



Centres de Référence
& de Compétence
des Maladies Vectorielles
à Tiques du Grand-Ouest

Recommandations des Sociétés Savantes Françaises 2019

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale

Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Introduction

- **Contexte**

- ✓ Débat houleux sur la prise en charge de la borréliose de Lyme
- ✓ Diagnostic souvent 'revendiqué'
- ✓ Traitements très hétérogènes
- ✓ Désaccord sociétés savantes / HAS (2018)

- **Objectifs recos 2019 (saisine DGS)**

- ✓ Revue objective des données disponibles
- ✓ +/- avis d'experts

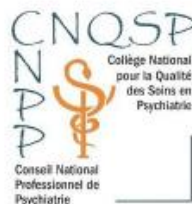
=> Recommandations pragmatiques & homogènes



Sociétés savantes ayant participé et validé les recommandations

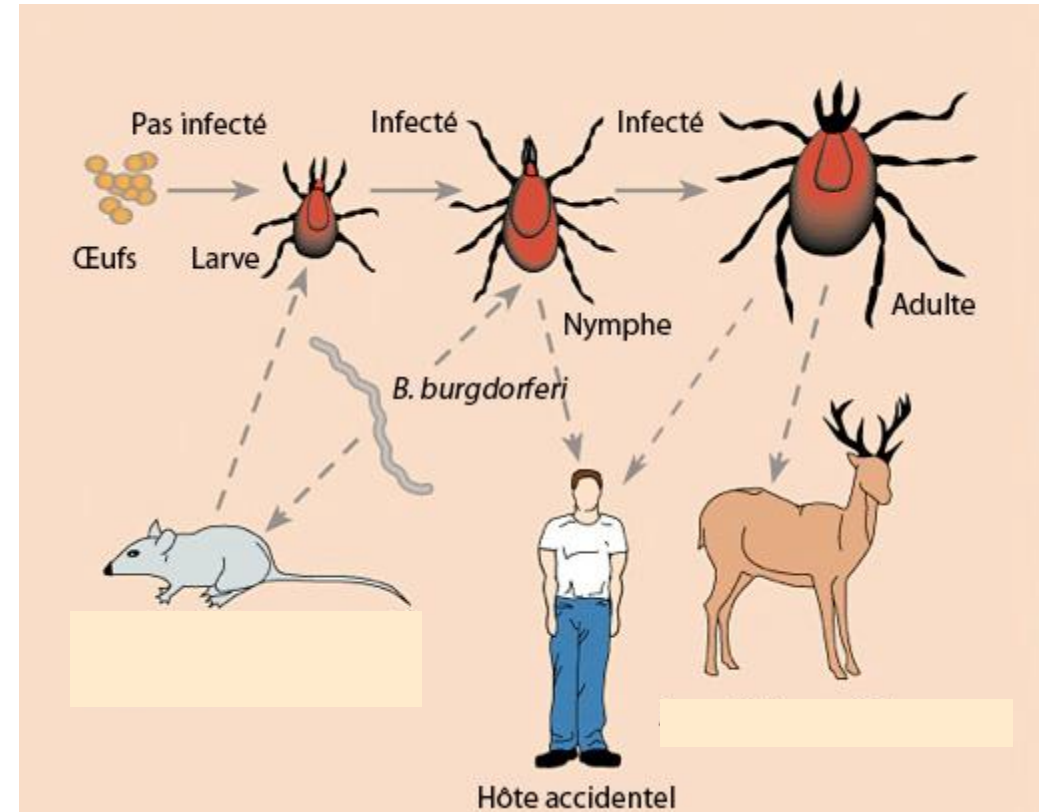


