



CRMVT

Centre de Référence des Maladies
Vectérielles liées aux Tiques
Région Grand Ouest

Traitement des formes précoces de Lyme

Le point sur les recommandations

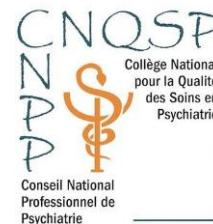
Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale

Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Sociétés savantes ayant participé et validé les recommandations 2019 (n=24)

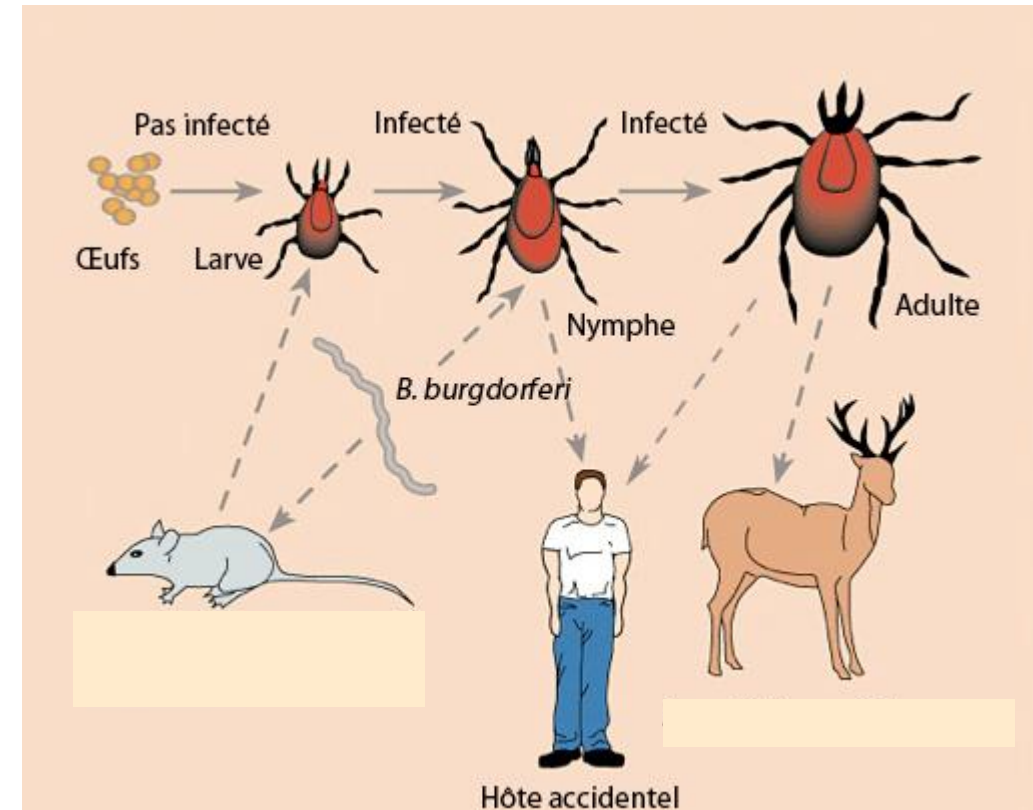


Société de psychologie médicale et de psychiatrie de liaison de langue française

Société française de rhumatologie et médecine interne pédiatrique

Maladie de Lyme - Introduction

- *Borrelia burgdorferi*
- Spirochètose
 - Syphilis
 - Leptospirose
 - Autres borrélioses



- Réservoir animal 'large'
- Transmission tiques (5 à 20% *Ixodes ricinus* porteuses en France)

« 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)

- Une maman vous appelle car son fils revient d'un camp de scouts en Alsace où il a été piqué par de nombreuses tiques



Que voulez-vous savoir ?

Que proposez-vous ?

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



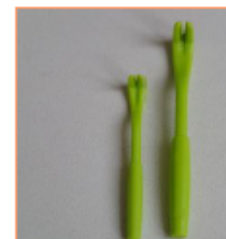
Que recommande-t-on après piqure de tique ?



