

Nouveautés MVT



Dr Kevin BOUILLER
Service de maladies infectieuses
Centre de compétence MVT
CHU Besançon



Plan

1. Epidémiologie/prévention
2. Clinique
3. Diagnostic
4. Traitement
5. Autres MVT
6. Co-infections
7. Symptômes persistants

1. EPIDÉMIOLOGIE/PREVENTION

CONNAISSANCES ET PRATIQUES DE PRÉVENTION CONTRE LA BORRÉLIOSE DE LYME ET LES PIQÛRES DE TIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE : BAROMÈTRE SANTÉ 2019 ET 2016
// KNOWLEDGE OF LYME BORRELIOSIS AND TICK BITE PREVENTION AMONG THE GENERAL POPULATION IN FRANCE: 2016 AND 2019 HEALTH BAROMETER SURVEY

Enquête téléphonique 18-85 ans
Institut de sondage IPSOS
09/01 au 29/06/2019
10352 personnes.
Taux de participation 51%



Piqure de tiques
30%



Forêt 53%



Jardin 16%



Tire tique/pince 66%



Avec la main 19%



Consultation d'un médecin 24%
Simple avis/pas de symptômes 44%
Retrait de la tique 19%

Prévention



Répulsifs 17%



Vêtements longs
74%



Chercher les tiques
53%

CONNAISSANCES ET PRATIQUES DE PRÉVENTION CONTRE LA BORRÉLIOSE DE LYME
ET LES PIQÛRES DE TIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE : BAROMÈTRE SANTÉ 2019 ET 2016
// KNOWLEDGE OF LYME BORRELIOSIS AND TICK BITE PREVENTION AMONG THE GENERAL POPULATION IN FRANCE:
2016 AND 2019 HEALTH BAROMETER SURVEY

Enquête téléphonique 18-85 ans
Institut de sondage IPSOS
09/01 au 29/06/2019
10352 personnes.
Taux de participation 51%



Piqure de tiques
30%



Forêt 53%



Jardin 16%



Tire tique/pince 66%



Avec la main 19%



Consultation d'un médecin 24%
Simple avis/pas de symptômes 44%
Retrait de la tique 19%

Prévention



Répulsifs 17%



Vêtements longs
74%



**Chercher les tiques
53%**

CONNAISSANCES ET PRATIQUES DE PRÉVENTION CONTRE LA BORRÉLIOSE DE LYME
ET LES PIQÛRES DE TIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE : BAROMÈTRE SANTÉ 2019 ET 2016

// KNOWLEDGE OF LYME BORRELIOSIS AND TICK BITE PREVENTION AMONG THE GENERAL POPULATION IN FRANCE:
2016 AND 2019 HEALTH BAROMETER SURVEY

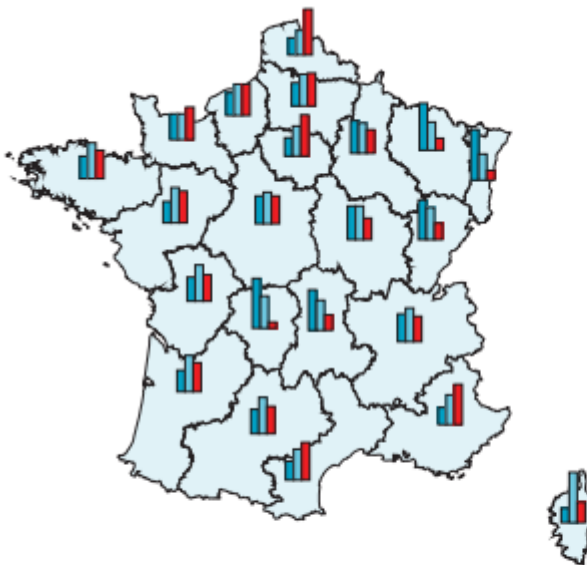


79% : déjà entendu parlé de la BL
42% : assez informés sur la BL

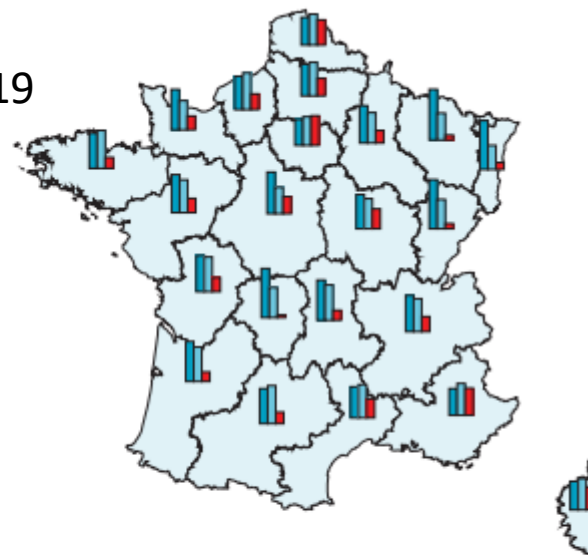
Facteurs associés à une bonne information

- Femme
- Age >45 ans
- Niveau d'éducation élevé
- Niveau de revenu moyen ou élevé
- Vivre en milieu rural (ou ville <200 000 hab)
- Antécédent de pique de tique
- Inquiet d'avoir la BL

2016



2019



29
Pas bien informé
Bien informé
Jamais entendu parler

31
Pas bien informé
Bien informé
Jamais entendu parler



Harms et al. 2021

A single dose of doxycycline after an *Ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial



1^{ère} étude Européenne sur la prévention Per os (Pays-bas)
Etude randomisée en ouvert
Inclusion sur le site citoyen www.tekenradar.nl (report des piqures de tiques)

Critères d'inclusion:

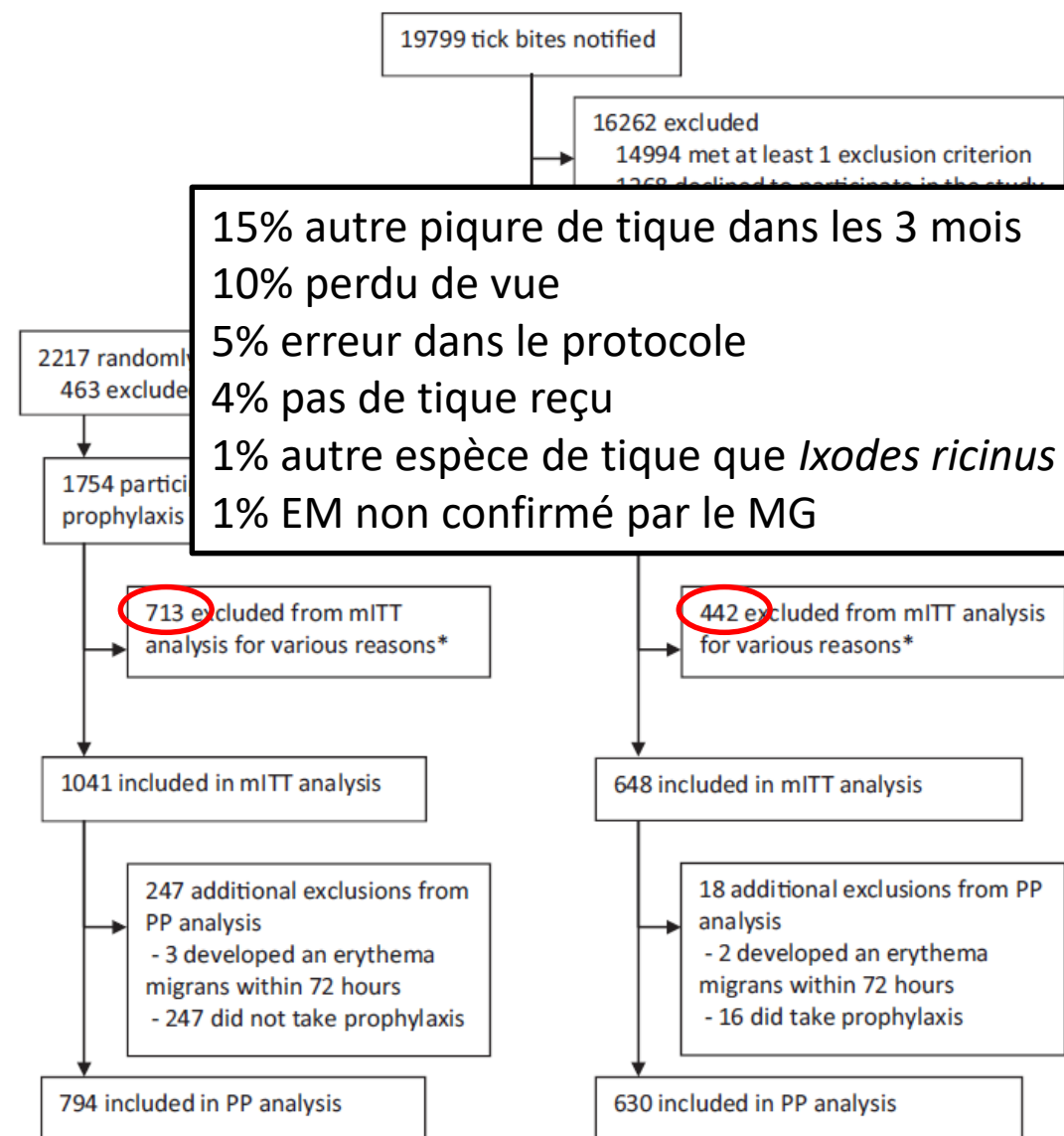
- Age > 8ans
- Piqure de tique
- Max 72h après le retrait
- Collecte de la tique obligatoire

Intervention:

- Doxycycline 200 mg une fois dans les 72h
- Ratio 1:1 puis 7:3 durant l'étude (perdu de vue, groupe prévention: non prise du traitement)

Critère de jugement:

- Apparition d'un EM dans les 6 mois





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf



Harms et al. 2021

A single dose of doxycycline after an *ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial



Apparition d'un EM

	Prophylaxie	Pas de traitement	p	RR réduction	Nombre de patients à traiter
Tous les participants	10/1041 (1%)	19/648 (2,9%)	0,003	67% (31-84)	51 (29-180)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf



Harms et al. 2021

A single dose of doxycycline after an *ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial



	Prophylaxie	Pas de traitement	p	RR réduction	Nombre de patients à traiter
Tous les participants	10/1041 (1%)	19/648 (2,9%)	0,003	67% (31-84)	51 (29-180)
Tique engorgée	7/566 (1,2%)	14/363 (3,9%)	0,010	68% (23-87)	38 (20-224)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf



Harms et al. 2021

A single dose of doxycycline after an *ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial



	Prophylaxie	Pas de traitement	p	RR réduction	Nombre de patients à traiter
Tous les participants	10/1041 (1%)	19/648 (2,9%)	0,003	67% (31-84)	51 (29-180)
Tique engorgée	7/566 (1,2%)	14/363 (3,9%)	0,010	68% (23-87)	38 (20-224)
Tique positive Bbsl.	3/216 (1,4%)	14/126 (11,1%)	<0,001	88% (60-96)	10 (6-25)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf



Harms et al. 2021

A single dose of doxycycline after an *ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial



	Prophylaxie	Pas de traitement	p	RR réduction	Nombre de patients à traiter
Tous les participants	10/1041 (1%)	19/648 (2,9%)	0,003	67% (31-84)	51 (29-180)
Tique engorgée	7/566 (1,2%)	14/363 (3,9%)	0,010	68% (23-87)	38 (20-224)
Tique positive Bbsl.	3/216 (1,4%)	14/126 (11,1%)	<0,001	88% (60-96)	10 (6-25)
Tique engorgé + positive Bbsl.	2/102 (2%)	11/61 (18%)	<0,001	89% (58-97)	6 (4-17)

Limites pour généralisation aux recommandations:

Difficulté de reconnaître une tique engorgée?