FÉDÉRATION
FRANÇAISE DE
NEUROLOGIE



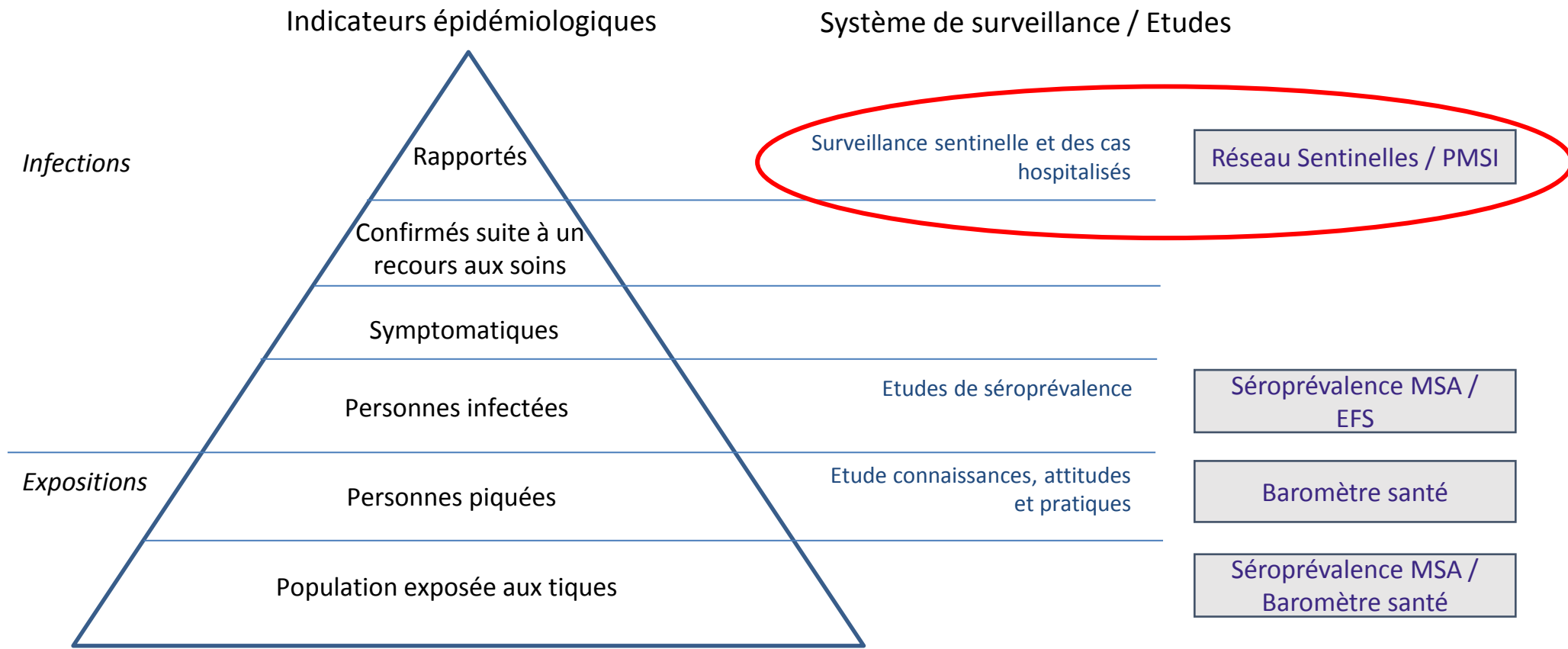
Maladie de Lyme - Introduction

- *Borrelia burgdorferi*
- Spirochètose
 - Syphilis
 - Leptospirose
 - Autres borrélioses
- Réservoir animal 'large'
- Transmission tiques (5 à 10% *Ixodes ricinus* porteuses dans le Grand-Ouest)



SURVEILLANCE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

Objectifs : Suivi des tendances dans le temps – Description épidémiologique des cas de BL

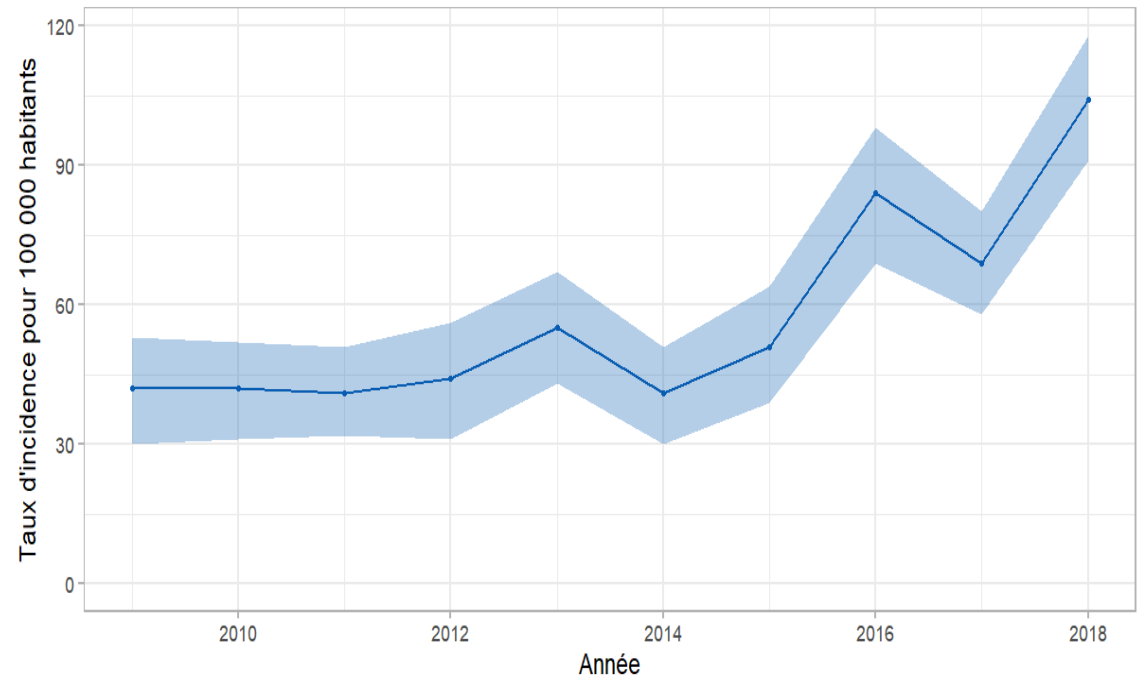


Surveillance de la Borréiose de Lyme (BL)

Juillet 2019: Annonce Santé Publique France

= augmentation de l'incidence des diagnostics en médecine générale en 2018:

- Réseau sentinelles
 - **>95% érythème migrant**
 - 1 cas/1000 hab./an
- => environ **65 000 cas/an**