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

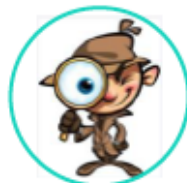
AE

- 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 ?





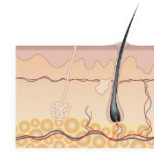
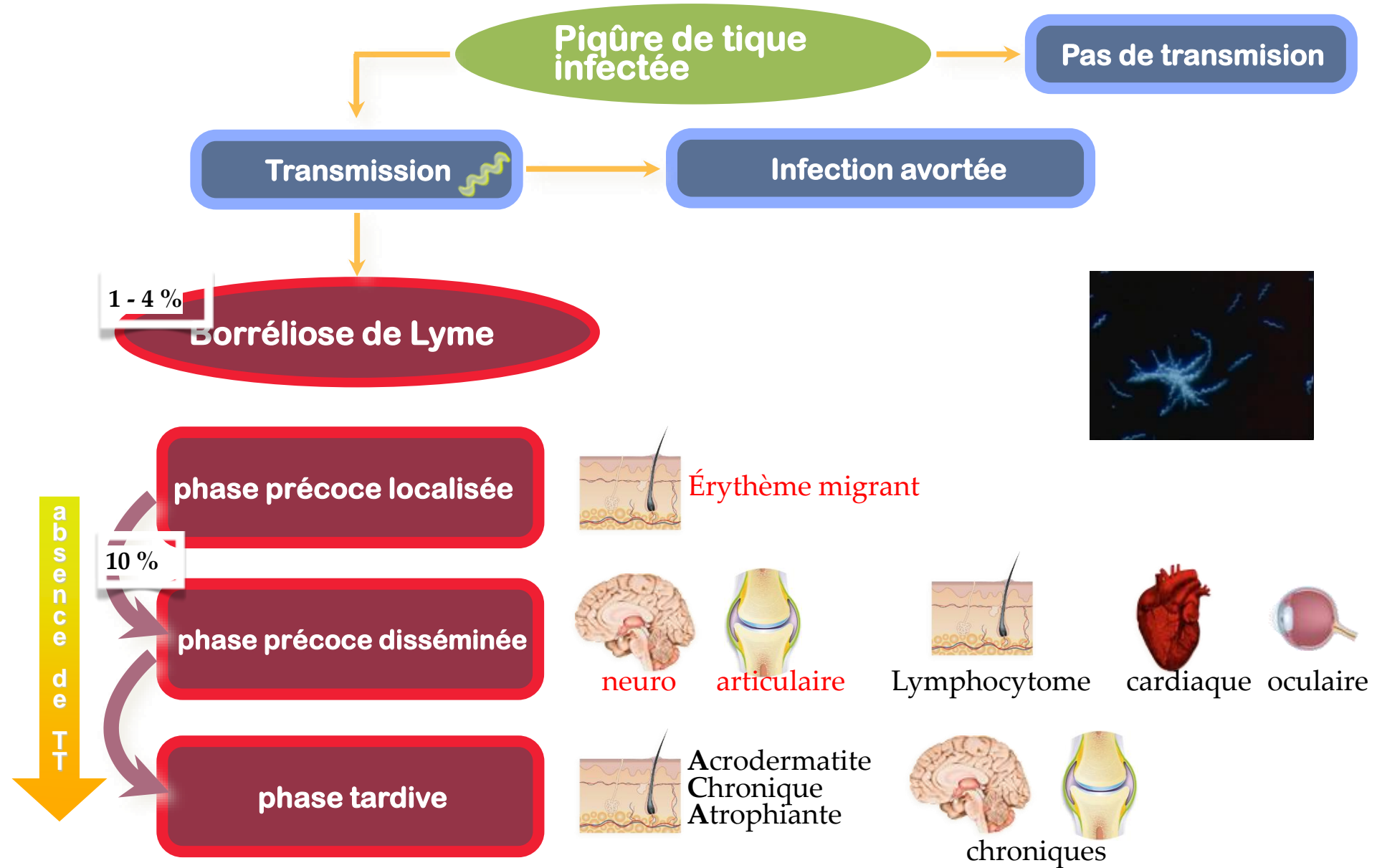
PROPHYLAXIS WITH SINGLE-DOSE DOXYCYCLINE FOR THE PREVENTION
OF LYME DISEASE AFTER AN *IXODES SCAPULARIS* TICK BITE

- **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.)