Absence de test diagnostic rapide de tique fiable

2. CLINIQUE



Objectifs:

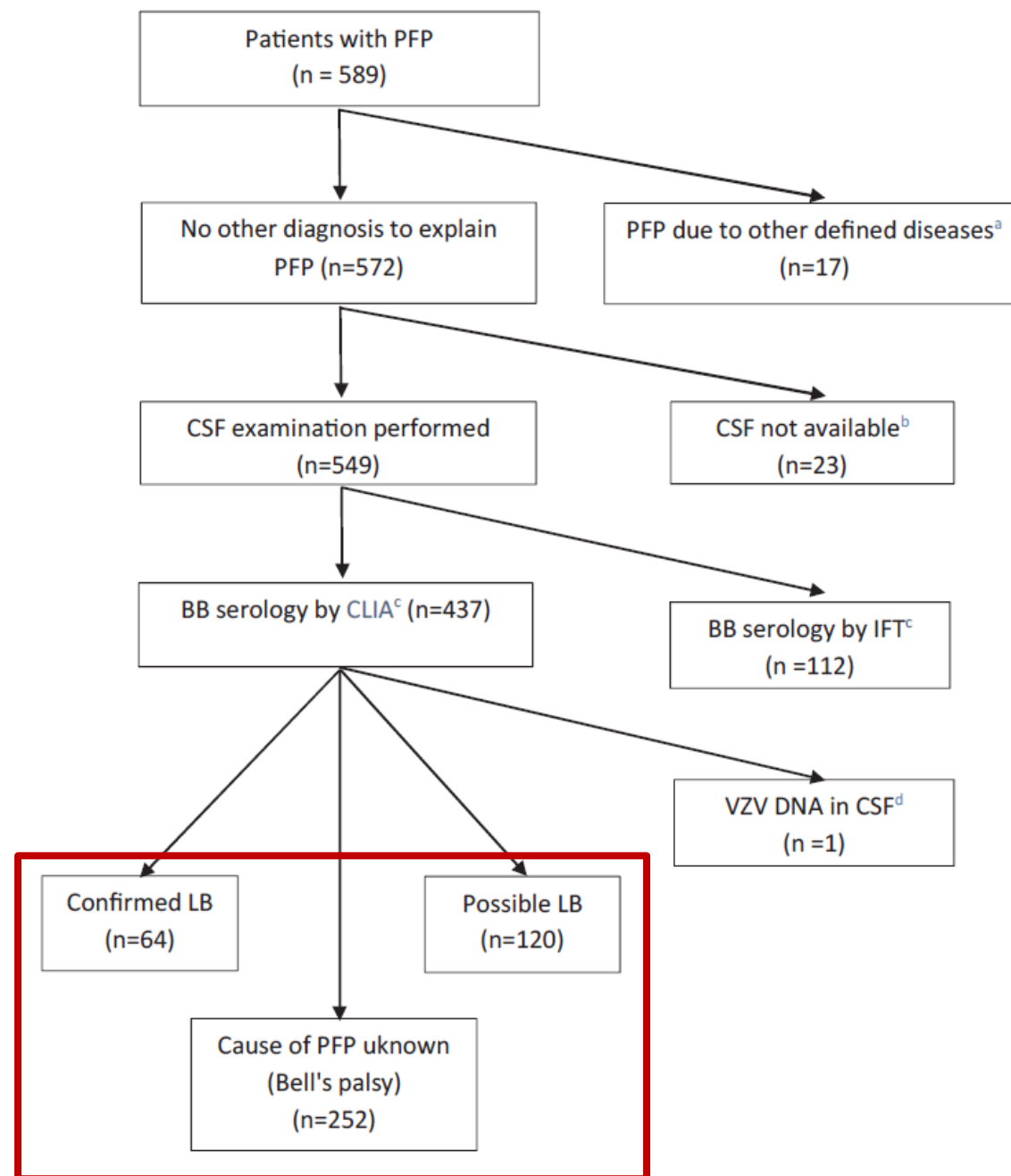
- Evaluer la fréquence de NBL parmi les patients ayant une PFP
- Déterminer des critères pouvant différencier NBL et PFP à frigore

Critères d'inclusion:

- Age > 15 ans avec PFP
- PL ET sérologie BL
- Entre janvier 2006 et décembre 2013 (Slovénie)

Définition:

- NBL certaine:
 - Présence ou antécédent d'EM dans les 3 mois,
 - OU synthèse intrathécale d'immunoglobuline
 - OU séroconversion dans les 2 mois
- NBL probable
 - Sérologie borrelia positive en IgM et/ou IgG
- PFP d'étiologie inconnue
 - aucun critère ci dessus



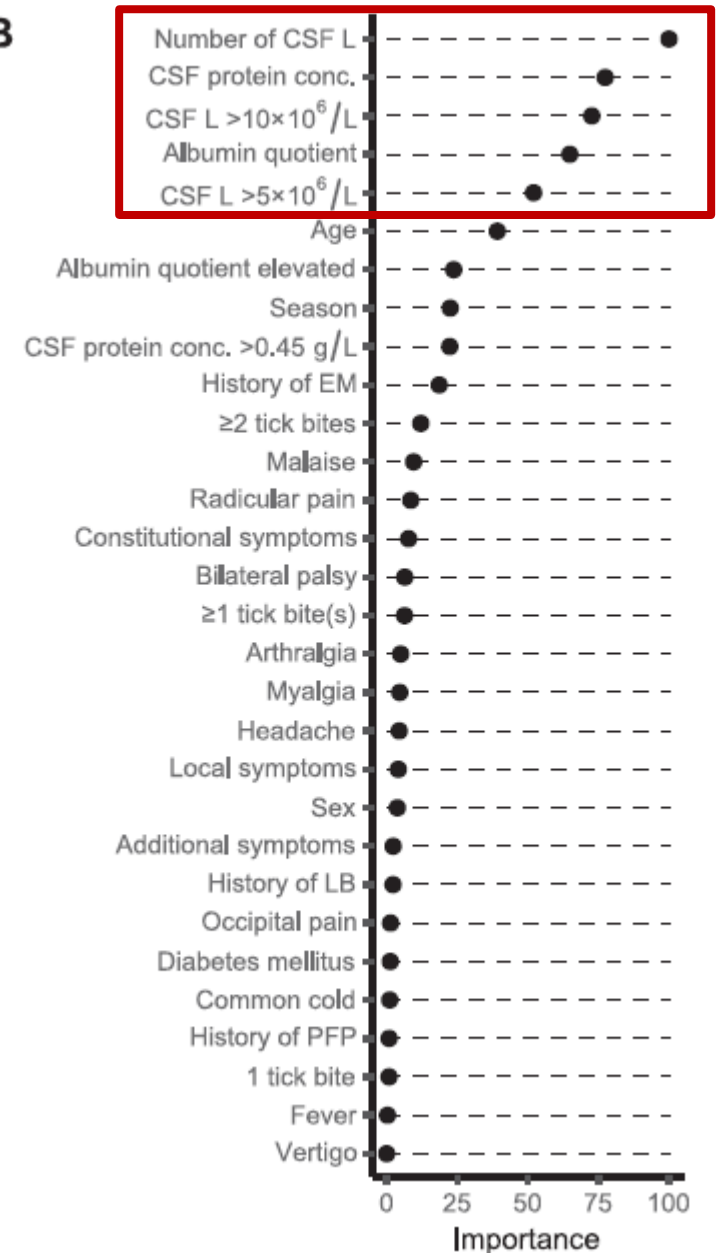


Facteurs associés à une NBL confirmée/PFP à frigore

- L'âge (54 vs 33 ans)
- Piqure de tique <3 mois (44% vs 17%)
- Antécédent de BL (19% vs 4,8%)
- Symptômes généraux (69% vs 32%)
- Douleur radiculaire (20% vs 0%)
- PFP bilatéral (8% vs 0,4%)
- En été (48% vs 26%)

Critères cliniques < Critères PL (protéinorachie, pleiocytose lymphocytaire)

B





Lyme arthritis in Western Europe: a multicentre retrospective study

- Etude rétrospective multicentrique (Rennes, Vannes, Nantes, St Briec)
- Recherche par codage: « maladie de Lyme » ET « arthrite »
- 1999-2019

- Définition :
 - Arthrite sur articulation native
 - Sérologie positive ELISA/WB
 - +/- PCR dans le liquide synoviale

- **52 patients inclus :**
 - 56% d'homme
 - Age moyen 43 +/- 19 ans
 - 10% un EM dans les 13 mois en moyenne
 - **Délai diagnostique de 5 mois en médiane**
 - Fièvre 28%
 - **CRP moyenne 50,6 mg/L**

Mono-arthrite (83%)

Genou (98%)

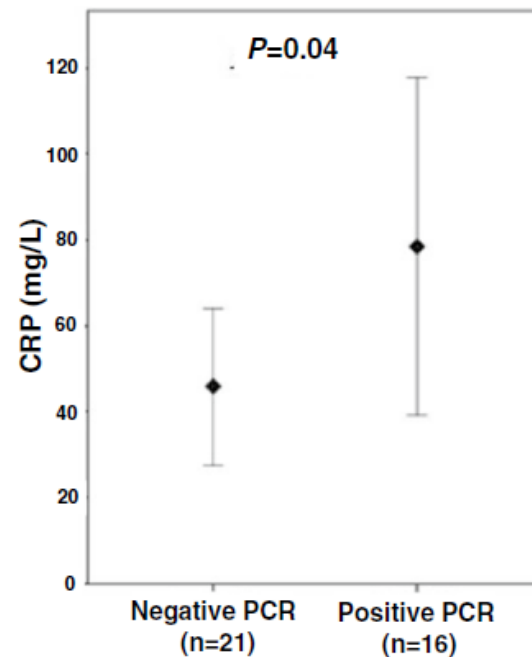




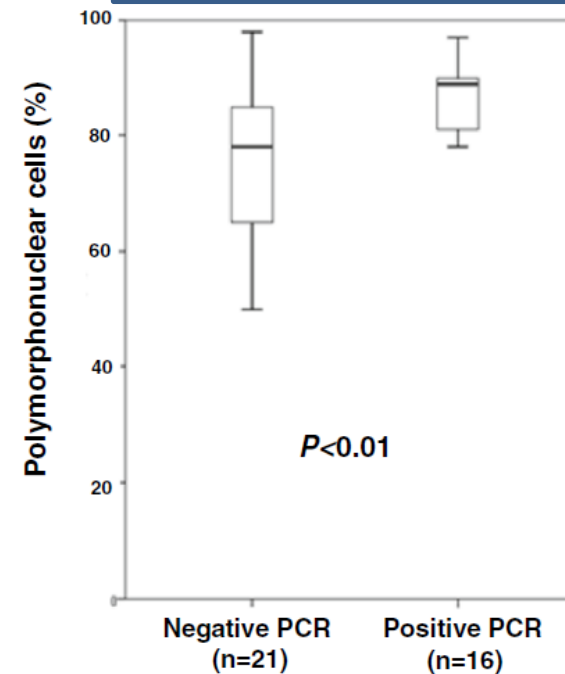
Lyme arthritis in Western Europe: a multicentre retrospective study

- PCR dans 41 cas :
 - **Positive 16/41 (39%)**
 - *Borrelia*: *Bb ss.* (5), *B. garinii* (5), *B. afzelii* (3)

CRP



Pourcentage de PNN

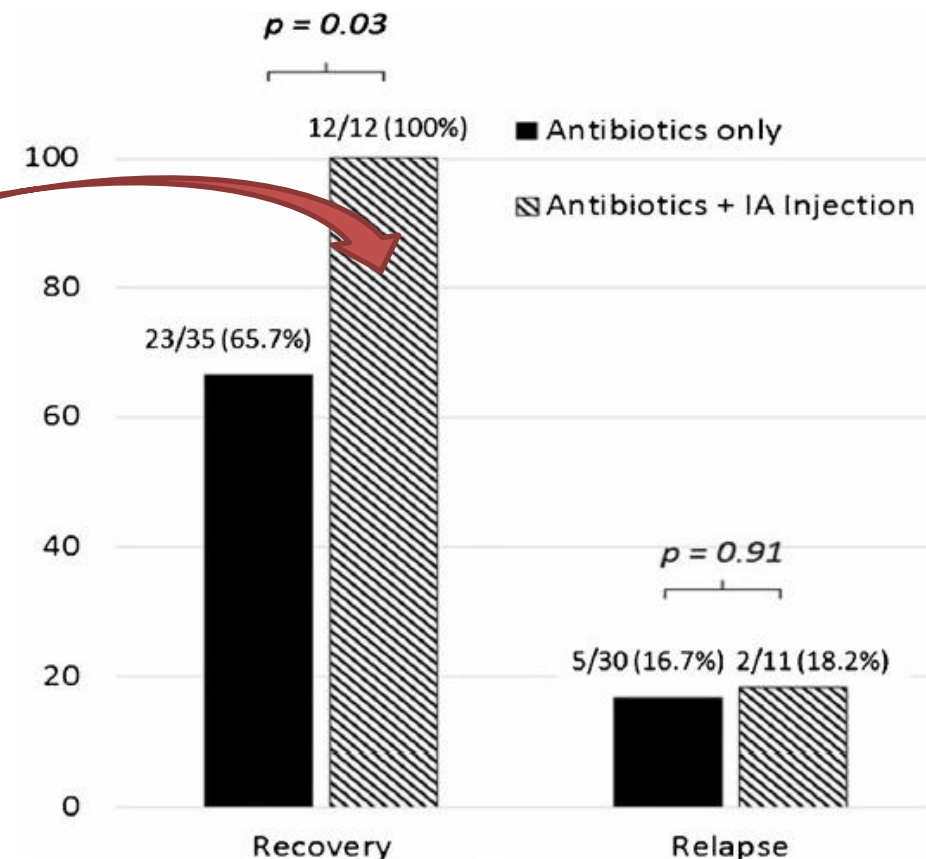




Lyme arthritis in Western Europe: a multicentre retrospective study

- **Traitement ATB pour tous les patients:**
 - Doxycycline (85%)
 - Ceftriaxone (11%)
 - Amoxicilline (4%)
 - Durée 28 jours
- **Infiltration de corticoïde** chez 12 patients (23%)

- **Evolution**
- Echec (n=12) et Rechute (n=6)= 2^e ligne de traitement
 - 5 patients avec ATB seule (guérison 5/5)
 - 9 patients infiltration CTC seule (guérison 7/9)
 - 4 patients CTC + ATB (guérison 2/4)
- **Arthrite chronique 4/41 (10%): amélioration sous MTX**



Acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and microbiological characteristics of a cohort of 693 Slovenian patients 2021

■ K. Ogrinc¹ , V. Maraspin¹, L. Lusa^{2,3}, T. Cerar Kišek⁴, E. Ružić-Sabljić⁴ & F. Strle¹ 

From the ¹Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana; ²Department of Mathematics, University of Primorska, Koper; ³Institute for Biostatistics and Medical Informatics; and ⁴Institute of Microbiology and Immunology, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

693 patients inclus

Femme (2/3)

Age médian 64 ans



Etude rétrospective monocentrique en Slovénie 1991-2018

Critères diagnostics:

- Clinique
- Sérologie positive
- +/-Anomalie histologique

Localisation extrémités (99%)

Membres inférieurs (70%)

Bilatéral (42%)

Même territoire que l'EM: 30%

Délai médian entre EM et ACA: 19 mois

Délai au diagnostic : 12 mois

Acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and microbiological characteristics of a cohort of 693 Slovenian patients 2021

■ K. Ogrinc¹ , V. Maraspin¹, L. Lusa^{2,3}, T. Cerar Kišek⁴, E. Ružič-Sabljic⁴ & F. Strle¹ 

From the ¹Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana; ²Department of Mathematics Koper; ³Institute for Biostatistics and Medical Informatics; and ⁴Institute of Microbiology and Immunology, Medical University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Clinique

Coloration rouge-violacée
de la peau (95%)

Douleur neuropathique (20%)



Œdème (28%)

Atrophie cutanée (46%)

Peau ridée (20%)

3. DIAGNOSTIC

FDA clears new indications for existing Lyme disease tests that may help streamline diagnoses

2019

STT (standard)= **ELISA** si positif/équivoque **WB**
 MTT (Nouveau)= **ELISA** si positif/équivoque **ELISA**

Mais validation qu'aux USA *Bb ss.*

Geographic Location:	n
Massachusetts	900
Wisconsin	990
Minnesota	1042
Total	2932

	Stage I (n=60)		Stage II (n=56)		Stage III (n=50)		Healthy Controls (n=100)		Disease Controls (n=90)	
	STTT-IgG/IgM	MTTT-IgG/IgM	STTT-IgG/IgM	MTTT-IgG/IgM	STTT-IgG/IgM	MTTT-IgG/IgM	STTT-IgG/IgM	MTTT-IgG/IgM	STTT-IgG/IgM	MTTT-IgG/IgM
Positive	38	47	34	37	50	50	0	0	0	2
Negative	22	13	22	19	0	0	100	100	90	88
Sensitivity	63.3%	78.3%	60.7%	66.1%	100%	100%	N/A	N/A	N/A	N/A
Specificity	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	100%	100%	100%	97.8%



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology®

Hahm et al. 2020

A Fully Automated Multiplex Assay for Diagnosis of Lyme Disease with High Specificity and Improved Early Sensitivity

OspC type B, p58, peptide synthétique de fusion FVIsE

En Europe

Patients sains

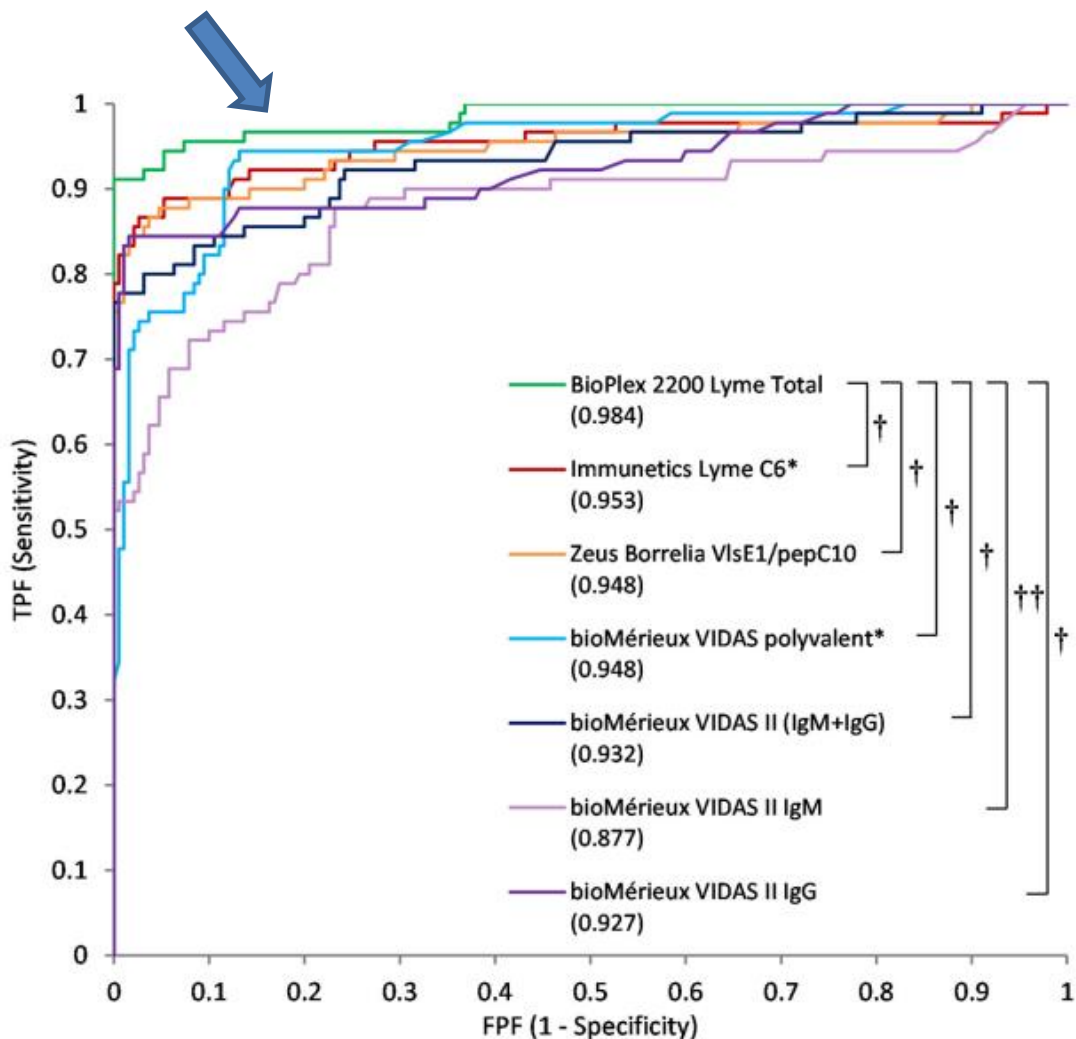
TABLE 7 Seroreactivity in a non-U.S. endemic population^a

Test kit	No. of samples			% reactive	95% CI	P
	Pos	Equ	Neg			
BioPlex 2200 Lyme Total	9	1	90	10.0	5.5–17.4	Ref
Immunetics Lyme C6	7	0	93	7.0	3.4–13.8	0.581
Zeus <i>Borrelia</i> VlsE1/pepC10	2	5	93	7.0	3.4–13.8	0.629
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> (IgM+IgG)	29	8	63	37.0	28.2–46.8	<0.001
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> IgM II	26	2	72	28.0	20.1–37.5	0.003
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> IgG	3	6	91	9.0	4.8–16.2	1.000

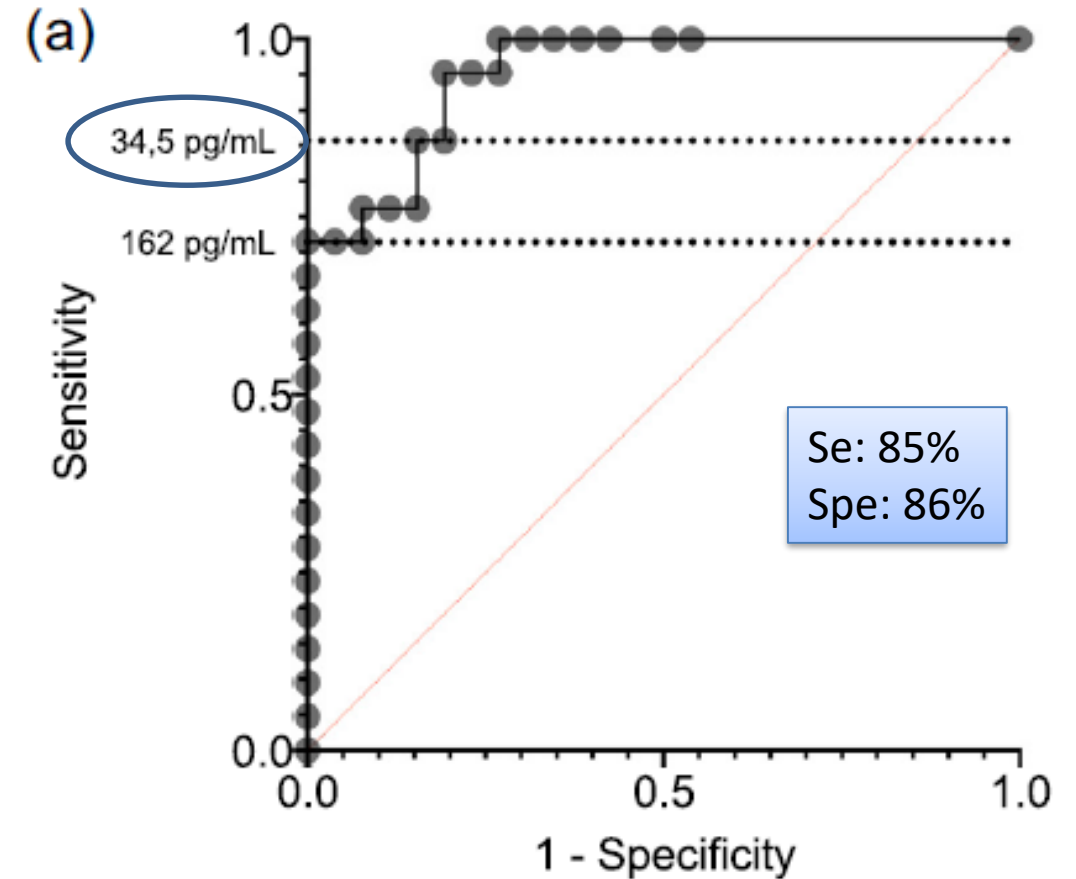
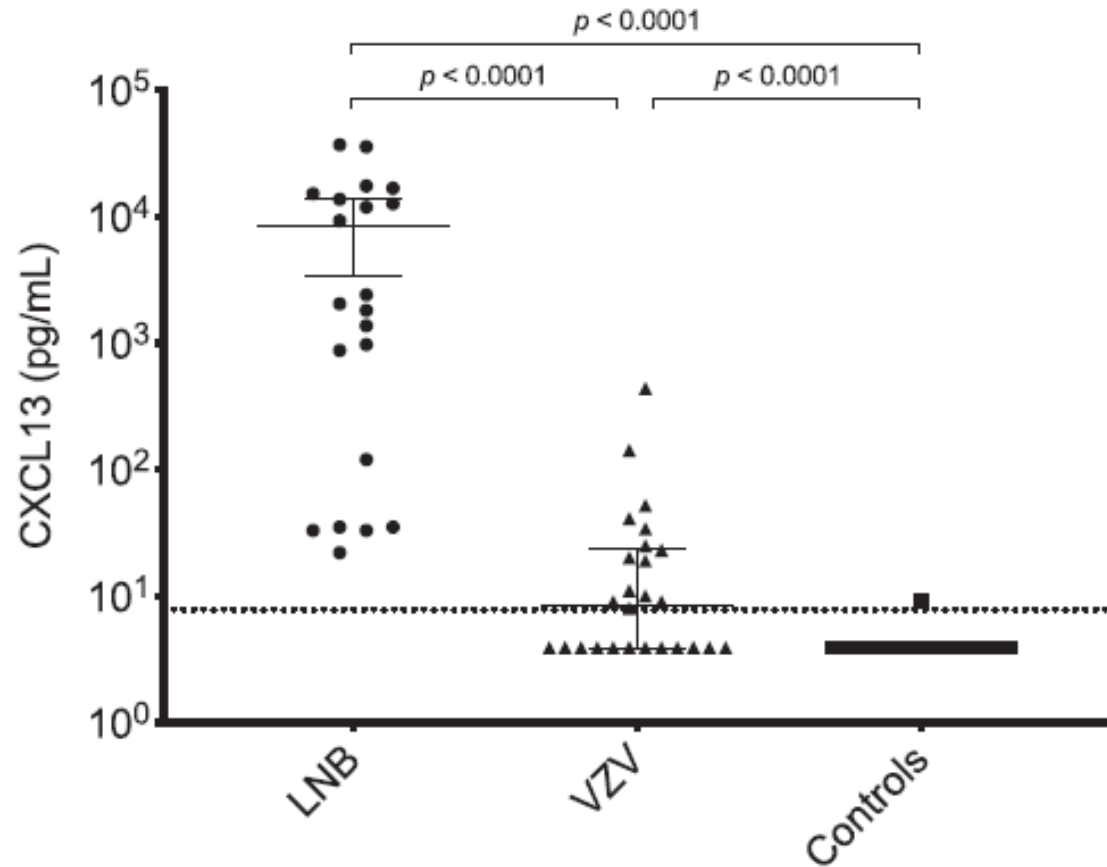
Patients avec EM

Test kit	No. of samples			PPA	95% CI	P
	Pos	Equ	Neg			
BioPlex 2200 Lyme Total	76	2	25	75.7	66.6–83.0	Ref
Immunetics Lyme C6	66	3	34	67.0	57.4–75.3	0.049
Zeus <i>Borrelia</i> VlsE1/pepC10	57	6	40	61.2	51.5–70.0	<0.001
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> (IgM+IgG)	65	5	33	68.0	58.4–76.2	0.077
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> IgM II	49	3	51	50.5	41.0–60.0	<0.001
DiaSorin LIAISON <i>Borrelia</i> IgG	45	7	51	50.5	41.0–60.0	<0.001

Augmentation de la sensibilité pour les phases précoces
Pas de différenciation IgM/IgG



Lindström et al. 2020



Problème de seuil ?