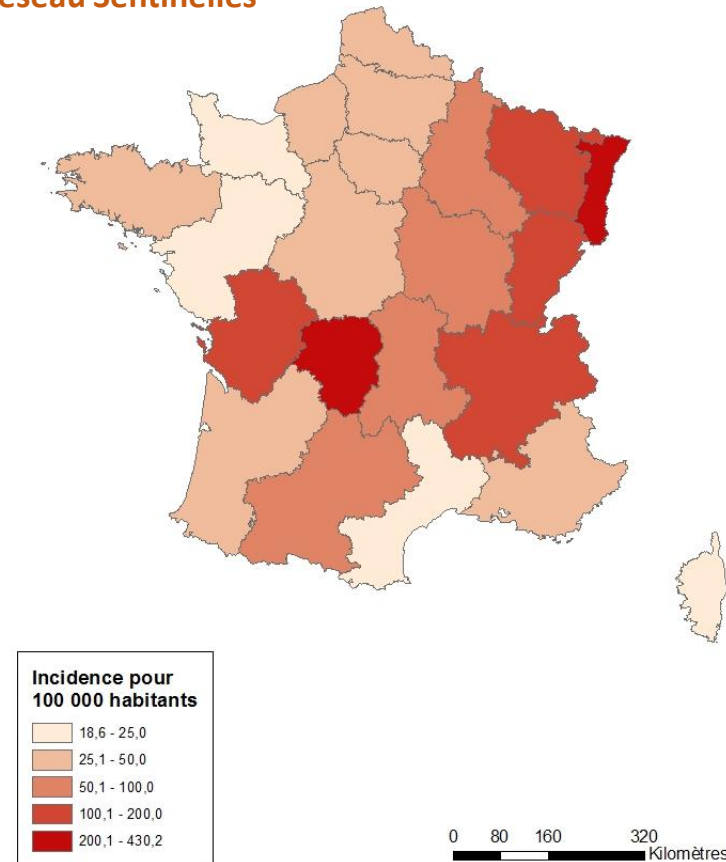


EPIDÉMIOLOGIE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

- Cas rapportés sur l'ensemble du territoire Métropolitain
- Hétérogénéité géographique claire :
 - Régions du **Nord-Est** et Centre (**Limousin**) les plus affectées
 - Bassin méditerranéen moins touché
- Saisonnalité :
 - Majorité des cas diagnostiqués entre mars et octobre
 - Majorité des cas hospitalisés entre juin et novembre (pic entre juillet et septembre)

→ Rôle de la biologie, l'écologie du vecteur et sa distribution sur le territoire

Taux d'incidence des cas de BL diagnostiqués par un MG, par région, 2014 – 2018, France métropolitaine, Réseau Sentinelles



« AUTRES » MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES

Maladie	Agent infectieux	Vecteur	Répartition géographique	Source	Nombre de cas rapportés/an
Encéphalite à tiques	TBEV	<i>Ixodes ricinus</i>	Alsace, Alpes (2016)	CNR	~ 20 (CNR + Virologie Strasbourg)
Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Rhipicephalus</i>	Bassin méditerranéen	CNR	~ 10 (CNR)
Senlat/Tibola	<i>Rickettsia slovaca</i> , <i>R.raoulti</i>	<i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	CNR	~ 10-15 (CNR)
LAR	<i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i>	<i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	CNR	~ 10 (CNR)
Babésiose	<i>Babesia divergens</i> , <i>B.microti</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	France métropolitaine	-	~ 15 cas <u>au total</u>
Tularémie	<i>Francisella tularensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	MDO	50-100 dont ~20% suite à piqûre de tique
<i>Borrelia miyamotoi</i>		<i>Ixodes sp.</i>	-	-	0 (3 cas Europe/> Russie)
<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>		<i>Ixodes sp.</i>	-	-	0 (18 cas en Europe)
Crimée-Congo	CCHFV	<i>Haemaphysalis</i>	- (Médit., Corse)	-	0 (3 cas Espagne)

Que recommande-t-on après une exposition aux piqûres de tique ?

- Inspection corporelle minutieuse, sans oublier le cuir chevelu - **grade AE**
- Le jour même et le lendemain - **grade AE**



Santé
publique
France

Les piqûres d'*Ixodes ricinus*



Nymphe d'*Ixodes ricinus*, gorgée et non gorgée



Que recommande-t-on après piqure de tique ?



- Retirer la tique : extraction mécanique - **grade**

AE

- Crochet à tique
- Pince fine



- Désinfecter la peau & se laver les mains - **grade**

AE

- Auto/hétéro-surveillance pendant 4 semaines après piqure de tique - **grade AE**

- Lésion cutanée ?
- Fièvre ?





PROPHYLAXIS WITH SINGLE-DOSE DOXYCYCLINE FOR THE PREVENTION OF LYME DISEASE AFTER AN *IXODES SCAPULARIS* TICK BITE

- **Westchester county, New York, 1987-96 (hyperendémie Lyme)**
- **Piqûre tique + confirmation entomologiste (*Ixodes scapularis*)**
- **Doxycycline, 200 mg, monodose, dans les 72 h suivant extraction**
 - ✓ **Erythème migrant: 1/235 (0,4%) doxy vs 8/247 (3,2%) placebo (P=0,04)**
 - ✓ **Efficacité 87% (IC95, 25-98%)**
 - ✓ **Risque érythème migrant si placebo**
 - **0/59 si tique non engorgée**
 - **8/81 (10%) si tique engorgée, dont 3/12 (25%) si très engorgée**
- **Nécessité de 36 prophylaxies pour éviter 1 cas (12 si restriction aux tiques engorgées)**