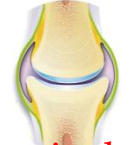
**En France, antibioprophylaxie
recommandée nulle part !
NB. Infestation tiques : 5-20%**



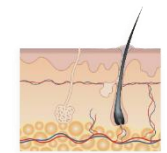
Érythème migrant



neuro



articulaire



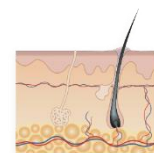
Lymphocytome



cardiaque



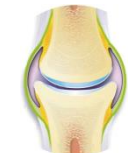
oculaire



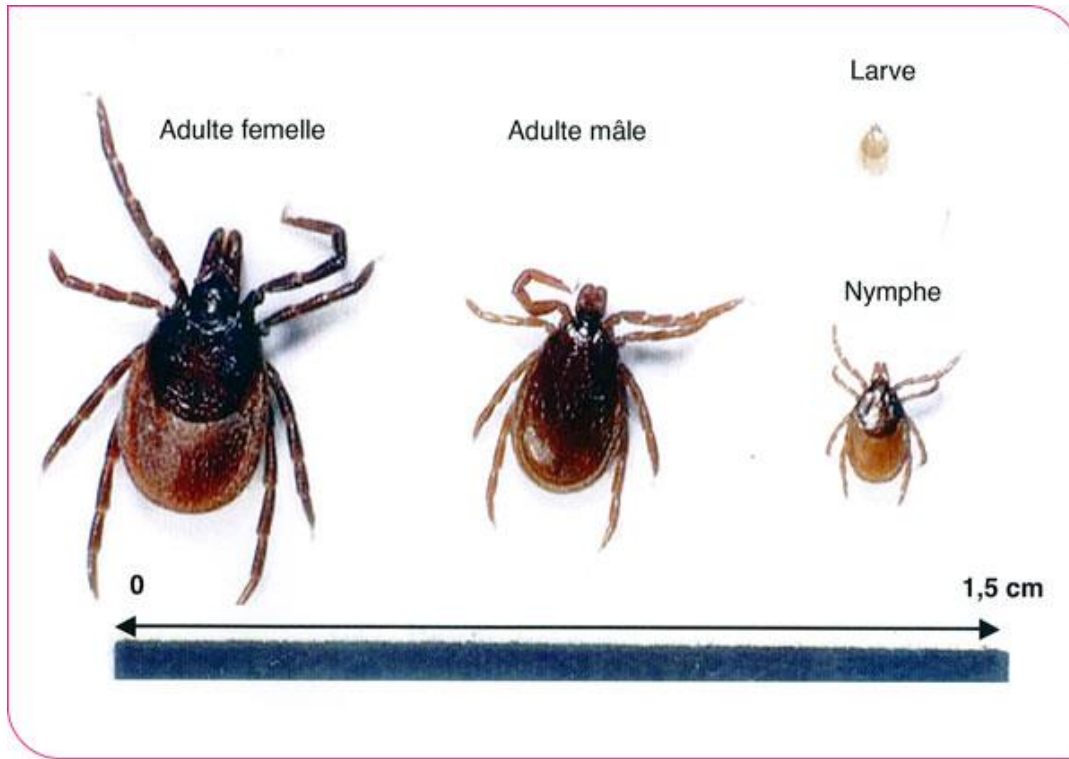
Acrodermatite Chronique Atrophiante



chroniques



D'après F. Schramm



<http://www.santepubliquefrance.fr>



Wormser GP et al. Clin Infect Dis 2006

- Un jeune homme vous consulte pour cette lésion:

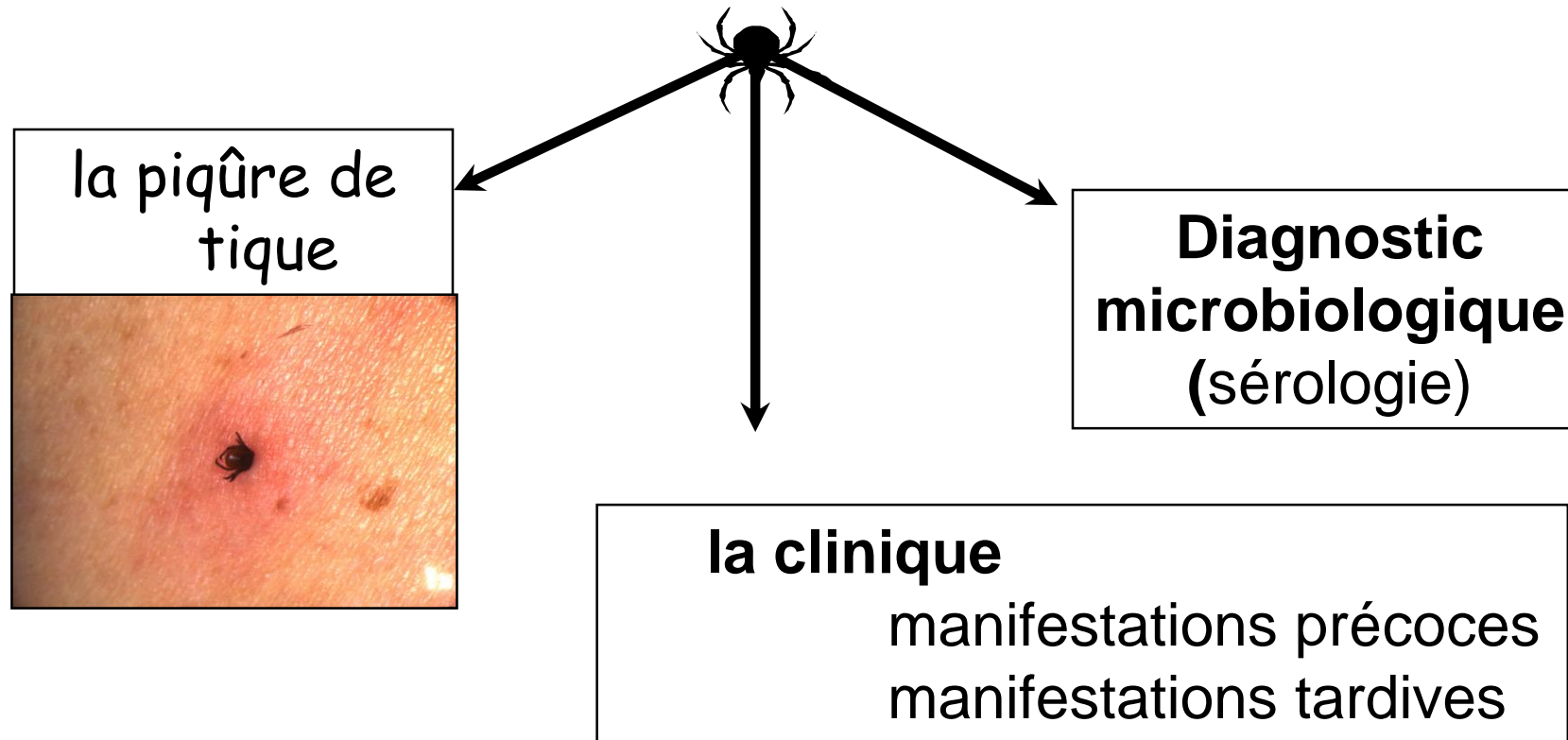
Que voulez-vous savoir ?

Vous suspectez un érythème migrant.
Quelle CAT ?



