrêmement rares)**. 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% (107). 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 (130,131). Concernant le liquide articulaire et les biopsies synoviales, les sensibilités rapportées sont correctes (76-85%) mais ont été étudiées avec peu d'échantillons (132).

La PCR a peu de place dans les atteintes neurologiques (sensibilité entre 10 et 50% dans le LCR). 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.

5.5 Les analyses immunologiques

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

Cette analyse détecte la réponse des cellules T contre *B. burgdorferi* s.l. 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 pour les diagnostics de routine (133–135).**

5.5.2 Les marqueurs immunologiques

La détermination du taux de **CXCL13** dans le LCR est un outil de diagnostic supplémentaire pour la neuroborréliose précoce. Dans le cas de la neuroborréliose précoce, la sensibilité est de 89 à 96% avec une spécificité de 94 à 96% (136). Ce marqueur peut être positif avant la détection d'anticorps spécifiques de *Borrelia* dans le LCR (136,137). Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique à une infection par *B. burgdorferi* s.l. Une augmentation de CXCL13 est également observée dans d'autres affections neurologiques infectieuses et inflammatoires. CXCL13 semble diminuer rapidement après le traitement de la neuroborréliose précoce. **Il n'est pas clair si ce marqueur est utile sur le plan diagnostique dans le cas de la neuroborréliose tardive, et ce test n'est donc pas recommandé dans ces cas.** Dans les situations où la différenciation entre la diffusion passive et la synthèse intrathécale d'anticorps est difficile, CXCL13 peut être un paramètre supplémentaire dans le diagnostic de la neuroborréliose (138). Actuellement, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'utilisation d'autres marqueurs immunologiques (CD57, C3a et C4a) (139).

6 Traitement

Toutes les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme doivent faire l'objet d'une antibiothérapie ciblée. Parcontre, 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 sera adressé en consultation de maladies infectieuses.

A ce jour, aucune émergence de résistance aux antibiotiques n'a été rapportée pour *Borrelia burgdorferi* s.l. (140,141). 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 tout en favorisant l'émergence de résistance bactérienne aux antibiotiques.

6.1 Erythème migrant

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1er choix: Doxycycline	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	10 jours ¹
2è choix: Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ²
3è choix: Cefuroxime-axetil	500 mg 2x/j	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ²
4è choix: Macrolides ³	Azithromycine ⁴ 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 ² (104)

¹Dans les études, il n'y a pas de différence entre 7, 10 et 14 jours de traitement par doxycycline (142,143).

²Certains 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.

³L'équivalence d'efficacité est controversée. Certaines études ont montré une efficacité équivalente aux comparateurs, d'autres un taux d'échecs cliniques plus important (104,144-146). Les méthodologies de ces études n'étaient pas similaires.

⁴Deux schémas sont rapportés pour l'azithromycine mais ceux-ci n'ont pas été comparés par des études.

6.2 Neuroborréliose aiguë

Les récentes études scandinaves ont montré une efficacité similaire de la doxycycline dans les atteintes neurologiques précoces, comparativement à la ceftriaxone parentérale (55,147–150). Étant donné que le nombre de patients présentant des atteintes graves (encéphalite, encéphalomyélite) dans ces études est faible, certains experts préfèrent toujours utiliser la ceftriaxone dans les formes graves en attendant des données plus solides. Les directives de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) de 2020 (25) citent deux études dans lesquelles les traitements par doxycycline par voie orale (200 mg/jour), la pénicilline IV et la ceftriaxone IV pendant 14 jours ont montré une efficacité similaire (148,151). Les auteurs soulignent l'efficacité satisfaisante d'une durée de traitement de 14 jours, mais notent qu'il n'existe pas d'études comparant directement une durée de traitement de 14 et 21 jours. Les directives allemandes sur la neuroborréliose soulignent également l'absence de base scientifique pour recommander une durée de traitement plus longue que 14 jours (152).

En cas de paralysie faciale liée à la borréliose de Lyme, il n'y a pas d'indication de glucocorticoïdes (153).