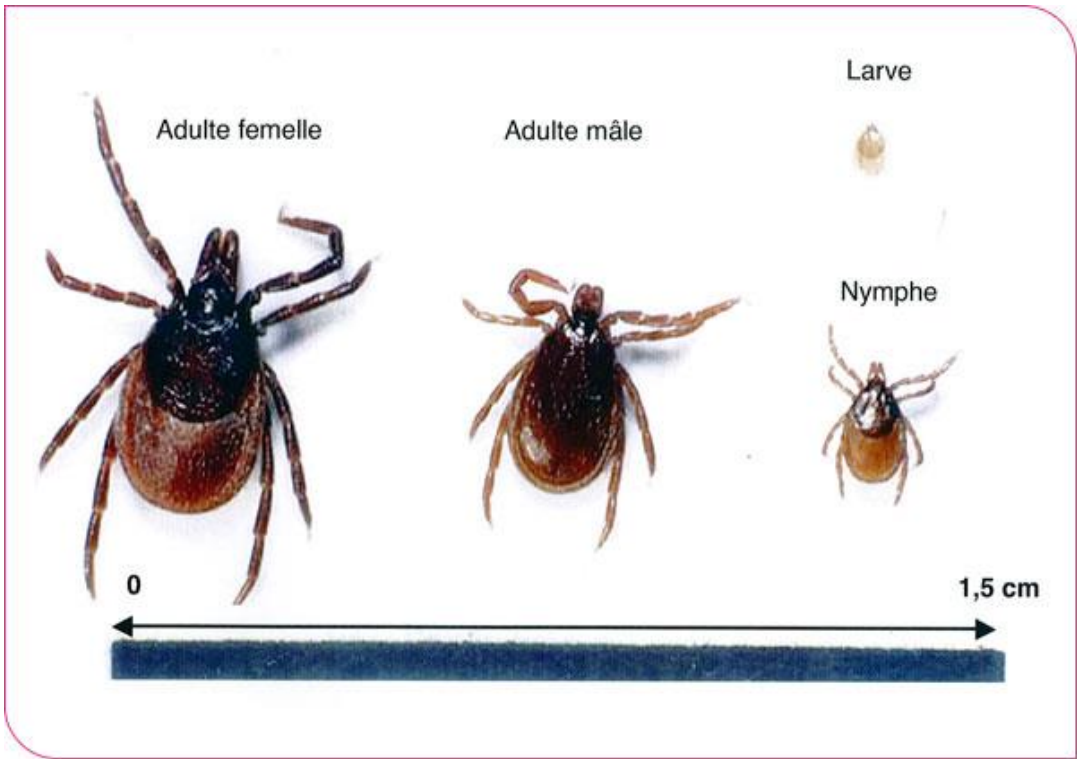
The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

- **Meilleure prévention = prévention piqûres & extraction précoce**
- **Antibioprophylaxie post-exposition non recommandée en routine**
- **Doxycycline, 200 mg, monodose, proposée si**
 - ✓ **Zone hyperendémique** (infestation *B. burgdorferi* > 20% tiques)
 - ✓ **Fixation tique estimée ≥ 36 h** (engorgement)
 - ✓ **Délai < 72 h** après extraction
 - ✓ **Pas de contre-indication** à la doxycycline (âge > 8 ans, pas de grossesse, etc.)

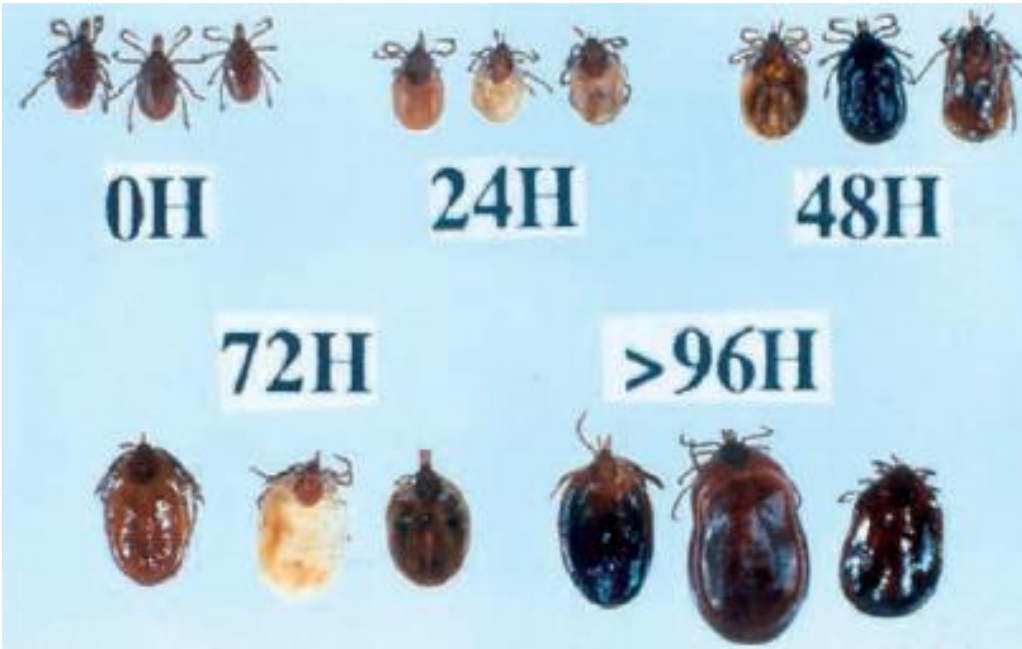
**En France, antibioprophylaxie
recommandée nulle part !**