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

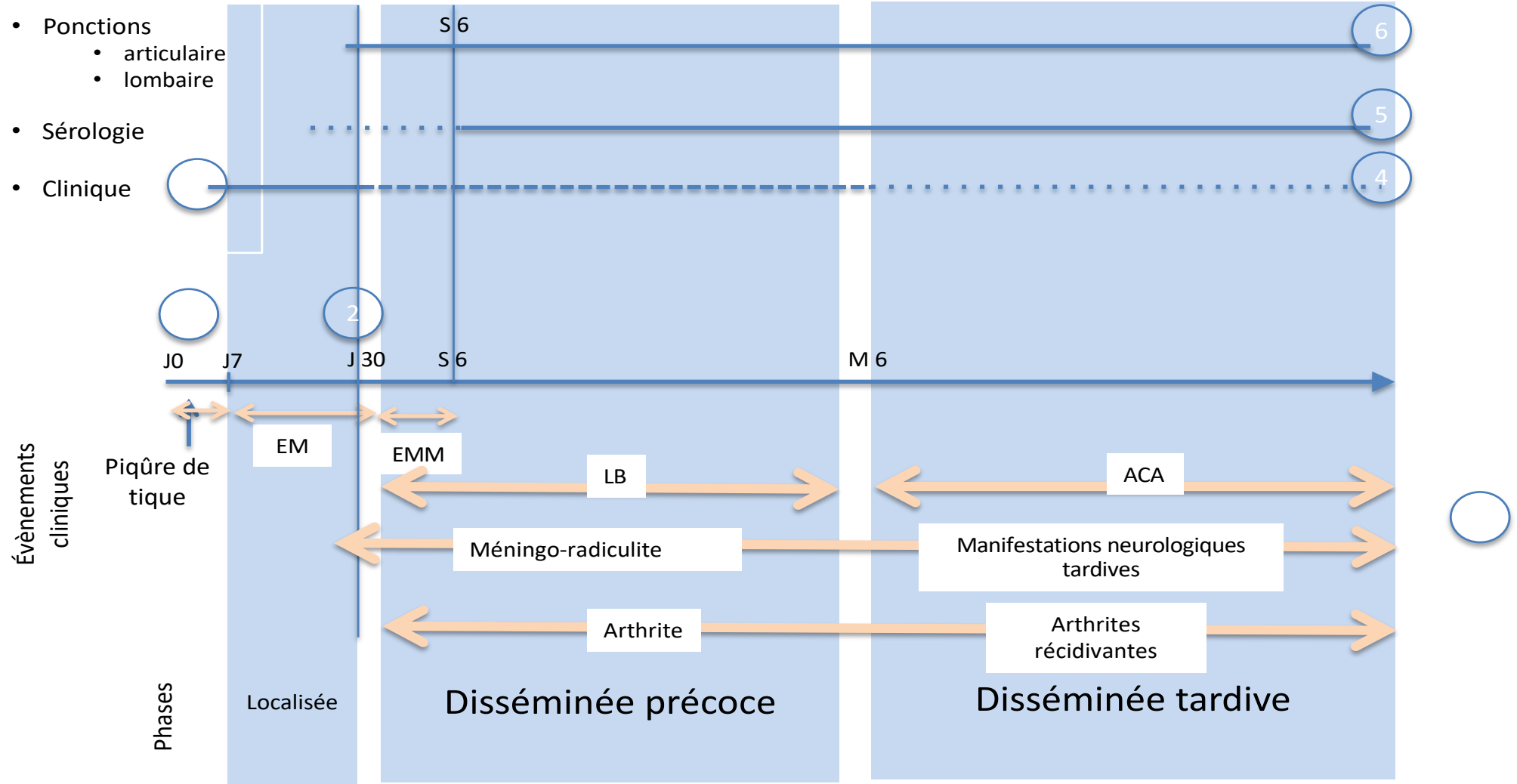


Phase disséminée précoce, érythème migrant multiple



Moyens diagnostiques

- Ponctions
 - articulaire
 - lombaire
- Sérologie
- Clinique



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

Lymphocytome cutané bénin



- Une enfant de 9 ans présente une paralysie faciale périphérique d'apparition rapide
- Elle vit en lisière d'une forêt et est régulièrement piquée par des tiques...