Chez l'enfant, la doxycycline peut être prescrite quel que soit l'âge (154). Pour cette raison, en 2020, la société américaine de pédiatrie a revu ses guidelines en autorisant l'usage de la doxycycline pour le traitement de la méningite liée à la borréliose de Lyme chez les enfants sans limite d'âge (155). Il faut néanmoins souligner que les études évaluant l'efficacité de la doxycycline dans le traitement de la neuroborréliose ne comportent pas d'enfants de moins de 8 ans et qu'en attendant plus d'évidence nous préconisons toujours l'utilisation de la ceftriaxone en première intention sauf si des difficultés d'accès veineux survenaient en cours de traitement.

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline	100 mg 2x/j	4-8 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/prise)	14 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	50-75 mg/kg/j en 1 prise (max.2 g/j)	14 jours

6.3 Neuroborréliose tardive

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

Pour le traitement de l'ACA, les lignes directrices de l'IDSA (25) recommandent une antibiothérapie par voie orale d'une durée plus courte (voir 6.6).

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

6.4 L'atteinte articulaire

La réponse au traitement peut être lente et se poursuivre sur plusieurs mois dans le décours de l'antibiothérapie (156). La ceftriaxone n'est en général pas donnée en première intention. En cas de réponse incomplète après un traitement bien conduit de 28 jours par antibiothérapie orale, il pourra être proposé au patient soit de reprendre un traitement de 28 jours par voie orale, soit de réaliser un traitement par ceftriaxone pour une durée de 14 à 28 jours (157,158).

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2x/j	4,4 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 28 jours (ou un traitement complet oral et un traitement complet intraveineux) 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.

6.5 Cardite

Il n'existe pas d'essais cliniques de bonne qualité disponibles ayant spécifiquement examiné les options d'antibiothérapie pour les patients atteints de cardite liée à la borréliose de Lyme. Les directives de l'IDSA de 2020 considèrent une antibiothérapie IV (par exemple avec la ceftriaxone) comme un choix raisonnable pour les patients hospitalisés en raison du risque de complications cardiaques graves dues à la borréliose de Lyme. Étant donné qu'il n'a pas été démontré que l'antibiothérapie IV est meilleure que l'antibiothérapie PO, mais qu'elle pourrait avoir plus d'effets secondaires, il est recommandé de passer de l'antibiothérapie IV à la thérapie PO lorsque des améliorations cliniques sont observées. Pour les patients ambulatoires, une thérapie PO peut être envisagée (25).

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1er choix lors d'admission en hôpital¹: Ceftriaxone	2gr 1x/j IV	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14-21 jours ²

1e choix pour le traitement ambulatoire: Doxycycline³	100 mg 2x/j PO	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	14-21 jours
2e choix: Amoxicilline	500 mg 3x/j PO	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14-21 jours
3e choix: Cefuroxim	500 mg 2x/j PO	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14-21 jours

¹Dans le cas où le patient est admis pour (suspicion de) complications cardiaques (symptômes cardiaques, block atrioventriculaire).

²Envisager le switch de traitement IV-PO en cas d'amélioration clinique.

³Contre-indiqué chez l'enfant de < 8 ans et chez la femme enceinte pour une durée de traitement à partir de 21j.

6.6 ACA (et polyneuropathie périphérique associée)

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline¹	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 à 28 jours

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

6.7 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.

6.8 Lymphocytome

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1e keuze: Doxycycline	100 mg 2x/d	4 mg/kg/d in 2 giften (max. 100 mg/giften)	14 dagen ¹
2e keuze: Amoxicilline	500 mg 3x/d	50 mg/kg/d in 3 giften (max. 500 mg/giften)	14 dagen ¹
3e keuze: Cefuroxim	500 mg 2x/d	30 mg/kg/d in 2 giften (max. 500 mg/giften)	14 dagen ¹

¹ AAN/ACR/IDSA 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. Clinical Infectious Diseases, Volume 72, Issue 1, 1 January 2021, Pages e1-e48, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215>