4. TRAITEMENT



Forty Years of Evidence on the Efficacy and Safety of Oral and Injectable Antibiotics for Treating Lyme Disease of Adults and Children: A Network Meta-Analysis

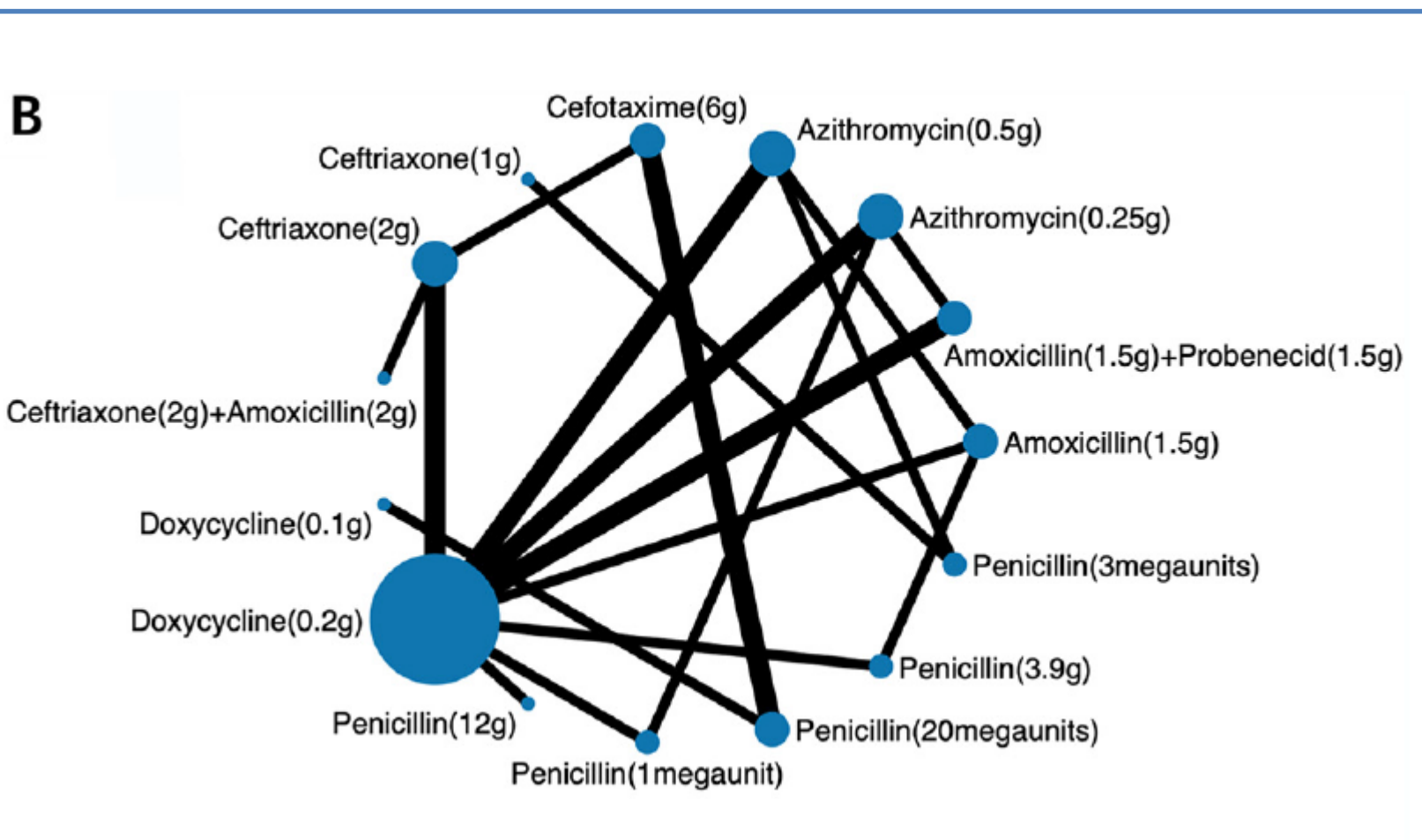
Méta-analyse en réseau (1983-2018)
31 essais cliniques (toutes formes de BL)

Efficacité:

- Durée avant disparition des signes cliniques
- Durée avant disparition de l'EM

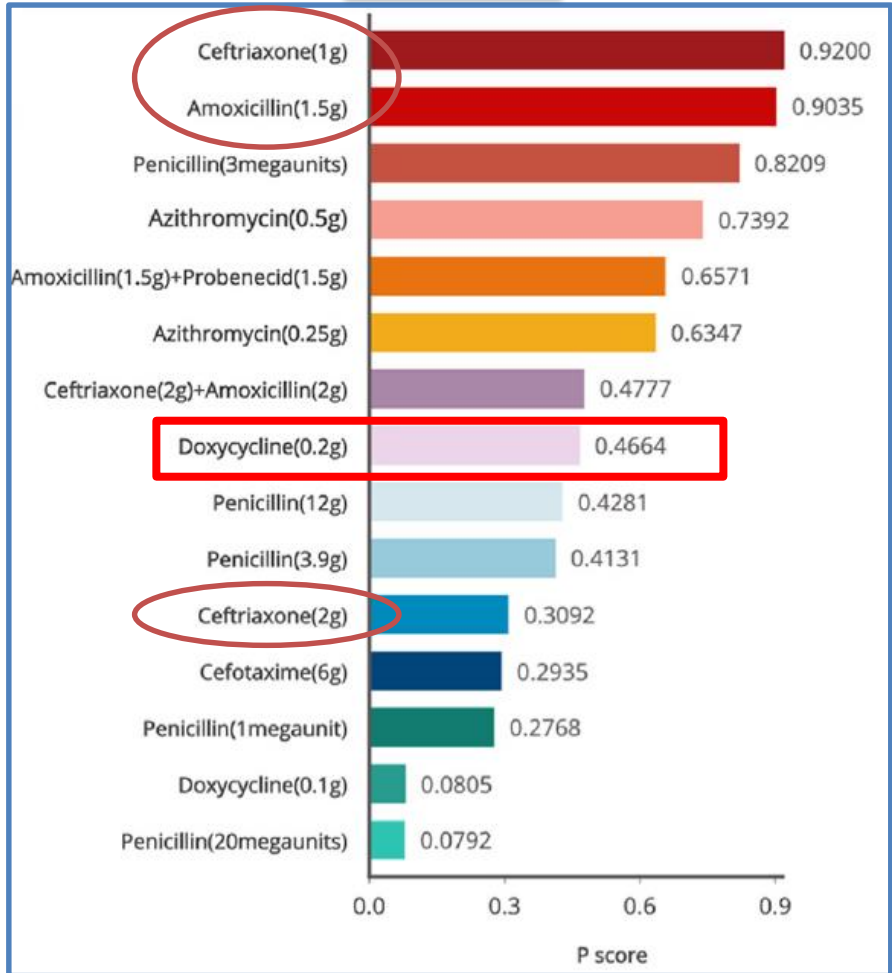
Tolérance du traitement

Prise en compte de la **posologie** mais pas de la durée!



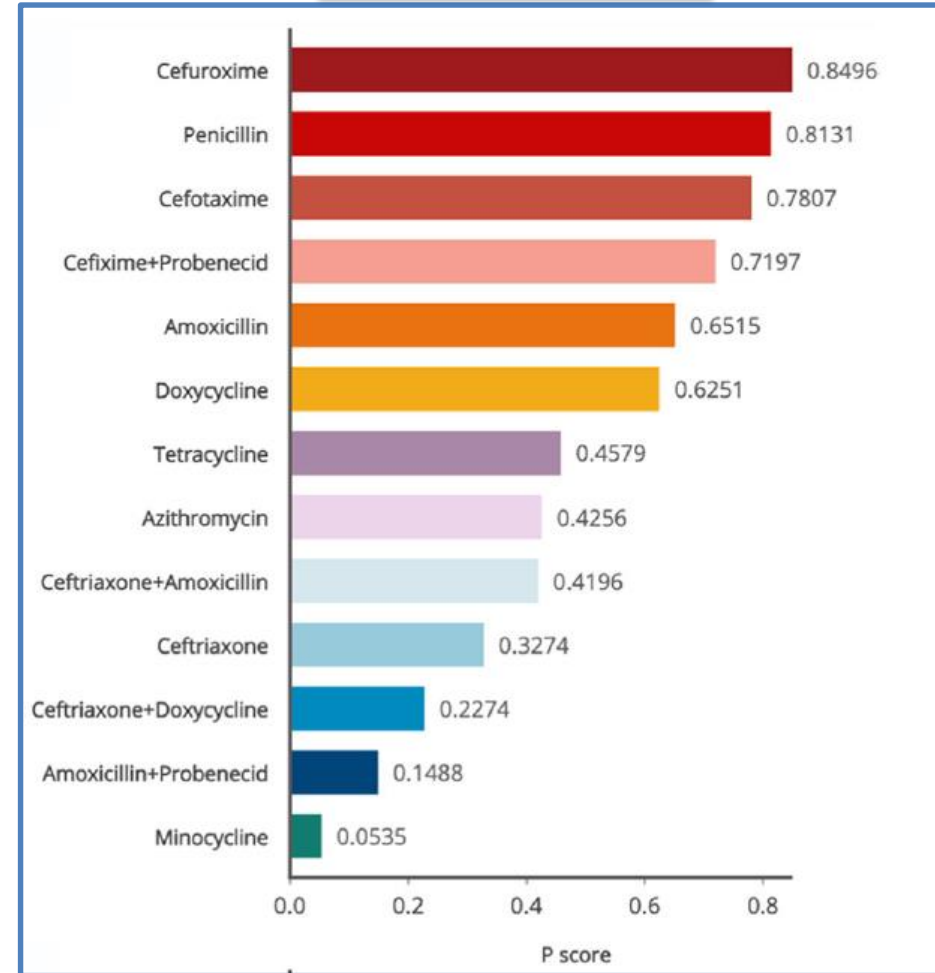
Forty Years of Evidence on the Efficacy and Safety of Oral and Injectable Antibiotics for Treating Lyme Disease of Adults and Children: A Network Meta-Analysis

Efficacité



Conclusion:
Plutôt en faveur d'un manque de données plutôt que d'un manque d'efficacité de la doxycycline

Effets secondaires



Original article

Eliassen et al. 2018

Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up

Etude multicentrique randomisée en simple aveugle

Inclusion:

Age > 18 ans + EM (sauf femme enceinte)

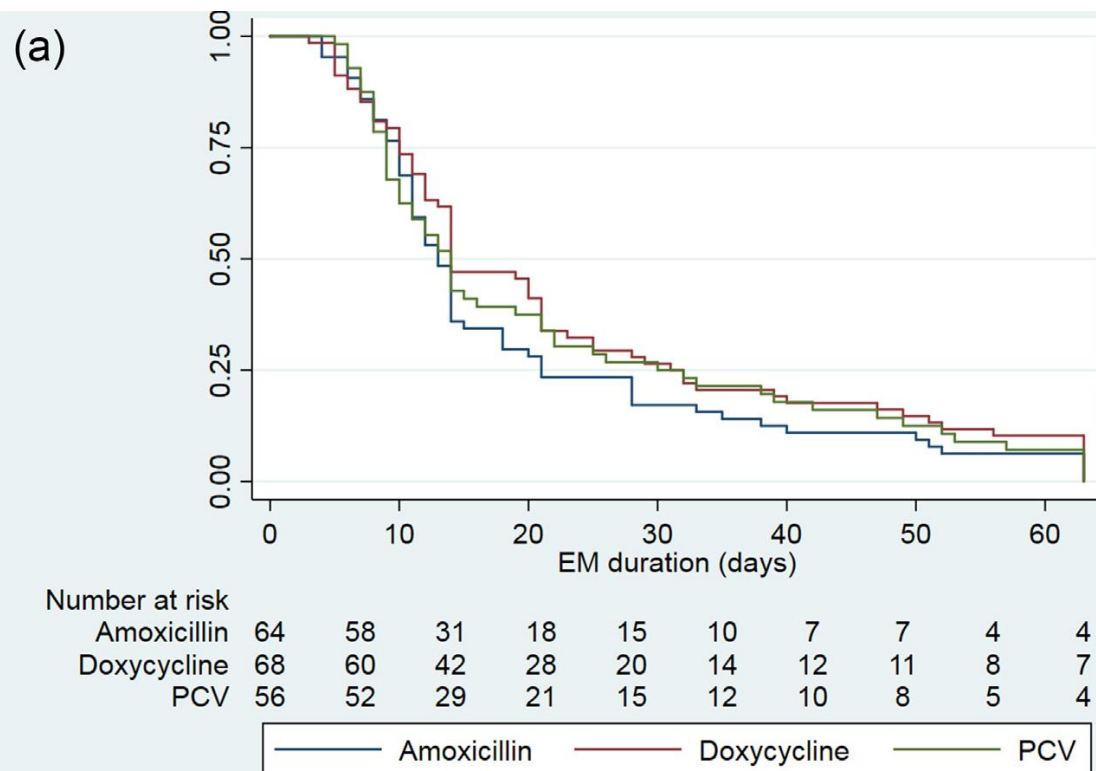
Intervention:

Peni V 650mg: 2cp x3/j 14 jours

Amox 500mg x3/j 14 jours

Doxycycline 100 mg x2/j 14 jours

Critère de jugement: Durée de l'EM en jour



Durée de l'EM de **14 jours** en médiane [4-179]
75% de la cohorte = 28 jours
Pas de différence selon les traitements

A noter: EM de 179 jours= PCR cutanée négative et diagnostic d'eczéma

Original article

Eliassen et al. 2018

Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up

Critère de jugement secondaire:
Effets secondaires

Side effects	PCV		Amoxicillin		Doxycycline		p
	n	%	n	%	n	%	
Diarrhoea	10/55	18.2	13/63	20.6	5/67	7.5	0.082
Nausea	10/55	18.2	6/64	9.4	16/67	23.9	0.092
Skin rash	0/55	0.0	2/64	3.1	0/67	0.0	0.203
Other	4/55	7.3	12/64	18.8	8/67	11.9	0.182
Any side effect	24/55	43.6	33/64	51.6	29/67	43.3	0.759
Response rate		98.2		99.6		98.5	

Critère de jugement secondaire:
Symptômes associés de J1 à J14

Original article

Eliassen et al. 2018

Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up

>20%

Concomitant symptoms	PCV		Amoxicillin		Doxycycline		p
	%	n	%	n	%	n	
Tiredness	32.7	18/55	29.7	19/64	31.3	21/67	0.960
Headache	29.1	16/55	29.7	19/64	32.8	22/67	0.885
Joint pain	9.1	5/55	17.2	11/64	23.9	16/67	0.098
Neck stiffness	12.7	7/55	9.4	6/64	22.4	15/67	0.100
Fever	3.7	2/54	4.7	3/64	4.5	3/67	1.00
Palpitations ^b	5.5	3/55	0.0	0/64	9.0	6/67	0.038
Myalgia	10.9	6/55	18.8	12/64	17.9	12/67	0.473
Sore throat	14.5	8/55	6.3	4/64	10.4	7/67	0.334
Tender skin	3.6	2/55	6.3	4/63	9.0	6/67	0.527
Dizziness	10.9	6/55	10.9	7/64	10.4	7/67	1.00
Nausea	23.6	13/55	12.5	8/64	23.9	16/67	0.187
Chest pain	3.7	2/54	4.7	3/64	4.5	3/67	1.00
Diarrhoea	14.5	8/55	21.9	14/64	10.4	7/67	0.198
Chills ^c	1.9	1/54	3.1	2/64	11.9	8/67	0.037
Hot flushes	0.0	0/55	3.1	2/64	4.5	3/67	0.379
Coughing	9.1	5/55	9.4	6/64	7.5	5/67	0.948
Multiple EMs	0.0	0/55	0.0	0/64	0.0	0/67	—
Mean number of symptoms		1.9		1.9		2.3	0.441
Response rate	97.9		99.9		98.5		

Kortela et al. 2021

Oral Doxycycline Compared to Intravenous Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis: A Multicenter, Equivalence, Randomized, Open-label Trial

Etude randomisée multicentrique en ouvert

NBL certaine (leuco >5/mm³ et synthèse intra-thécale ou PCR+)

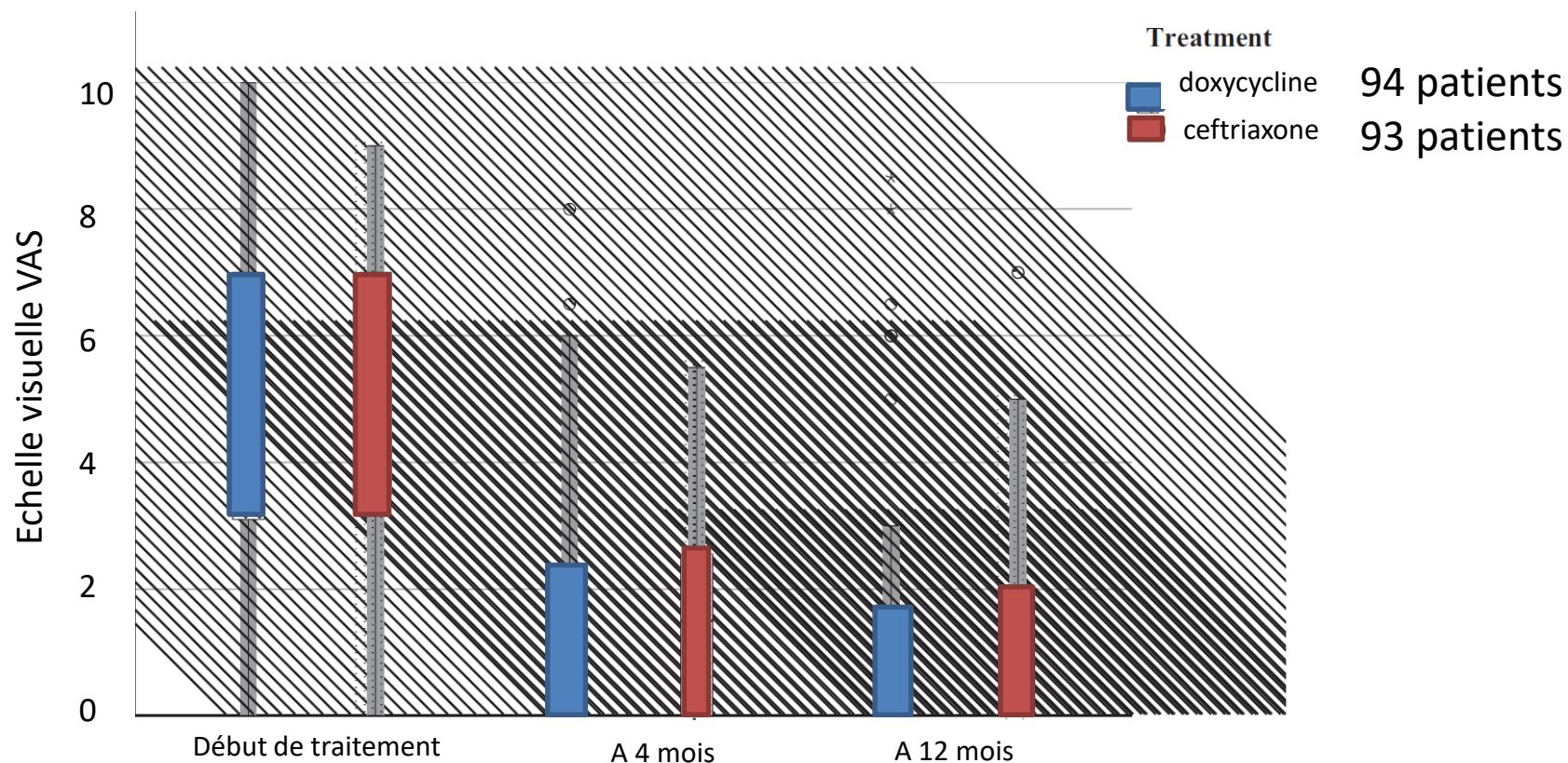
NBL possible (sérologie positive ou EM<3 mois)

Intervention:

Doxycycline 100 x2 pendant **4 semaines**

Ceftriaxone 2g/j pendant **3 semaines**

Critère de jugement: Amélioration subjective par score VAS (échelle visuelle 0-10) à 12 mois



Kortela et al. 2021

Oral Doxycycline Compared to Intravenous Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis: A Multicenter, Equivalence, Randomized, Open-label Trial

Critère de jugement secondaire:

Amélioration des paramètre du LCR à 3 semaines

Laboratory Specimen	Doxycycline (n = 29)	Ceftriaxone (n = 29)	PValue
CSF leukocytes/ μ L, median (IQR)			
At initiation	108 (78–259)	130 (74–238)	
After 3 wk	29 (19–55)	37 (21–58)	.287
CSF protein level, g/L, median (IQR)			
At initiation	1.15 (0.89–1.53)	1.16 (0.78–1.70)	
After 3 wk (nDOX = 28, nCRO = 28)	0.56 (0.45–0.78)	0.59 (0.49–0.75)	.954
CSF lactate level, mmol/L, median (IQR)			
At initiation (nDOX = 25, nCRO = 22)	2.2 (2.0–3.1)	2.3 (1.8–2.5)	
After 3 wk (nDOX = 25, nCRO = 27)	1.8 (1.5–2.2)	1.8 (1.6–2.0)	.876
CSF CXCL13 concentration, pg/mL, median (IQR)			
At initiation (nDOX = 28, nCRO = 27)	4028 (991–11 694)	3950 (1280–16 600)	
After 3 wk	132 (42–189)	120 (47–303)	.744

Kortela et al. 2021

Oral Doxycycline Compared to Intravenous Ceftriaxone in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis: A Multicenter, Equivalence, Randomized, Open-label Trial



Doxycycline

5 patients (4,8%): rash cutané, nausé, photosensibilité
Dont 2 arrêt de traitement

Effets secondaires



Ceftriaxone

9 patients (8,5%): rash cutané, cytolyse, diarrhée, colite à Clostridium, thrombophlébite superficielle
Dont 5 arrêt de traitement

Adjunctive Corticosteroids for Lyme Neuroborreliosis Peripheral Facial Palsy—A Prospective Study With Historical Controls

Avellan et al. 2021

Etude prospective en ouverte avec comparaison cohorte
historique

Cohorte actuelle

- 2011-2018
- Dans 2 centres, en Suède

Critères d'inclusion:

- NBL confirmée: pléiocytose + (SIT ou CXCL13 positif)
- PFP ≤ 7 jours

Intervention:

Doxycycline 100 mgx2/j pendant 10 jours
ET Prednisolone 60 mg pendant 5 jours puis diminution sur 5 jours

Cohorte historique:

- 1988-2002
- Etude prospective sur NBL

Critères d'inclusion:

- PFP + Pleiocytose
- ET AC IgG ou IgM dans le LCR

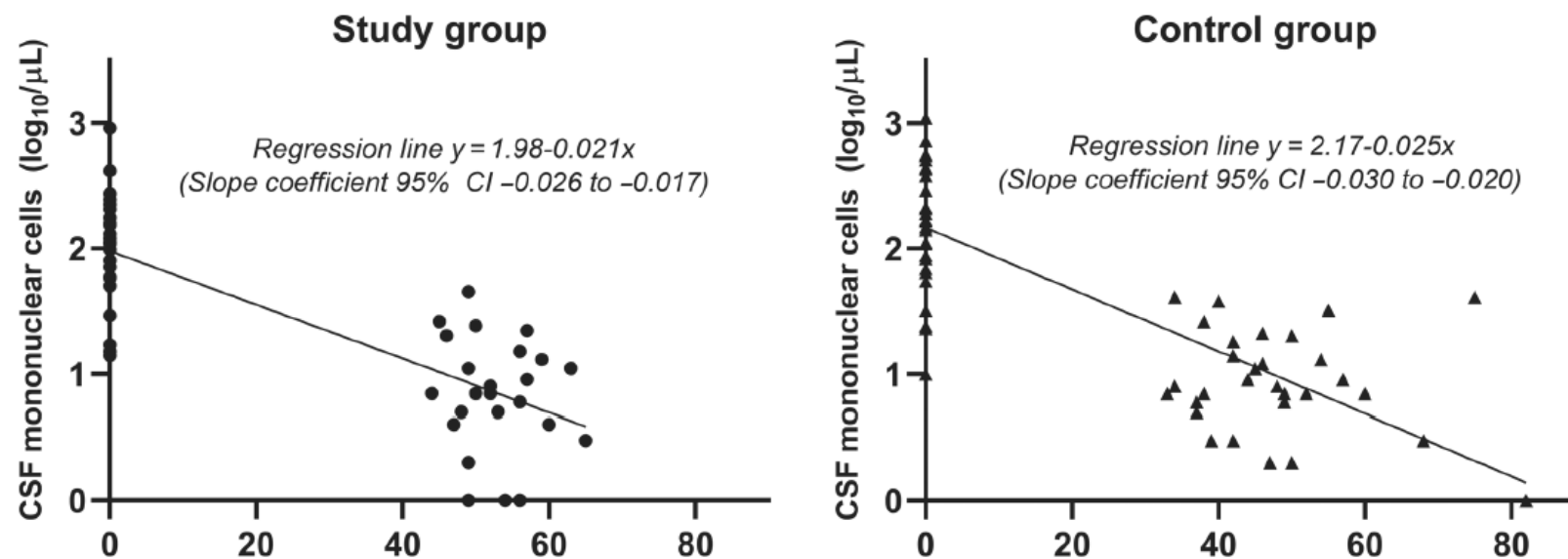
Intervention:

Doxycycline 100 mgx2/j pendant 10 jours

Critère de jugement:

- Récupération **clinique** totale à la fin du suivi (max 12 mois)
- ET amélioration de la **cytologie** à la PL à 6 sem

Characteristic	Study (n = 27)	Control (n = 30)	PValue
Age (median), years	52	49	.47
Sex (female/male)	11/16	11/19	.75
Days between first and second LP	52 (44–65)	46 (38–82)	.004
Associated neurological symptoms	16 ^a (59%)	... ^b	
Duration of all neurological symptoms, days	12 (1–45)	21 (8–90)	.0003
Sequelae (facial palsy) at the end of follow-up	2 (7.4%)	6 (20%)	.17
History of tick bite	14 (52%)	12 (40%)	.37
Erythema migrans within 3 months	3 (11%)	10 (33%)	.046



Pas d'amélioration ni aggravation de l'évolution des NBL sous corticoïde

6. CO-INFECTIONS

Systematic Review

Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review

- Inclusion de tous les articles portant sur l’homme avec données cliniques et co-infection *Borrelia*/Autre MVT
- Confirmation du diagnostic selon critères internationaux, validé secondairement par les auteurs

	Human Granulocytic Anaplasmosis	Rickettsiosis	Human Babesiosis
Source	Adapted from Dahlgren et al., 2015	Adapted from Portillo et al., 2017	Adapted from Krause et al., 2021
Confirmed case	- Clinical criteria: fever and at least one of the following symptoms: headache, myalgia, malaise, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, or elevated hepatic transaminases. - And ≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis: i) $\times 4$ or greater increase in IgG titer by IFA between paired serum samples (acute serum taken during first week of illness and convalescent sample taken 2–4 weeks later) ii) Detection of DNA by PCR in blood iii) Demonstration of antigen in a biopsy or autopsy by immunohistochemical (IHC) methods iv) Isolation by culture from a clinical specimen.	- Clinical criteria: fever, rash, and eschar with different combinations - And ≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis: i) positive PCR and/or culture in blood or skin biopsy ii) positive immunohistochemical assays in tissues iii) Sero-conversion or $\times 4$ increase of specific antibodies in paired serum samples	- Epidemiological risk factors - Clinical criteria: typical symptoms (fever, fatigue, chills, sweats, headache, and anorexia) and characteristic routine laboratory test abnormalities (anemia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes, and/or evidence of intravascular hemolysis (LDH $\nearrow$, Bilirubin $\nearrow$, haptoglobin $\searrow$)) - And ≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis: i) positive PCR in blood ii) intraerythrocytic <i>Babesia</i> parasites on blood smear iii) Sero-conversion or $\times 4$ increase of specific antibodies in paired serum samples
Laboratory-confirmed case without or with unknown clinical criteria	≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis without or with unknown clinical criteria	≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis without or with unknown clinical criteria	≥ 1 Laboratory Criterion for Diagnosis without or with unknown clinical criteria
Probable case	- Clinical criteria - And 1 supportive result: i) Elevated IgG or IgM titers ii) Presence of morulae in the cytoplasm of neutrophils or eosinophils.	- Clinical criteria - And 1 supportive result: i) Elevated IgG and IgM titers	- Epidemiological risk factors - Clinical criteria - And 1 supportive serology result: i) Elevated titer of specific serum IgG $>1/1024$ ii) Elevated titer of specific serum IgM
Possible case		- Clinical criteria - And 1 supportive result: i) Elevated IgG or IgM titers	- Epidemiological risk factors - Clinical criteria - And 1 supportive serology result: i) Elevated titer of specific serum IgG $<1/1024$
Undefinable	Positive PCR from other biological samples	Positive PCR from other biological samples	Positive PCR from other biological samples

- 
- Epidémiologique
 - Clinique: fièvre, frisson, athénie, céphalée
 - Biologique: anémie, thrombopénie, cytolyse, CIVD
 - Au moins 1 critère parmi:
 - PCR dans le sang
 - *Babesia* sur frottis sanguin
 - Sero-conversion ou $\times 4$ IgG



Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review

- 68 articles inclus

Type of Cohort	Geographical Area	No of Patients Explored	Frequency of Co-Infection
Tick bitten people	Europe	495	1.0%
Patients with LB suspicion	Europe	214	0.9%
Patient with LB	Europe	24	4.2%
Patients with EM	Europe & US	1309	5.9%
Neuroborreliosis suspicions	Europe	1333	2.7%
Lyme arthritis suspicions	Europe	146	0.7%
TBE patients	Europe	805	41.6%
Patients with post-tick bite fever	Europe & US & China	416	4.3%
Patients with Babesiosis	US	41	22.0%
Patients with BMD	US	51	11.7%
Patients with HGA or HGA suspicion	US & Europe	496	9.7%

Fréquence des co-infections en Europe:
0,7 à 5,9%

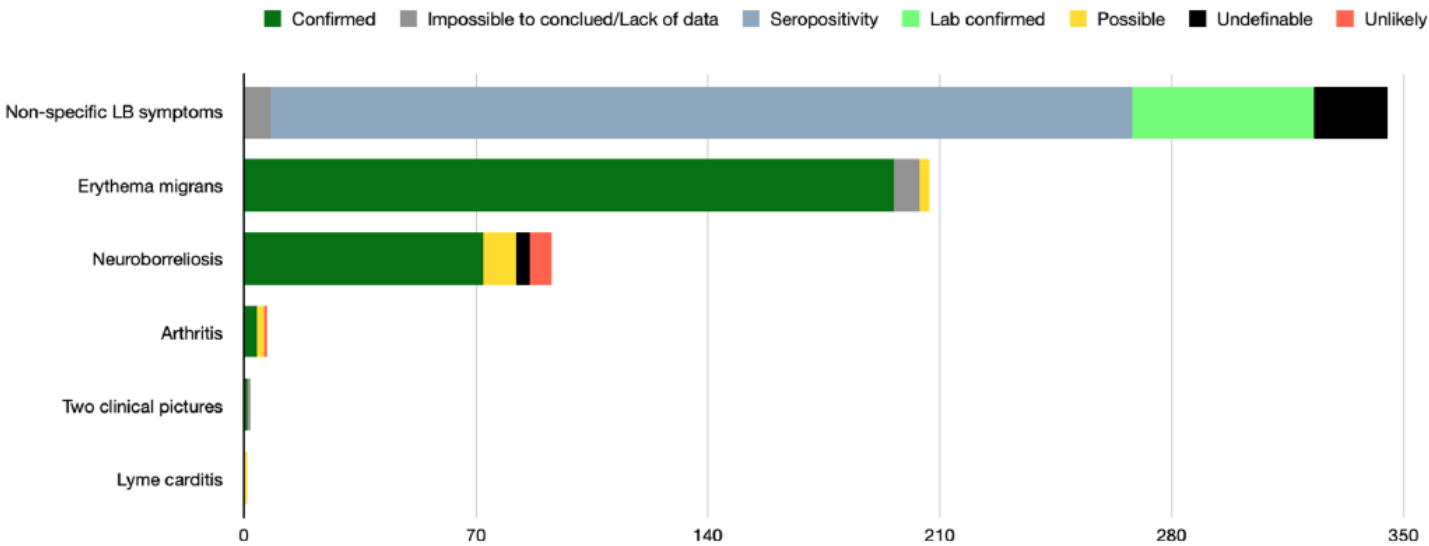
ATTENTION: Co-infection en cas de TBE



Systematic Review

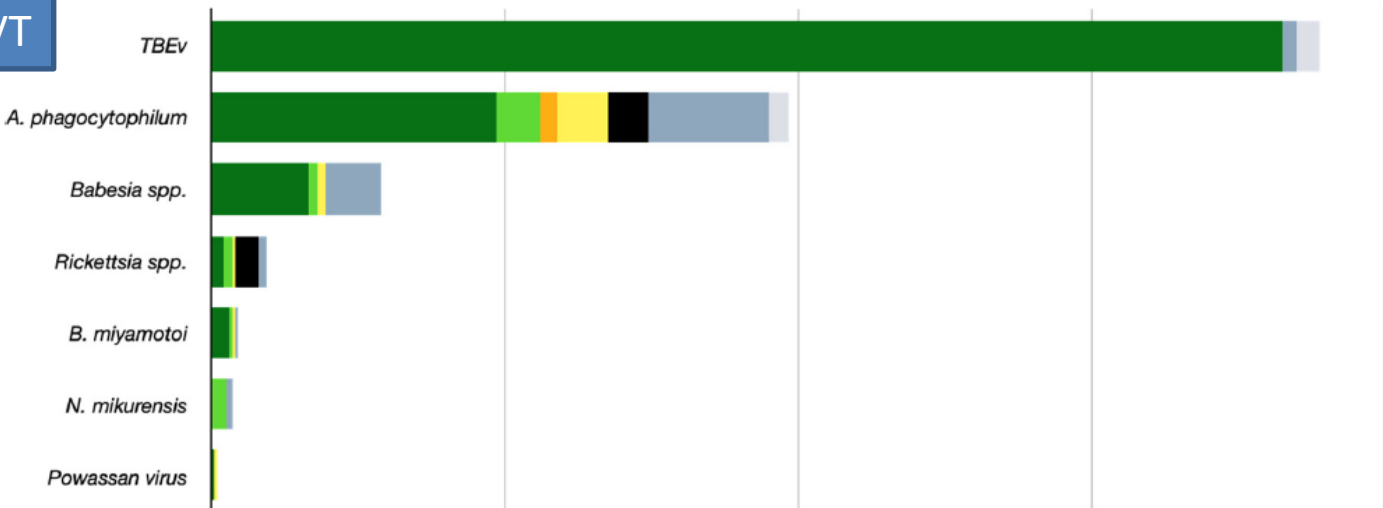
Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review

Lyme



Moitié des patients avec BL (48%):
Symptômes non spécifiques avec
sérologie positive

Autre MVT



Co-infections principales
TBE (41%) : associée au diagnostic de **NBL**
Anaplasmose: associée au diagnostic **d'EM**



Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review

Evolution sous traitement

49/68 études = 109 patients

- **91 patients (83,5%)** : amélioration après traitement
- **13 patients avec séquelles**: TBE (7), babésiose (3), Powasan (2), HGA (1)
- **5 décès**: babésiose (n=3), HGA (n=1), TBE (n=1)

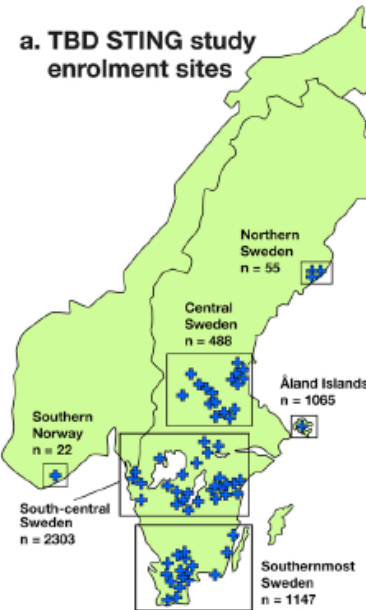
Original article

Emerging tick-borne pathogens in the Nordic countries: A clinical and laboratory follow-up study of high-risk tick-bitten individuals

Ocias et al. 2020

- Patients ayant été piqué par une tique en Suède
- Symptômes post piqure de tique
- PCR anaplasmosse, Rickettsia, Babesia, N. mikurensis
- Sérologie J0 et M3

- **Au total 92 patients sur 5080 inclus initialement**
- **Symptômes présentés**
 - Fièvre (74%)
 - Myalgie/arthralgie (81%)
 - Céphalée (78%)
 - Fatigue (82%)





Co-infection, n=5/8
3 patients avec EM isolé
3 patients pas de traitement avec bonne évolution

Original article

Emerging tick-borne pathogens in the Nordic countries: A clinical and laboratory follow-up study of high-risk tick-bitten individuals