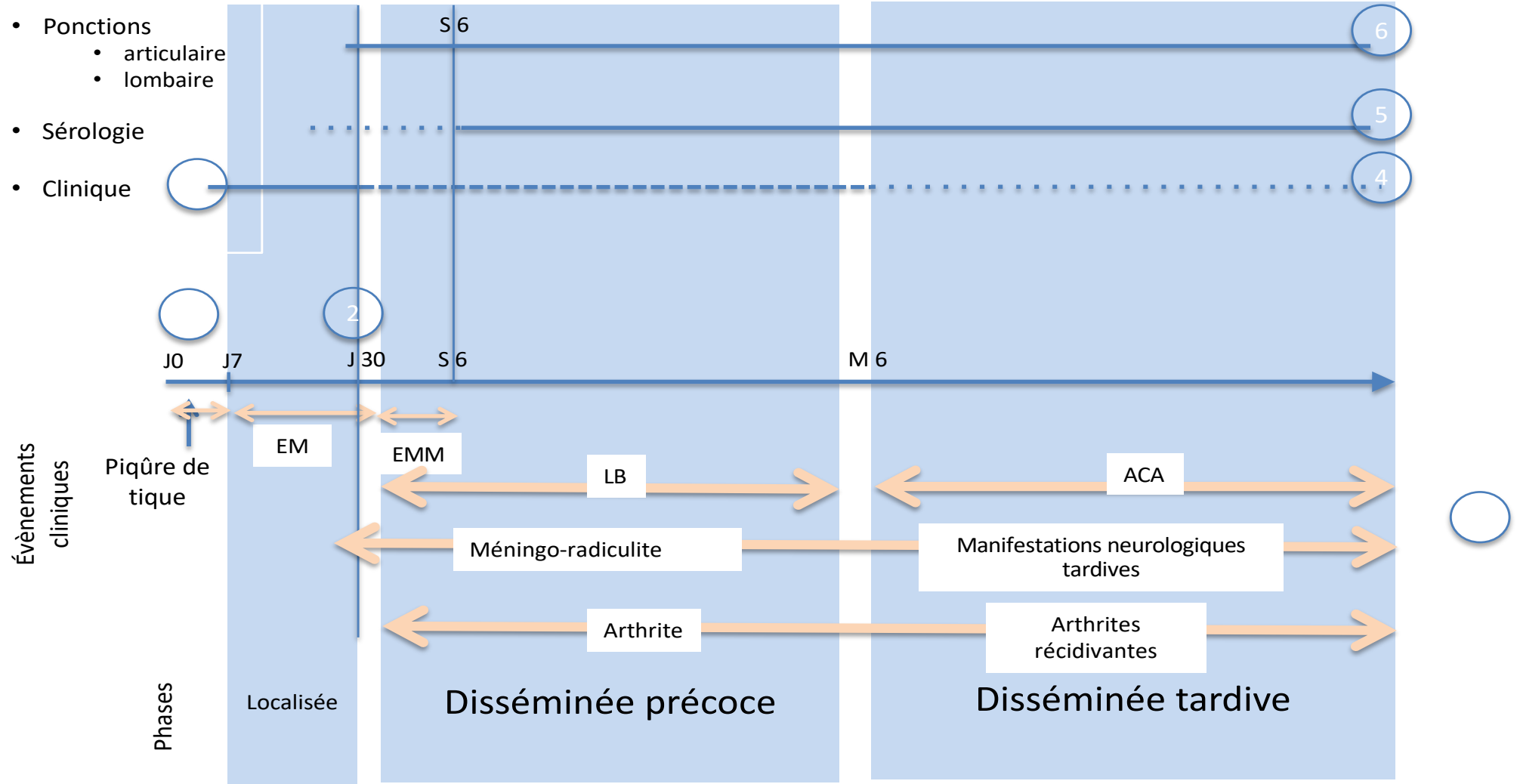
Quels examens
complémentaires ?