NB. Infestation tiques dans l'Ouest: 5-10%

Wormser GP et al. Clin Infect Dis 2006



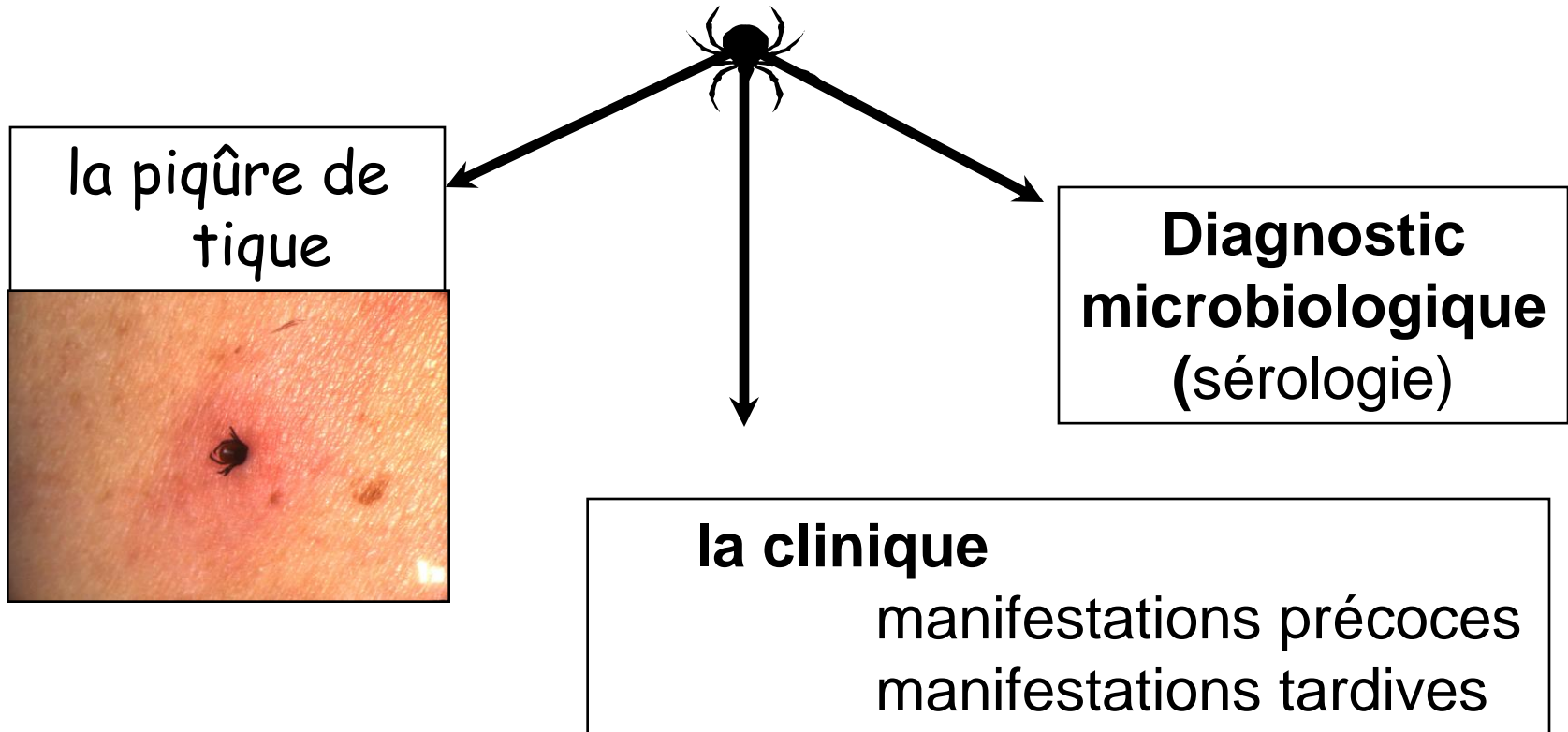
<http://www.santepubliquefrance.fr>



Wormser GP et al. Clin Infect Dis 2006

Maladie de Lyme:

Le trépied diagnostique



Phase localisée précoce = érythème migrant

Asymptomatique => non rapporté dans 50% des cas

Incubation 3-30 jours => résolution spontanée en 1 à 5 semaines

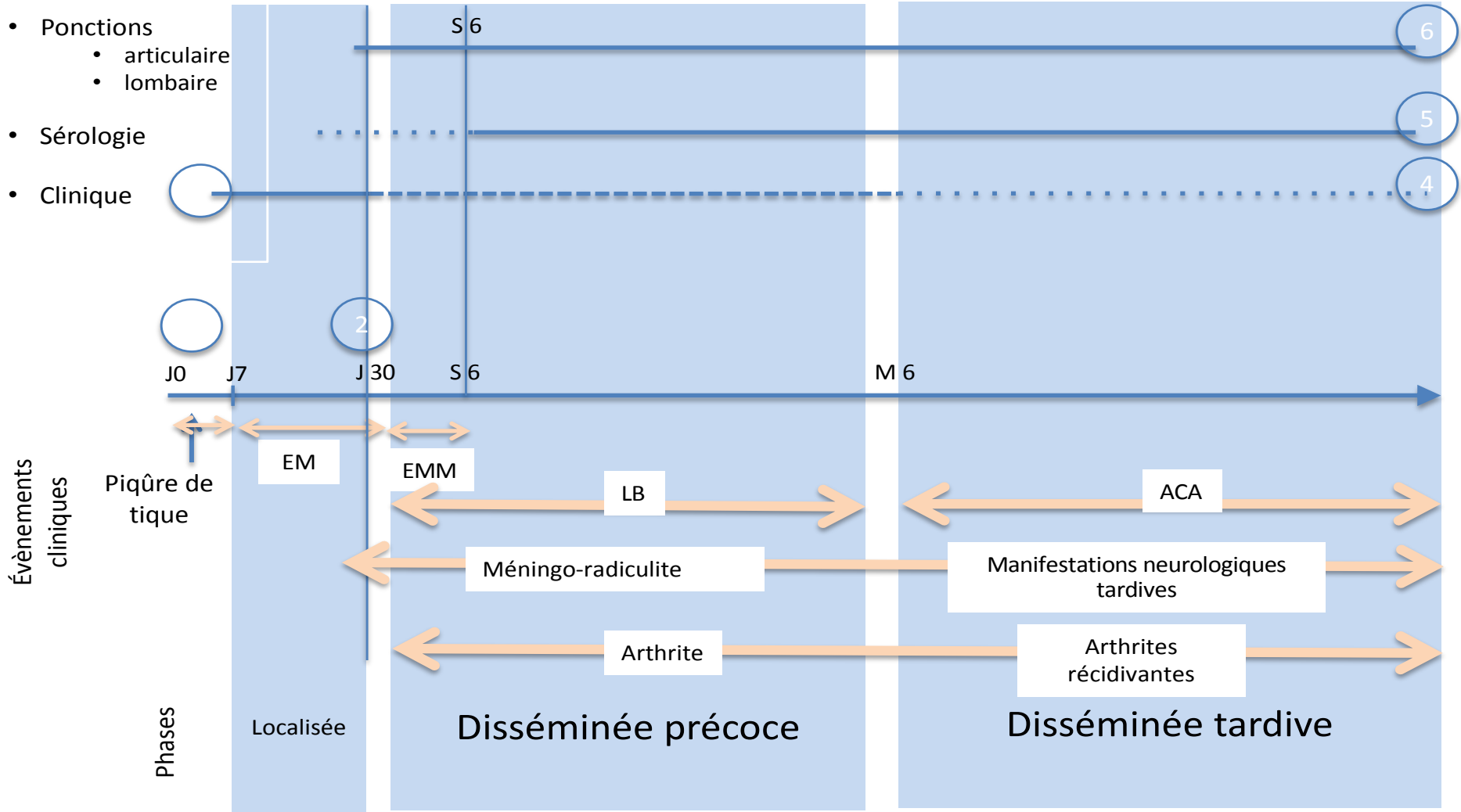


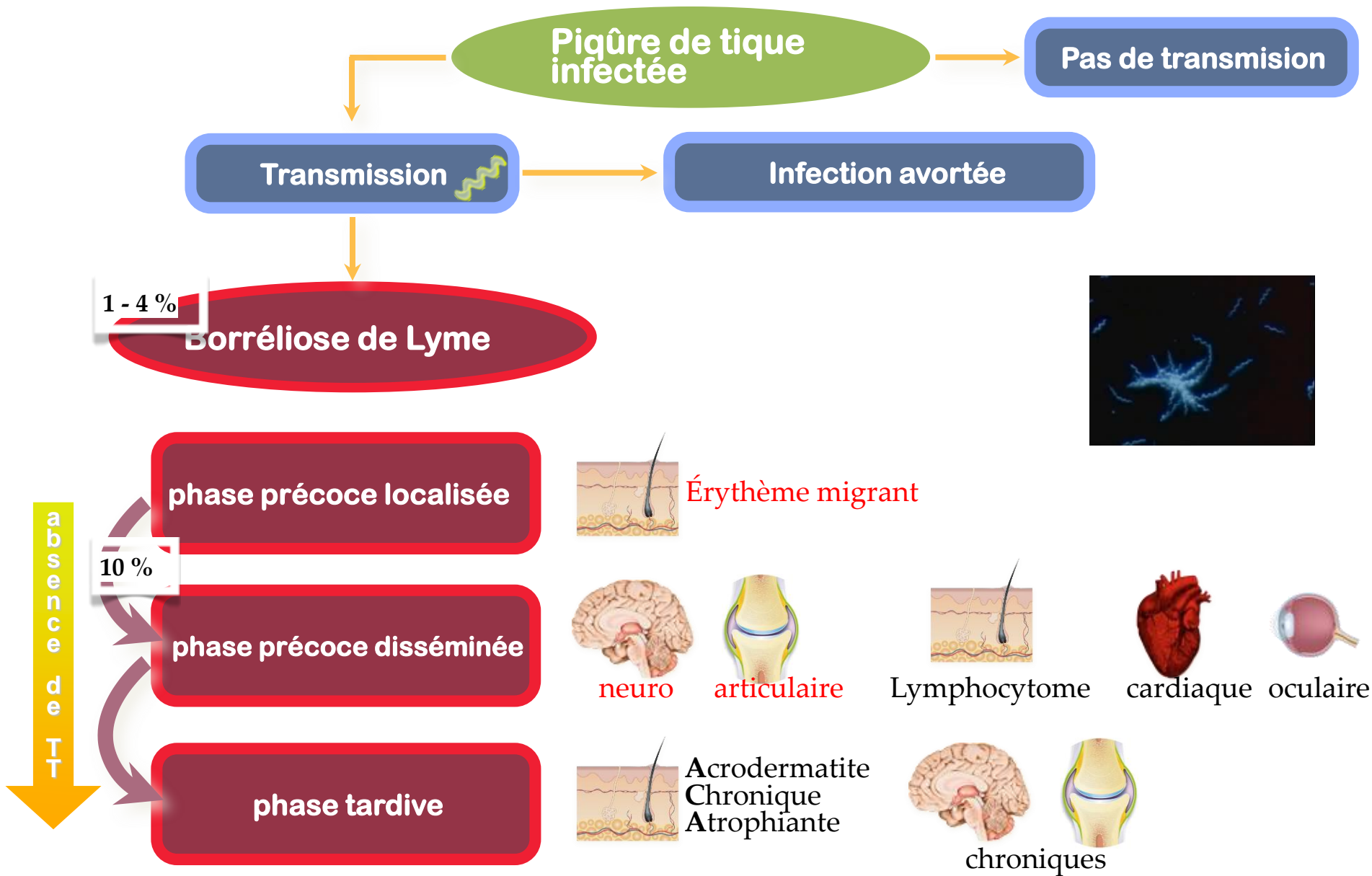
Phase disséminée précoce, érythème migrant multiple



Moyens diagnostiques

- Ponctions
 - articulaire
 - lombaire
- Sérologie
- Clinique

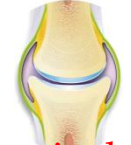




Érythème migrant



neuro



articulaire



Lymphocytome



cardiaque



oculaire



Acrodermatite Chronique Atrophiante



chroniques



D'après F. Schramm

Treatment of the Early Manifestations of Lyme Disease

ALLEN C. STEERE, M.D.; GORDON J. HUTCHINSON, M.D.; DANIEL W. RAHN, M.D.; LEONARD H. SIGAL, M.D.; JOSEPH E. CRAFT, M.D.; ELISE T. DeSANNA, B.A.; STEPHEN E. MALAWISTA, M.D.;
New Haven, Connecticut

- **Données *in vitro*: *Borrelia burgdorferi***
 - ✓ Très sensibles aux pénicillines, cyclines, céphalosporines 2^{ème} & 3^{ème} G
 - ✓ Inconstamment sensible aux macrolides
 - ✓ Résistant aux quinolones, rifampicine, céphalosporines 1^{ère} G
- **Plusieurs études randomisées, (n° 1, Connecticut, 1980-1982)**