Ocias et al. 2020

	Co-morbidity*	Organism(s)	Serology 1 (inclusion)	Serology 2 (three months)	EM	Symptoms at time of healthcare visit (medical records)	Symptoms during study period (questionnaire)	Antimicrobial treatment	Follow-up
Case 1 71, M	None	SFG <i>Rickettsia</i> spp. <i>Bbsl</i>	< 1:64 0	1:128 4	–	Isolated fever (38.5 °C) lasting for two days prior to visit. ↑ CRP 60**.	Fever, myalgia/arthritis and fatigue	None	No fever at follow-up visit two days later. CRP 26 at two-week follow-up.
Case 2 71, F	–	SFG <i>Rickettsia</i> spp. <i>B. henselae</i> <i>Bbsl</i>	< 1:128 < 1:64 0	1:512 1:128 6	–	Multiple visits during study period. Mainly neuralgia/hyperesthesia.	Fever and fatigue	IV ceftriaxone on multiple occasions	Many follow-up visits. Persistent symptoms. No clear diagnosis.
Case 3 61, F	Asthma, hypertension	SFG <i>Rickettsia</i> spp.	< 1:128	1:256	–	Pain in upper right abdominal quadrant. Gall stones suspected by attending physician.	Fever, headache and fatigue	None	–
Case 4 64, F	–	<i>B. henselae</i> SFG <i>Rickettsia</i> spp.	< 1:64 < 1:128	1:512 1:256	+	Isolated EM	None	Amoxicillin 500 mg × 3 for 14 days	–
Case 5 66, F	Diabetes	SFG <i>Rickettsia</i> spp. <i>B. henselae</i>	1:128 < 1:64	1:1024 1:256	–	Joint pain in foot for months. Diagnosed with gout and osteoarthritis.	Myalgia/arthritis and fatigue	None	–
Case 6 57, F	None	<i>A. phagocytophilum</i> <i>Bbsl</i> <i>N. mikurensis</i>	< 1:64 0 NA	1:128 2 NA	+	Isolated EM (Grankvist et al., 2015)	None	Phenoxymethylpenicillin 1 g × 3 for 10 days	–
Case 7 68, F	None	<i>N. mikurensis</i>	NA	NA	+	Isolated EM (Grankvist et al., 2015)	None	Phenoxymethylpenicillin 1 g × 3 for 10 days	Rash disappears following treatment.
Case 8 67, M	Arrhythmia, hypertension	TBE virus	NEG	POS	–	TBE (Henningsson et al., 2016)	Fever, headache, myalgia/arthritis and fatigue	Doxycycline 200 mg × 1 for 10 days	Full recovery at follow-up six weeks post-discharge

7. SYMPTÔMES PERSISTANTS



Article

Multidisciplinary Management of Suspected Lyme Borreliosis: Clinical Features of 569 Patients, and Factors Associated with Recovery at 3 and 12 Months, a Prospective Cohort Study

Etude prospective monocentrique (CR MVT Villeneuve-St Georges)
1/12/2017 – 01/12/2020

Inclusion:

Tous les patients adressés au CR MVT (sérologie BL + ou -)
Envoie du dossier médical + lettre d'un médecin **avant la consultation**

Consultation:

Consultation spécialisée d'une heure
Orientation vers hospitalisation/HDJ/ambulatoire
Discussion des cas complexes en RCP
Bilan biologique et imagerie selon orientation clinique
Traitement si suspicion ou confirmation de BL
Prise en charge spécifique proposé à tous les patients peu importe le diagnostic
Suivi 3-6-12 mois

Diagnostic:

BL confirmée: exposition/signes clinique typiques/sérologie BL positive
BL possible: exposition et/ou antécédent d'EM, signes cliniques évocateurs, amélioration clinique après 21 jours de traitement
PTLDS: asthénie/polyalgie/tb cognitif OU séquelles plus de 6mois après un traitement recommandé de BL



Article

Multidisciplinary Management of Suspected Lyme Borreliosis: Clinical Features of 569 Patients, and Factors Associated with Recovery at 3 and 12 Months, a Prospective Cohort Study**569 patients****Ambulatoire**
49%**HDJ**
33%**Hospitalisation**
18%**Réunion multidisciplinaire= 221 patients (39%)****Diagnostics retenus**

- BL (20%) confirmée (12%) possible (8%)
- PTLDS/séquelle (10%)
- Pas de diagnostic (9%)
- Diagnostics différentiel (61%)

- Autres maladies infectieuses 12%
 - Autre MVT 1,6%
- Rhumatologique 40%
 - Arthrose 10%
- Neurologique 19%
 - Neuropathie périphérique 5%
- Déficit vitaminique 17%
- Psychiatrique 12%
 - Sd dépressif 8%
- Iatrogénie liée ATB prolongée 11%
- Symptômes fonctionnels persistants 9%
- Endocrinien 4%
- Autres 12%

**24 patients suspicion de BL= test antibiotique
Mais pas d'amélioration**

Clinical Signs	Total N = 569 (%)	Confirmed LB N = 72 (%)	Possible LB N = 43 (%)	PTLDS or Sequelae N = 58 (%)	Other Diagnoses N = 396 (%)	p-Value
Polymyalgia	213 (37.4)	22 (30.6)	17 (39.5)	21 (36.2)	153 (38.6)	0.611
Polyarthralgia	300 (52.7)	34 (47.2)	22 (51.2)	30 (51.7)	214 (54.0)	0.749
Asthenia	380 (66.8)	48 (66.7)	35 (81.4)	48 (82.8)	249 (62.9)	0.004
Fever, chills	49 (8.6)	2 (2.8)	7 (16.3)	1 (1.7)	39 (9.9)	0.014
Night Sweat	50 (8.8)	1 (1.4)	3 (7.0)	3 (5.2)	43 (10.9)	0.043
Paresthesia	225 (39.5)	27 (37.5)	26 (60.5)	21 (36.2)	151 (38.1)	0.035
Headache	141 (35.6)	26 (36.1)	18 (41.9)	24 (41.4)	209 (36.7)	0.740
Insomnia	96 (16.9)	11 (15.3)	7 (16.3)	9 (15.5)	69 (17.4)	0.959
Loss of weight	72 (12.7)	3 (4.2)	7 (16.3)	4 (6.9)	58 (14.7)	0.039
Arthritis-small joints	39 (6.9)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (12.1)	30 (7.6)	0.050
Arthritis-large joints	71 (12.5)	8 (11.1)	9 (20.9)	9 (15.5)	45 (11.4)	0.275
Facial palsy	19 (3.4)	10 (13.9)	1 (2.3)	4 (6.9)	4 (1.0)	0.001
Neuropathic pain	130 (22.9)	22 (30.6)	18 (41.9)	14 (24.1)	76 (19.2)	0.003
Memory impairment	99 (17.4)	8 (11.1)	11 (25.6)	13 (22.4)	67 (16.9)	0.167
Concentration impairment	94 (16.5)	5 (6.9)	11 (25.6)	14 (24.1)	64 (16.2)	0.020
Radicular pain	62 (10.9)	7 (9.7)	10 (23.3)	8 (13.8)	37 (9.3)	0.039
Spinal pain	116 (20.4)	11 (15.3)	10 (23.3)	7 (12.1)	88 (22.2)	0.198
Vertigo	85 (14.9)	5 (6.9)	9 (20.9)	9 (15.5)	62 (15.7)	0.171
Anxiety	103 (18.1)	9 (12.5)	11 (25.6)	4 (6.9)	79 (20.0)	0.030
Sadness	66 (11.6)	5 (6.9)	10 (23.3)	6 (10.3)	45 (11.4)	0.062
Psychotic disorders	24 (4.2)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	22 (5.6)	0.058
Cardiac conduction disturbances	5 (0.9)	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0.015

Myalgie : 37%

Arthralgie: 53%

Asthénie 67%

Fièvre 9%

Douleur neuropathique 23%

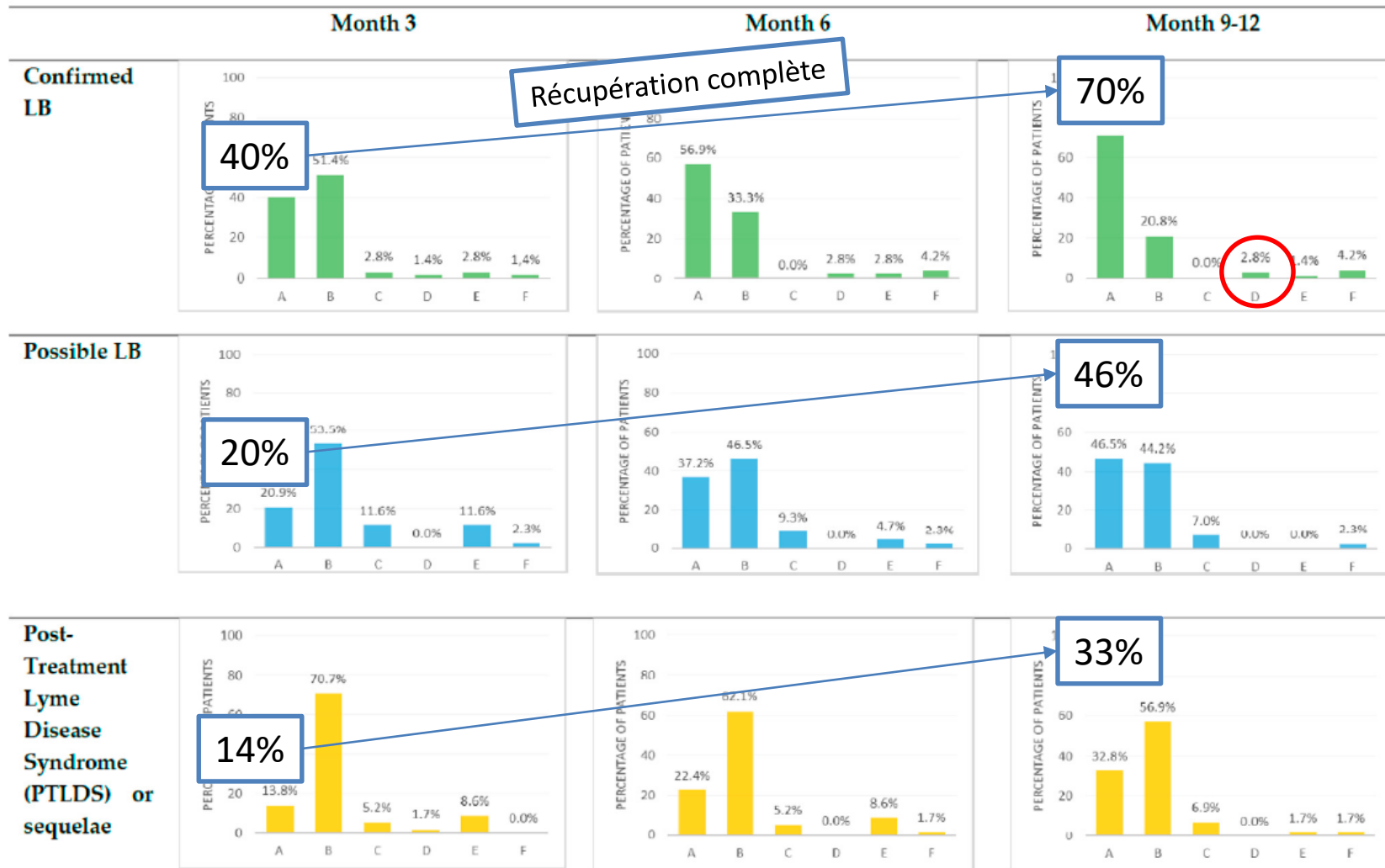
Trouble de concentration 16,5%



Article

Multidisciplinary Management of Suspected Lyme Borreliosis: Clinical Features of 569 Patients, and Factors Associated with Recovery at 3 and 12 Months, a Prospective Cohort Study

Suivi à M12= 528/569 patients



A comprehensive clinical and laboratory evaluation of 224 patients with persistent symptoms attributed to presumed tick-bite exposure

Nilsson et al. 2021

Etude prospective monocentrique (CR MVT en Suède)
Octobre 2015 – Décembre 2018

Inclusion 4/7 critères:

- Symptômes > 6 mois +
 - > 18 ans
 - Exposition piqure de tique
 - Symptômes en lien avec une MVT
 - Résultats microbiologiques en faveur d'une MVT
 - Antécédent de traitement pour une MVT
 - Suspicion clinique ou biologique de MVT

Bilan biologique et sérologique complet à tous les patients:
Sérologies: Rickettsia, Anaplasma, Bartonelle, TBE, babésiose
Bilan standards
Auto-Anticorps (ANA, ...)