7 REFERENCES

1. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013;6:1.
2. Mejlou H, Jaenson T. Questing behaviour of *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*. 1997 Dec 1;21:747–54.
3. Tiquesnet [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://tiquesnet.sciensano.be/>
4. Geebelen L, Philippe C, Hermy M, Mori M, Lernout T. Recherche de pathogènes présents chez les tiques [Internet]. Available from: https://www.sciensano.be/sites/default/files/pathogenes_chez_les_tiques_2021_final.pdf
5. Lernout T, Regge ND, Tersago K, Fonville M, Suin V, Sprong H. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasit Vectors* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 21];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873681/>
6. Hofhuis A, Kasstele J van de, Sprong H, Wijngaard CC van den, Harms MG, Fonville M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 21];12(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524385/>
7. 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 Feb 1;7(1):71–9.
8. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Péter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Aug 1;23(8):603–8.
9. Réseau des médecins vigies [Internet]. Available from: <https://www.sciensano.be/fr/reseau-des-medecins-vigies>
10. 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. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2019 Apr 1;10(3):598–605.
11. sciensano.be [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Réseau de laboratoires sentinelles - EPILABO. Available from: <https://www.sciensano.be/fr/reseau-de-laboratoires-sentinelles-epilabo>
12. sciensano.be [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Centre National de Référence (CNR) de *Borrelia burgdorferi* (Maladie de Lyme). Available from: <https://www.sciensano.be/fr/nrc-nrl/centre-national-de-reference-cnr-de-borrelia-burgdorferi-maladie-de-lyme>

13. Lernout. sciensano.be. 2022 [cited 2024 Jan 3]. Epidemiologische surveillance van Lyme borreliose - 2022. Available from: <https://www.sciensano.be/fr/biblio/epidemiologische-surveillance-van-lyme-borreliose-2022>
14. Lernout T, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Tré-Hardy M, de Laveleye M, Asikainen T, et al. The value of seroprevalence data as surveillance tool for Lyme borreliosis in the general population: the experience of Belgium. *BMC Public Health*. 2019 May 17;19(1):597.
15. De Keukeleire M, Vanwambeke SO, Cochez C, Heyman P, Fretin D, Deneys V, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Francisella tularensis* Infections in Belgium: Results of Three Population-Based Samples. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2017 Feb;17(2):108–15.
16. 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* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 21];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9518937/>
17. Mesures pour éviter une morsure de tique | Tiquesnet [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://tiquesnet.sciensano.be/ticks/mesures-pour-eviter-une-morsure-de-tique>
18. Ticks [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/ticks>
19. BCFI: Goed gebruik van repellents (update mei 2019) [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/articles/query?number=F46N05E>
20. Yiin LM, Tian JN, Hung CC. Assessment of dermal absorption of DEET-containing insect repellent and oxybenzone-containing sunscreen using human urinary metabolites. *Environ Sci Pollut Res*. 2015 May;22(9):7062–70.
21. Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR, Klein K. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet Infect Dis*. 1997;349.
22. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med*. 2015;8:1–8.
23. Quels sont les signes de la maladie ? | Tiquesnet [Internet]. [cited 2024 Jan 5]. Available from: <https://tiquesnet.sciensano.be/diseases/what-are-signs-disease-0>
24. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Médecine Mal Infect*. 2019 Aug 1;49(5):318–34.
25. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Agüero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 23;72(1):e1–48.

26. Zhou G, Xu X, Zhang Y, Yue P, Luo S, Fan Y, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention against Lyme disease following tick bite: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec;21(1):1141.
27. 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 Mar;17(3):322–9.
28. 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 Jan;82(1):98–104.
29. 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 Jun 1;65(6):1137–44.
30. Wormser GP, Daniels TJ, Bittker S, Cooper D, Wang G, Pavia CS. Failure of Topical Antibiotics to Prevent Disseminated Borrelia burgdorferi Infection Following a Tick Bite in C3H/HeJ Mice. *J Infect Dis.* 2012 Mar 15;205(6):991–4.
31. Knauer J, Krupka I, Fuedner C, Lehmann J, Straubinger RK. Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66(12):2814–22.
32. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an Experimental Azithromycin Cream for Prophylaxis of Tick-Transmitted Lyme Disease Spirochete Infection in a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jan;58(1):348–51.
33. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSAINNA ET, et al. Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease. *Ann Intern Med.* 1983 Jul;99(1):22–6.
34. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan;17(1):69–79.
35. Fahrner H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis.* 1991 Feb;163(2):305–10.
36. Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol.* 1998 Feb;14(2):117–23.
37. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2011 Mar;15(3):e174–181.
38. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, et al. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2011 Sep;2(3):129–36.

39. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2011 Jul 7;16(27):19906.
40. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1319–27.
41. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1999 Oct;18(10):697–703.
42. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect*. 2005 Oct;133(5):935–42.
43. Mehnert WH, Krause G. Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2005 Apr;10(4):83–5.
44. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(1):31–3.
45. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. *Borrelia* lymphocytoma in childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 May;17(5):423–6.
46. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul 31;114(13–14):515–23.
47. Palmén C, Jamblin P, Florkin B, Hoyoux C. [Borrelia-associated lymphocytoma cutis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2010 Aug;17(8):1159–61.
48. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul 31;114(13–14):505–9.
49. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahcan J, Ruzić-Sabljić E, Strle F. Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 Feb 15;113(3–4):98–101.
50. Constantin C, Peter O, Cerottini J, Derighetti M, Panizzon R, Guggisberg D. [Erythema migrans with multiple lesions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 May;127(5):513–6.
51. Lyme Borreliosis in Europe and North America: Epidemiology and Clinical Practice | Sunil K. Sood. Wiley-Blackwell; 2011.
52. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019 Jan;85(1):21–31.
53. Tuerlinckx D, Glupczynski Y. Lyme neuroborreliosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Apr 1;8(4):455–63.
54. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2005 Jun;25(2):71–82.

55. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8–16, e1-4.
56. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2003 Aug;28(2):133–43.
57. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain J Neurol*. 1990 Aug;113 (Pt 4):1207–21.
58. Forrester JD, Mead P. Third-degree heart block associated with lyme carditis: review of published cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Oct;59(7):996–1000.
59. Jm C, Me A, Km G, Ar PA, Pc L. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Dec 14];123(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403477/>
60. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am*. 2002 Mar;86(2):285–96.
61. Lindström BE, Skogman BH, Lindström AK, Tallstedt L, Nilsson K. *Borrelia* Ocular Infection: A Case Report and a Systematic Review of Published Cases. *Ophthalmic Res*. 2022;65(2):121–30.
62. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):2017–24.
63. 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 Mar;27(3):545–51.
64. Summer G, Rupprecht TA. Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep 1;175(7):417–9.
65. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Jasionis A, Klimašauskienė A, Malickaitė R, Petrulionienė A, et al. Clinical and epidemiological features of Lyme neuroborreliosis in adults and factors associated with polyradiculitis, facial palsy and encephalitis or myelitis. *Sci Rep*. 2023 Nov 14;13:19881.
66. Aucott JN. Posttreatment Lyme Disease Syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun 1;29(2):309–23.
67. Cerar D, Cerar T, Ružić-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective Symptoms after Treatment of Early Lyme Disease. *Am J Med*. 2010 Jan 1;123(1):79–86.
68. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term Assessment of Fatigue in Patients with Culture-confirmed Lyme Disease. *Am J Med*. 2015 Feb 1;128(2):181–4.
69. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Nov 1;43(9):1089–134.
70. Feder HM, Johnson BJB, O’Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of “chronic Lyme disease.” *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1422–30.
 71. 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 Sep 16;333(7568):575.
 72. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Feb 1;58(3):372–80.
 73. Bai NA, Richardson CS. Posttreatment Lyme disease syndrome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and comparison of pathogenesis. *Chronic Dis Transl Med*. 2023 Jun 11;9(3):183–90.
 74. Harris E. Two New Analyses Add to Long COVID Understanding. *JAMA*. 2023 Sep 12;330(10):905–6.
 75. Seligman SJ, Petzke MM, Bogunovic D. Pathogenesis of post-lyme disease symptoms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Sep 1;59(5):747.
 76. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 May;58(9):1267–72.
 77. Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):665–9.
 78. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):85–92.
 79. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1209–20.
 80. De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, Van Biesen W. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of “chronic Lyme disease.” *Acta Clin Belg*. 2017 Apr;72(2):133–7.
 81. 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 Jul;27(1):34–7.
 82. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Feb;27(1):100–4.