La sérologie Lyme est négative.
La PL retrouve une méningite
lymphocytaire (50 élts/mm³)

Quelle CAT ?

Moyens diagnostiques

- Ponctions
 - articulaire
 - lombaire
- Sérologie
- Clinique



Tests diagnostiques neuroborréliose de Lyme européenne

Suspicion clinique	Sérologie ELISA	Sensibilité sérologie	Spécificité sérologie	PCR	Autres examens utiles
Piqûre de tique	Pas d'intérêt	/	/	/	Non
Erythème migrant	Non recommandé	IgG : 36% IgM : 42%	IgG : 96% IgM : 95%	PCR biopsie cutanée : Sensibilité 35-81%	PCR biopsie cutanée
Neuroborréliose précoce < 6 semaines	IgG + IgM	67-85%	92-97%	PCR LCS : Sensibilité variable	Synthèse intrathécale (index Ac) Cytologie du LCS (lymphocytose)
Neuroborréliose semi-précoce 6 semaines - 6 mois	IgG + IgM	90-99%	92-97%	PCR LCS : Pas d'intérêt	Synthèse intra-thécale Cytologie du LCS (lymphocytose)
Neuroborréliose tardive > 6 mois	IgG	99%	92-97%	PCR LCS : Pas d'intérêt	/

Neuroborréliose



- Quels symptômes **DOIVENT** faire évoquer une borréliose ?
 - Méningo-**radiculite(s)**
 - **Paralysie faciale**
- Quels symptômes **PEUVENT** faire évoquer une borréliose dans des conditions particulières ?
 - Méningite isolée (diagnostic différentiel)
 - Myélite (rare)
 - Encéphalite
 - Neuropathie axonale sensitivo-motrice (+ acrodermite chronique atrophiante, diagnostic différentiel)

Neuroborréliose

Critères diagnostiques



1. Symptômes compatibles avec une neuroborréliose non expliqués par ailleurs
2. Pléiocytose du liquide cérébro-spinal
3. Index anticorps témoignant d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia*



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

Borrélioze articulaire



- Quels symptômes **DOIVENT** faire évoquer une borrélioze ?
 - Monoarthrite ou oligo arthrite des grosses articulations (95% genou)
- Quels symptômes **PEUVENT** faire évoquer une borrélioze dans des conditions particulières ?
 - Douleurs articulaires ayant des caractéristiques inflammatoires



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

Etudes randomisées 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

Holzbauer C et al. Clin Infect Dis 2010

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 ^a

"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.

Patel R et al. Clin Infect Dis 2000

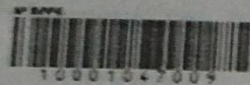
Lyme disease: catheter-associated
 Western blot: Consistent with previously treated early Lyme disease

Subsequent test: Consistent with previously treated early Lyme disease
 Doxycycline (100 mg twice daily) for 28 d, plus 2 additional 21-d courses of doxycycline

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: 30 mat: 2 midi 3 le soir
600 + x 1 jour
à refaire dans 3 semaines.
Pres 28/02/18
Next → 21/03/18

② Bactrim: 400 1 cp 3/5

③ Novamycine: 300 I 1 cp 3/5 } 7/7

④ Plaq-euil: 200 1/2 mat et 1/2 soir

⑤ Fluconazole: 200 2 mat: et 1 le soir 5/7

pas H2O2 → Dimanche

X 15 J
en 7 de
copies

Puis tel us 2:

① Doxycycline 100 mg
2 mat: et 2 le soir
avec repas sans partage

② Cefuroxime: 500 1 mat: et 2 le soir } 7/7

③ Plaq-euil 200 1/2 mat et 1/2 soir

④ Fluconazole 200 1 mat et 1 soir } 5/7

X 1 mois

⑤ Ivermectine 6 cp en 1 prise à jeun et
ne pas manger x 2 heures après.