Steere AC et al. Annals Intern Med 1983

Duration of Antibiotic Therapy for Early Lyme Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

■ Critère principal: clinique + tests neuro-cognitifs

- 180 patients
- Evaluations systématiques 20 jours, 3, 12 & 30 mois

- Doxycycline, 200 mg/j x 10 j => 90% guérison M30
- Doxycycline, 200 mg/j x 20 j => 84% guérison M30
- Doxycycline, 200 mg/j x 10 j + ceftriaxone 2 g J1 => 86% guérison M30



Conférence consensus, 2019: Erythème migrant



ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	DUREE
Adultes et enfants à partir de 8 ans		
1 ^{ère} ligne	Doxycycline 100 mg x 2/j Enfant : 4 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/prise, et 200 mg/j)	14 j pour érythème(s) migrant(s), 21 j pour lymphocytome borrélien
2 ^{ème} ligne	Amoxicilline 1 g x 3/j Enfant : 50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 h si possible* (max 1 g par prise)	
Enfants < 8 ans		
1 ^{ère} ligne	Amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 h si possible*	14 j pour érythème migrant, 21 j pour lymphocytome borrélien
2 ^{ème} ligne	Azithromycine 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j	5 j pour érythème migrant, 10 j pour lymphocytome borrélien



Conférence consensus, 2019: neuroborrélioses



Antibiotique	Adultes	Enfants	Durée
Neuroborréliose précoce (Symptômes <6 mois)			
Doxycycline	100 mg x 2/j	À partir de 8 ans: 4 mg/kg/j (maximum 200 mg/j) en 2 prises	14 j
Ceftriaxone i.v.	2 g x 1/j	80 mg/kg x 1/j (maximum 2 g)	14 j
Neuroborréliose tardive (symptômes >6 mois)			
Doxycycline	100 mg x 2/j 200 mg x 2/j en cas d'atteinte du SNC	À partir de 8 ans : 4 mg/kg/j (maximum 400 mg/j), en 2 prises	21 j
Ceftriaxone i.v.	2 g x 1/j	80 mg/kg x 1/j (maximum 2 g)	21 j



Conférence consensus, 2019: Formes articulaires



Antibiotique	Adultes	Enfants	Durée
Doxycycline * PO en 1 ^{ère} ligne	100 mg x 2/j	À partir de 8 ans : 4 mg/kg/j (max 200 mg) en 2 prises	28 j*
Ceftriaxone i.v., 2 ^{ème} ligne (échec ou contre-indication doxycycline)	2 g x 1/j IV	80 mg/kg x 1/j (max 2 g)	
Amoxicilline PO, 3 ^{ème} ligne	1 g x 3/j	80 mg/kg/j en trois prises (max 3 g)	

* Dattwyler RJ et al. Wien Klin Wochenschr. 2005

Conclusions

- **Pas de révolution dans le traitement, mais la doxycycline à l'honneur**
 - En première intention dans l'EM, les formes neurologiques, articulaires et l'ACA
 - 400 mg/j pour les atteintes du SNC
 - Données rassurantes de l'utilisation limitée de la doxycycline chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans
- **Peu de différences avec les recommandations des autres pays**
- **Le problème du traitement est aussi un problème de diagnostic**
- **Les patients présentant des manifestations prolongées post-Lyme, ne doivent pas être traités par antibiothérapie prolongée (GRADE A)**

**TWO CONTROLLED TRIALS OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS
WITH PERSISTENT SYMPTOMS AND A HISTORY OF LYME DISEASE**

MARK S. KLEMPNER, M.D., LINDEN T. HU, M.D., JANINE EVANS, M.D., CHRISTOPHER H. SCHMID, PH.D., GARY M. JOHNSON,
RICHARD P. TREVINO, B.S., DELONA NORTON, M.P.H., LOIS LEVY, M.S.W., DIANE WALL, R.N., JOHN MCCALL,
MARK KOSINSKI, M.A., AND ARTHUR WEINSTEIN, M.D.

N Engl J Med 2001;345:85-92

Etude randomisée en double aveugle

Patients avec symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme

Tous préalablement traités par ATB comme recommandé

Certains avec sérologie + (n=78), d'autres sérologie – (n=51)

Intérêt d'un traitement prolongé ?

=> Ceftriaxone 2 g/j x 30 j puis Doxycycline 200 mg/j x 60 j vs placebo

Score SF36 qualité de vie physique/psychique à 3 mois

=> Pas de différence entre traitement ATB prolongé ou placebo

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2016

VOL. 374 NO. 13

Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease

Anneleen Berende, M.D., Hadewych J.M. ter Hofstede, M.D., Ph.D., Fidel J. Vos, M.D., Ph.D.,
Henriët van Middendorp, Ph.D., Michiel L. Vogelaar, M.Sc., Mirjam Tromp, Ph.D., Frank H. van den Hoogen, M.D., Ph.D.,

- Etude randomisée, double aveugle contre placebo, **en Europe**
- Patients avec **sérologie Lyme + et manifestations chroniques**, en échec d'un traitement par ceftriaxone 21 j
- Traitement par **doxycycline vs clarithromycine + hydroxychloroquine vs placebo** pendant 12 semaines

Score SF36 qualité de vie physique/psychique à 3 mois

=> Pas de différence entre traitement ATB prolongé ou placebo

Death Due to Community-Associated *Clostridium difficile* in a Woman Receiving Prolonged Antibiotic Therapy for Suspected Lyme Disease

Chronic Lyme Disease"

Death from Inappropriate Therapy for Lyme Disease

A 30-year-old woman died as a result of a large *Candida parapsilosis* septic thrombus located on the tip of a Groshong catheter. The catheter had been in place for 28 months for administration of a 27 month course of intravenous cefotaxime for an unsubstantiated diagnosis of chronic Lyme disease.