83. Nelson C, Hojvat S, Johnson B, Petersen J, Schriefer M, Beard CB, 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 Apr 18;63(15):333.
84. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun;29(2):325–40.
85. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Dec;21(12):1098–103.
86. Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, Baker PJ, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 15;60(12):1776–82.
87. 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 Mar;180(3 Pt 1):711–6.
88. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Aug;169(2 Pt 1):367–74.
89. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatr Neurol*. 1994 Jul;11(1):41–3.
90. Magnavita N, Capitanelli I, Ilesanmi O, Chirico F. Occupational Lyme Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022 Jan 25;12(2):296.
91. De Keukeleire M, Robert A, Luyasu V, Kabamba B, Vanwambeke SO. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors. *Parasit Vectors*. 2018 May 2;11(1):277.
92. Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P. Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2002 Jun;291 Suppl 33:22–9.
93. Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JWR. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):101–11.
94. 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. *Médecine Mal Infect*. 2019 Aug 1;49(5):296–317.
95. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol*. 1990 Jun;28(6):1276–9.
96. Wojciechowska-Koszko I, Kwiatkowski P, Sienkiewicz M, Kowalczyk M, Kowalczyk E, Dołęgowska B. Cross-Reactive Results in Serological Tests for Borreliosis in Patients with Active Viral Infections. *Pathog Basel Switz*. 2022 Feb 3;11(2):203.

97. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Jul;23(1):61–5.
98. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1883–90.
99. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun;29(2):281–94.
100. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Aug 15;37(4):528–32.
101. Skogman BH, Glimåker K, Nordwall M, Vrethem M, Ödkvist L, Forsberg P. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):262–9.
102. Monaghan M, Norman S, Gierdalski M, Marques A, Bost JE, DeBiasi RL. Pediatric Lyme disease: systematic assessment of post-treatment symptoms and quality of life. *Pediatr Res*. 2024 Jan;95(1):174–81.
103. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol*. 1996 Jan;34(1):1–9.
104. 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 May 1;124(9):785–91.
105. Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Halkier-Sørensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm Venereol*. 2000 Sep 1;80(5):362–6.
106. Rebman AW, Crowder LA, Kirkpatrick A, Aucott JN. Characteristics of seroconversion and implications for diagnosis of post-treatment Lyme disease syndrome: acute and convalescent serology among a prospective cohort of early Lyme disease patients. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar 1;34(3):585–9.
107. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol Diagn J Devoted Underst Hum Dis Clin Appl Mol Biol*. 2001 Mar;6(1):1–11.
108. 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 Sep;36(9):2658–65.
109. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. *J Invest Dermatol*. 1997 Jan;108(1):92–7.

110. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol*. 2004 Mar;31(3):232–40.
111. Zbinden R, Goldenberger D, Lucchini GM, Altwegg M. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol*. 1994 Jul;32(7):1795–8.
112. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/ 945 - of 22 June 2018 - on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions.
113. 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 Oct;49(10):911–5.
114. Tuerlinckx D, Bodart E, Jamart J, Glupczynski Y. Prediction of Lyme Meningitis Based on a Logistic Regression Model Using Clinical and Cerebrospinal Fluid Analysis: A European Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):394.
115. Avery RA, Frank G, Glutting JJ, Eppes SC. Prediction of Lyme Meningitis in Children From a Lyme Disease–Endemic Region: A Logistic-Regression Model Using History, Physical, and Laboratory Findings. *Pediatrics*. 2006 Jan 1;117(1):e1–7.
116. Committee on Infectious Diseases AA of P, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2021 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on>
117. Panelius J, Lahdenne P, Heikkilä T, Peltomaa M, Oksi J, Seppälä I. Recombinant OspC from Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii and B. garinii in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J Med Microbiol*. 2002 Sep;51(9):731–9.
118. Heikkilä T, Huppertz HI, Seppälä I, Sillanpää H, Saxen H, Lahdenne P. Recombinant or peptide antigens in the serology of Lyme arthritis in children. *J Infect Dis*. 2003 Jun 15;187(12):1888–94.
119. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland R, Ljøstad U, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):833–44.
120. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol*. 1998 May;78(3):207–13.
121. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 16;68(32):703.
122. Sabin AP, Scholze BP, Lovrich SD, Callister SM. Clinical evaluation of a Borrelia modified two-tiered testing (MTTT) shows increased early sensitivity for Borrelia burgdorferi but not other endemic Borrelia species in a high incidence region for Lyme disease in Wisconsin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023 Jan 1;105(1):115837.

123. Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM, Lepore TJ, Damle NS, et al. Evaluation of Modified 2-Tiered Serodiagnostic Testing Algorithms for Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 2017 Apr 15;64(8):1074–80.
124. 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. Fenwick B, editor. *J Clin Microbiol.* 2020 Jun 24;58(7):e01841-19.
125. Sfeir MM, Meece JK, Theel ES, Granger D, Fritsche TR, Steere AC, et al. Multicenter Clinical Evaluation of Modified Two-Tiered Testing Algorithms for Lyme Disease Using Zeus Scientific Commercial Assays. Simner PJ, editor. *J Clin Microbiol.* 2022 May 18;60(5):e02528-21.
126. Baarsma M, Schellekens J, Meijer B, Brandenburg A, Souilljee T, Hofhuis A, et al. Diagnostic parameters of modified two-tier testing in European patients with early Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Nov;39(11):2143–52.
127. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 25;16:140.
128. Wormser GP, Strle F, Shapiro ED, Dattwyler RJ, Auwaerter PG. A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb;87(2):163–7.
129. De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JAA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol.* 1987;23(3):261–7.
130. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol.* 1992 Feb;30(2):359–61.
131. Jurca T, Ruzić-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Picken RN, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 Sep;27(3):636–8.
132. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, Hansmann Y, Lipsker D, Monteil H, et al. Direct Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Species in Synovial Samples from Patients with Lyme Arthritis. *J Clin Microbiol.* 2000 May;38(5):1895–900.
133. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Jan 5]. Laboratory tests not recommended for Lyme disease | CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/otherlab/index.html>
134. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Oct;20(10):O786-787.
135. von Baehr V. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Mar;21(3):e22.

136. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Dec 1;24(12):1234–40.
137. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 May 19;10:241.
138. Borde JP, Meier S, Fingerle V, Klier C, Hübner J, Kern WV. CXCL13 may improve diagnosis in early neuroborreliosis with atypical laboratory findings. *BMC Infect Dis.* 2012 Dec 10;12:344.
139. 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 CVI.* 2009 Aug;16(8):1249–50.
140. Ruzić-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jun;25(6):474–8.
141. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol.* 2003 Apr;41(4):1791–3.
142. 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 May 6;138(9):697–704.
143. Stupica D, Collinet-Adler S, Blagus R, Gomišček A, Kišek TC, Ružić-Sabljić E, et al. 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 Mar 1;23(3):371–9.
144. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ružić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection.* 1996;24(1):64–8.
145. 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.
146. Nizič T, Velikanje E, Ružić-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Jul;124(13–14):427–33.
147. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol.* 1989 Nov;46(11):1190–4.
148. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):690–5.

149. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2014 Sep;21(9):1162–7.
150. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug;15(4):454–64.
151. 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 Jul;44(7):1203–7.
152. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci GMS E-J*. 2020;18:Doc03.
153. 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 Aug 1;91(4):336–8.
154. American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2024 May 14]. Red Book Online. Available from: <https://publications.aap.org/redbook>
155. Meissner HC, Steere AC. Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. *Pediatrics*. 2022 Feb 9;149(3):e2021054980.
156. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):878–88.
157. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3079–86.
158. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1049–55.

Contact :



Santé publique
Sécurité de la Chaîne alimentaire
Environnement

BAPCOC

Belgian Antibiotic Policy Coordination Commission

Galileelaan 5/2 - 1210 Brussel
E-mail: bapcoc@health.fgov.be
www.health.belgium.be

Deze gids is ook beschikbaar in het Nederlands.

Juillet 2024

E.R: Dirk Ramaekers, Avenue Galilée 5 boîte 2, 1210 Bruxelles