④ 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

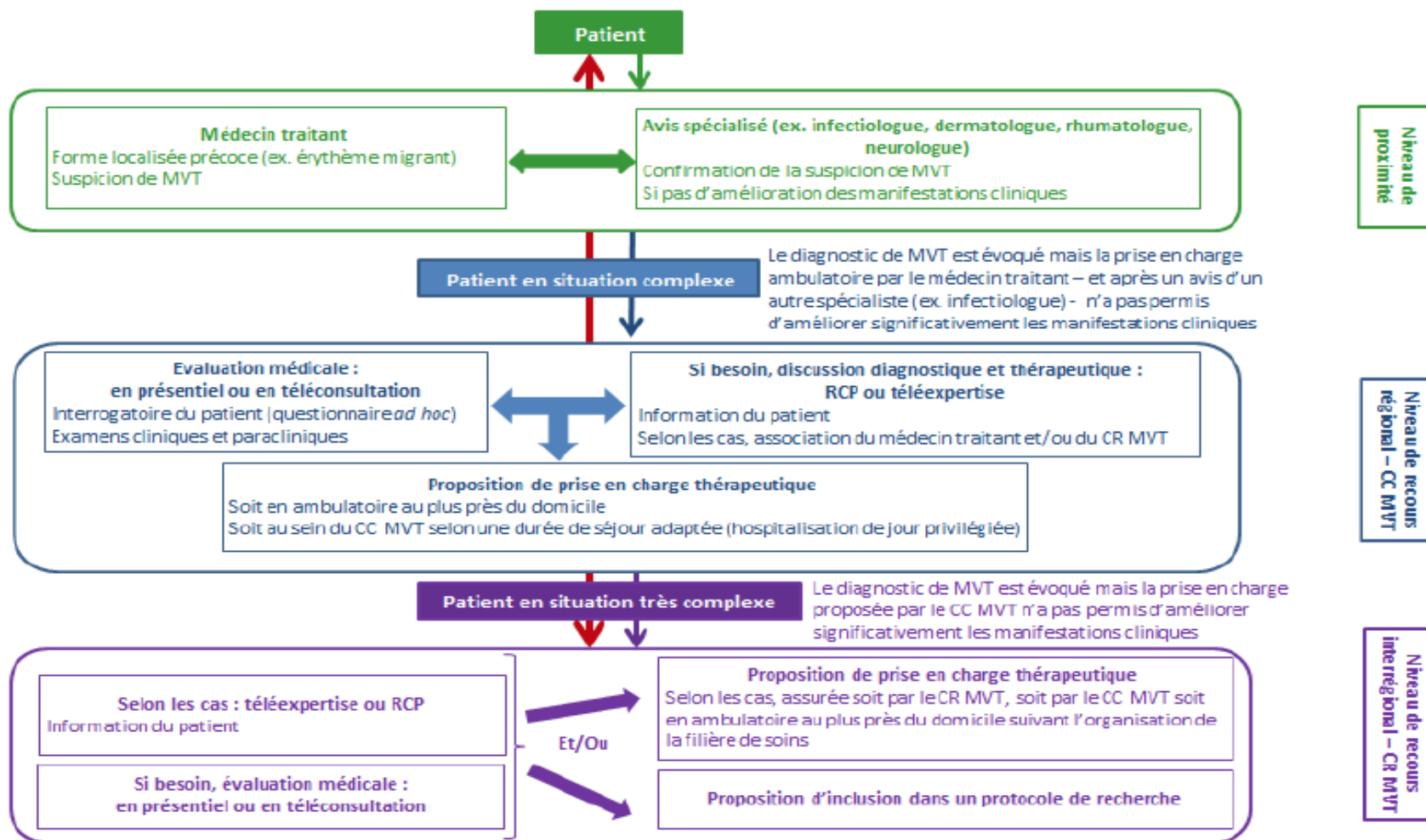
Diagnostiques différentiels dans ces cohortes

- **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*)

Approche diagnostique



- approche globale
 - contexte
 - environnement
 - parcours
- interrogatoire minutieux
- examen clinique complet,
 - La détresse psychique est explorée, en particulier les symptômes anxieux et dépressifs



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)