Treatment	1	2
Lyme	Western blot: IgG 1/10 scored bands (negative)	Western blot: IgG 1/10 scored bands (negative)
Interpretation in clinical context	Negative	Negative
Antibiotic treatments received	Various combinations of tetracycline (500 mg 3 times a day, then 1500 mg/d), clarithromycin (500 mg twice daily, then 1500 mg/d), and hydroxychloroquine (200 mg twice daily) for 3 y	Various intravenous and oral antibiotics (including metronidazole) for 4½ mo"

Lyme
Wes
per
Subsequent test: Consistent with previously treated early Lyme disease

Patel R et al. Clin Infect Dis 2000

Doxycycline (100 mg twice daily) for 28 d, plus 2 additional 21-d courses of doxycycline

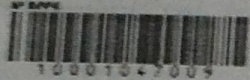
Département de Médecine
Aiguë Spécialisée

Age: 37 ans

Maladies Infectieuses et Tropicales
Nutrition Clinique
Médecine Aiguë du Handicap
Médecine Interne
Pathologies Professionnelles
Vaccinations Internationales (Fièvre Jaune)

Accueil : 01 47 10 77 70
Hôpital de Jour : 01 47 10 77 70
Consultation : 01 47 10 77 52
Secrétariat : 01 47 10 77 72
Télécopie : 01 47 10 77 67

Pr Ch. PERRONNE



① Biltricide : 37 mat: 2 midi 3/soir
600 + x 4 jours
à refaire dans 3 semaines.
pris 28/02/18
next → 21/03/18

② Bactrim : 400 1cp 3/5J
③ Acoumycine : 300I 1cp 3/5J
④ Plag-eul : 200 1/2 mat et 1/2 soir
⑤ Fluconazole : 200 2 mat: et 1 le soir 5J/7
pris 1 fois → Dimanche
X 15J
au 7^e de repos

Puis 10 jours : pas soigné. 1/2 jour par

① Doxycycline 100mg
2 mat: et 2 le soir
avec 1 repas sans partage.
② Cefuroxime : 500 1 mat: et 2 le soir
③ Plag-eul 200 1/2 mat et 1/2 soir
④ Fluconazole 200 : 1 mat et 1 soir
5J/7
X 1 mois
⑤ Ivermectine 6cp en 1 prise à jeun et
ne pas manger x 2 heures après.

⑥ Acetivus 1 le soir x 2 fois

1411 patients ayant consulté pour suspicion de borréliose de Lyme en France

	Paris	Besançon*	Nancy*	V. St. G
N =	301	451	468	191
Lyme (C/P)	13%	12%	15%	20%**
Psy ***	25%	19%	13%	19%
Rhumato	16%	14.4%	32%	22%
Neuro	12%	6%	5.7%	9,4%
Autres (MI)	27%	16%	14%	20%
Indétermin	6%	29%	26%	14%

1- **Paris:** Haddad E, et al. Clin Infect Dis. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy799

2- **Besançon:** Bouiller K et al Clin Infect Dis 2018.
doi:10.1093/cid/ciy994.

3- **Nancy:** Jacquet C et al : Med Mal Infect
2018.doi:10.1016/j.medmal. 2018.06.002

4- **Villeneuve St George:** Raffetin A et al. Poster. JNl Lyon, 2019

Diagnostics différentiels dans ces cohortes

- **Rhumatologie (14 - 22%)**
- **Neurologie (6 - 12%)**
- Psychiatrie (5 - 10%)
- **autres maladies (14 - 27%)**
- Indéterminées (6 - 29%)
- **Troubles fonctionnels (10 - 20%)**
 - = « troubles à symptomatologie somatique » (*American Psychiatric Association*)
 - = « syndrome de détresse corporelle » (« *bodily distress disorder* », OMS)
 - = « **symptomatologie somatique persistante** » (« persistent somatic symptoms », *European Association of Psychosomatic Medicine*)

Maladie de Lyme: les faits concrets

- Une **vraie maladie, non rare**, potentiellement grave
- Des manifestations **multiples, peu spécifiques**
- Un **diagnostic imparfait**
 - Seulement indirect (sérologie)
 - Pas de contrôle de guérison
- Une **bactérie très sensible** (100% pénicilline-S)
- Si sérologie négative, **chercher autre chose !**
- **Aucun bénéfice des antibiothérapies prolongées** sur les symptômes persistants post-Lyme
(cf. études randomisées vs. placebo, unanimes)

Remerciements

Infectiologues

Pr Matthieu REVEST
Dr Solène PATRAT DELON
Dr Marion BALDEYROU
Dr Cédric ARVIEUX
Dr François BENEZIT
Dr Jean Marc CHAPPLAIN
Dr Faouzi SOUALA

Neurologues

Dr Anne SALMON
Dr Serge BELLIARD

Rhumatologues

Dr Géraldine BART
Dr Guillaume COIFFIER

Parasitologie

Dr Brigitte DEGEILH

Psychiatres

Dr David TRAVERS
Dr Julie DOUCERAIN

Dermatologues

Pr Alain DUPUY

Cardiologue

Dr Nathalie BEHAR

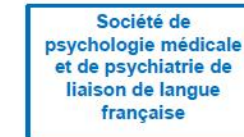
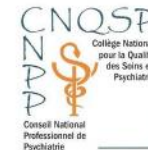
Anesthésiste

centre d'évaluation et
traitement de la douleur

Dr Anne Cécile NEAU
Dr Alexandra Menet

Pédiatre allergologue

Dr Romain LONGUET



Julia le Gougec & Halima Campeaux

ARS, DGS