Diagnostic:

PTLDS: symptômes plus de 6mois après un traitement recommandé de BL prouvée

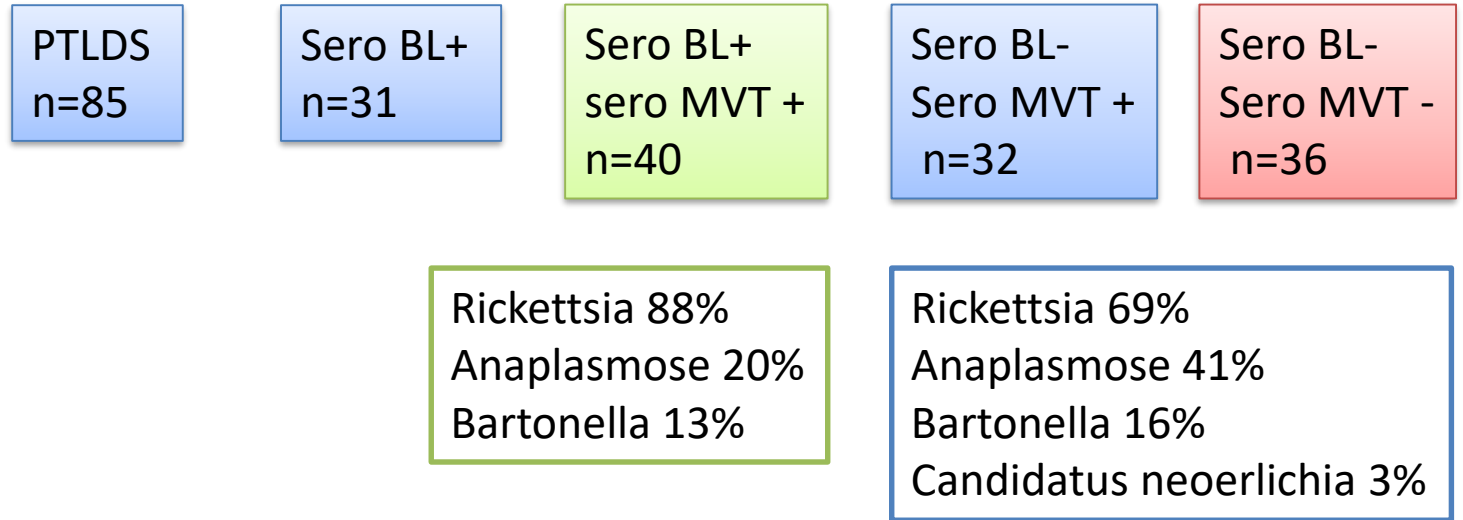
Autre selon résultats sérologiques

Groupe BL : Sérologie Lyme positive ELISA/WB

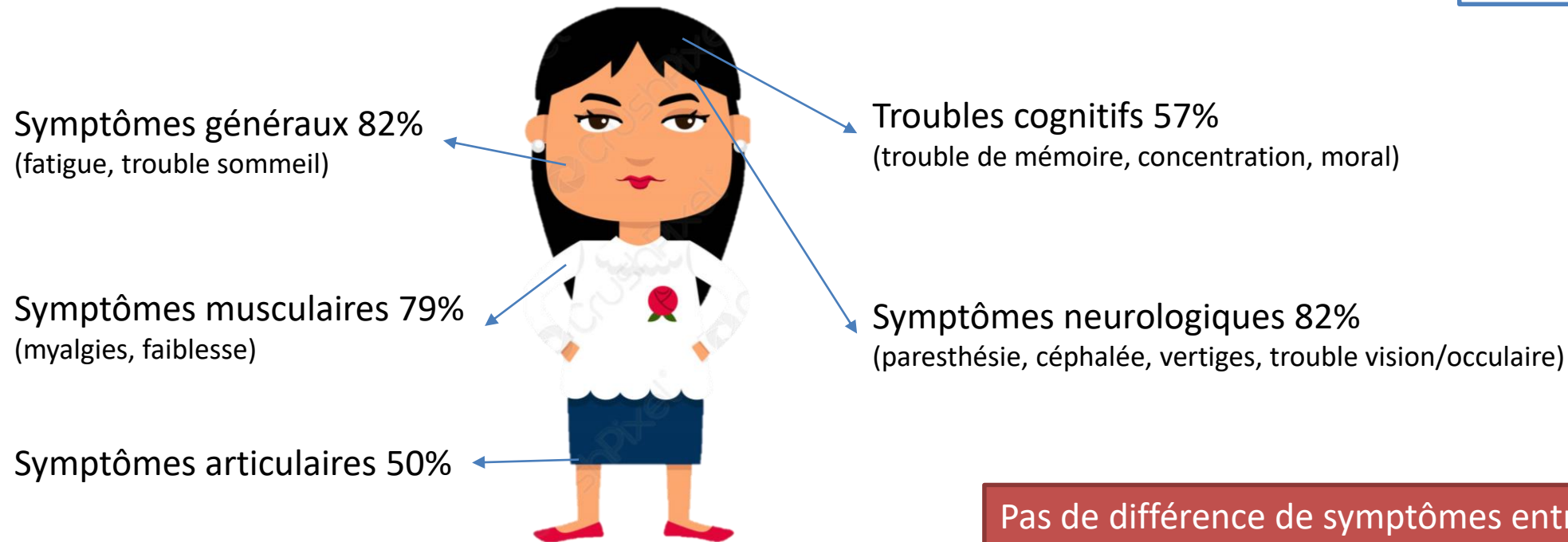
Groupe BL + autre MVT: Sérologie Lyme positive + sero MVT

Groupe autre MVT: Sérologie MVT

Groupe sérologies négatives



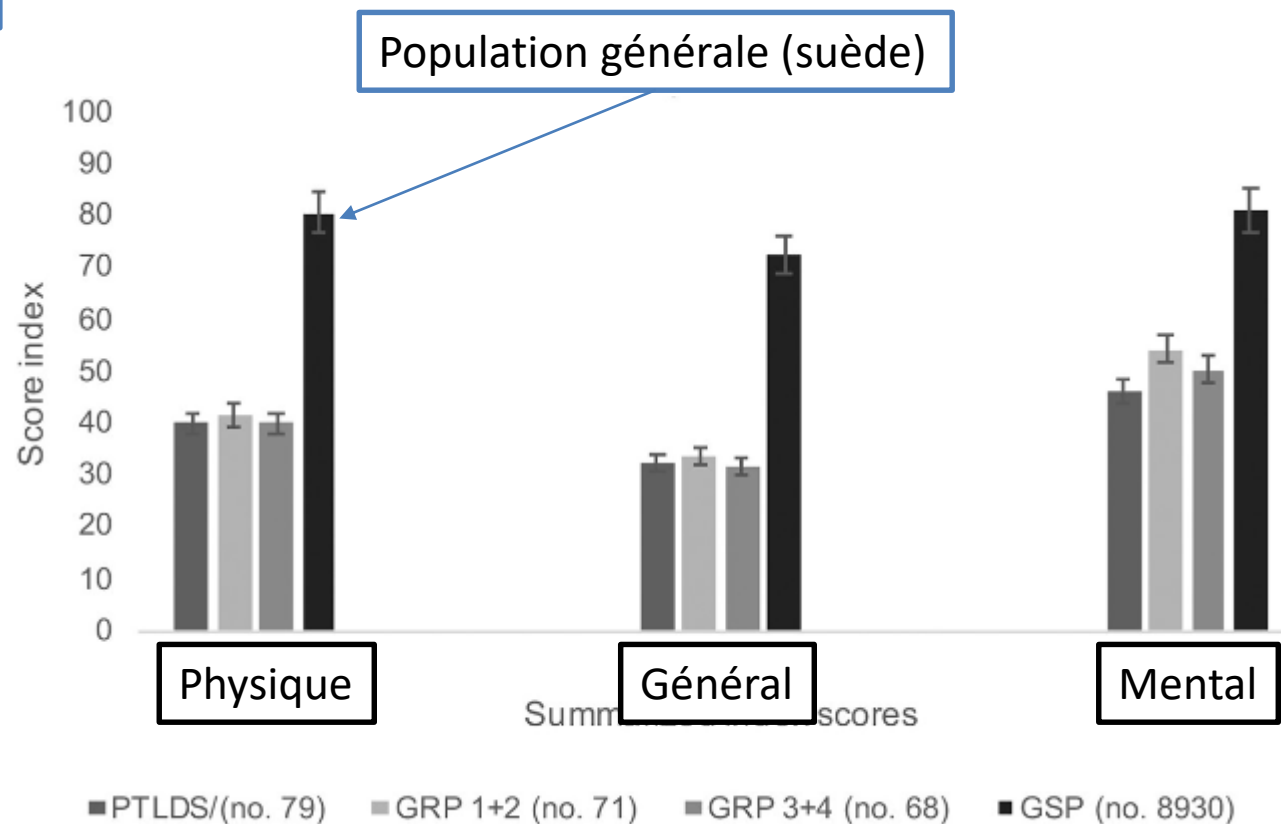
Femme: 54%
Age médian: 55 ans
Symptômes durée >1 an: 84%



A comprehensive clinical and laboratory evaluation of 224 patients with persistent symptoms attributed to presumed tick-bite exposure

Nilsson et al. 2021

Evaluation qualité de vie score RAND 36



A noter, la présence d'AC anti myosite dans 20% des cas mais CPK normaux

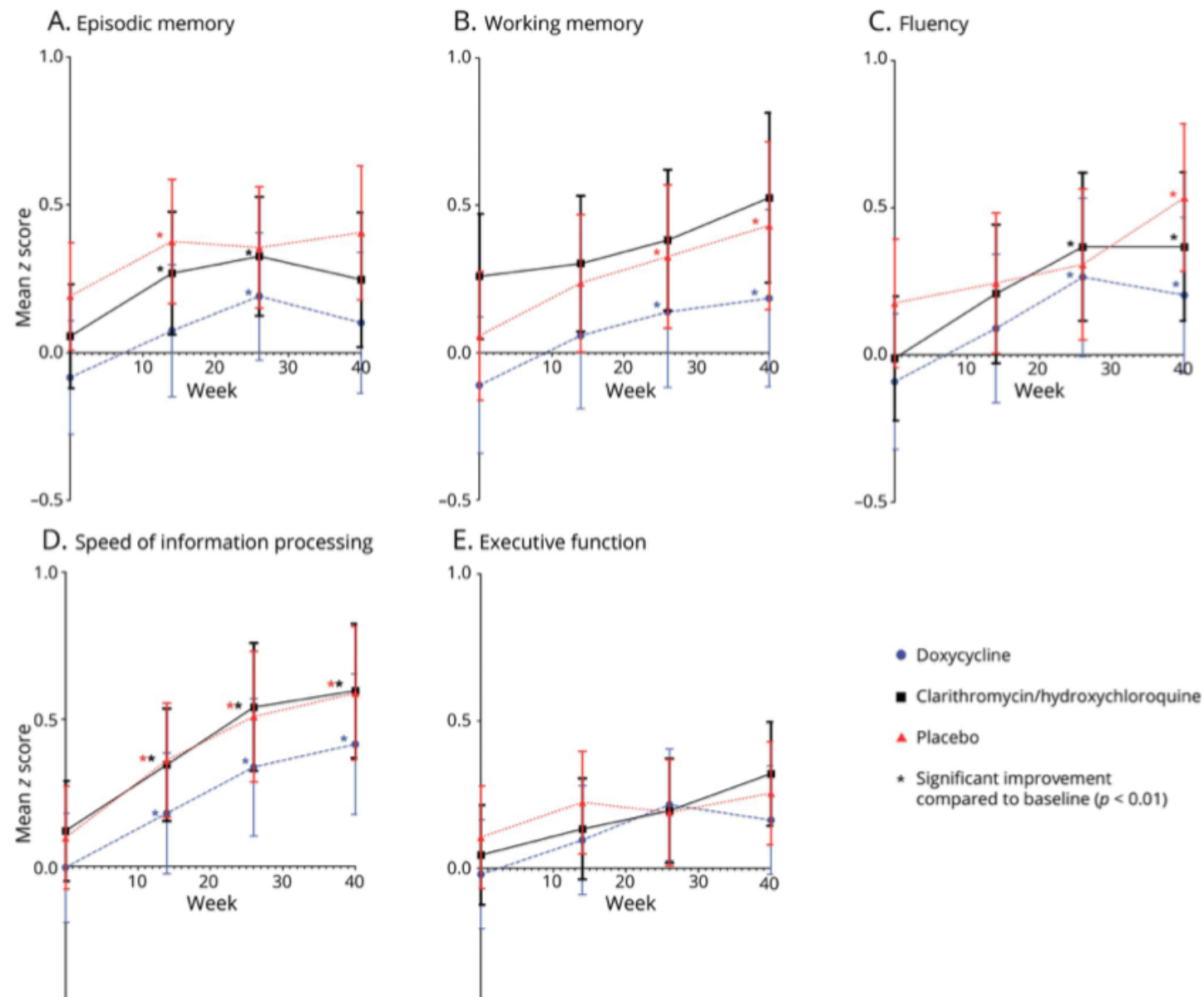
Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis

Etude prospective multicentrique randomisée en Hollande
2010-2013
Symptômes en lien avec une BL et sérologie positive

Traitement par ceftriaxone 14 jours puis 12 sem:

- Doxycycline
- Clarithromycine/plaquenil
- Placebo

Evaluation tests neuropsychologique J0, fin de traitement, S26, S40



Messages à retenir (1/2)

- Prévention:
 - Information des personnes <55ans +++ / tire tique
 - Doxycycline en prévention : 1^{ère} étude en Europe
- Clinique:
 - PFP et NBL: Age, saison, EM, pique de tique, PFP bilatéral.... Mais cytologie/biochimie de la PL a une meilleure sensibilité
 - Articulaire: sensibilité de la PCR faible, intérêt des infiltrations de CTC?
 - ACA: Face d'extension des MI, bilatéral dans 50% des cas
- Diagnostic
 - Amélioration techniques ELISA pour le diagnostic précoce

Messages à retenir (2/2)

- **Traitement**
 - Efficacité de la doxycycline « confirmée » dans NBL et EM
 - Pas d'aggravation des NBL avec PFP sous corticoïde
- **Co-infections**
 - Rare (4%)
 - Attention avec TBE et NBL
- **Symptômes persistants**
 - Intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire
 - Rôle des infectiologues dans cette prise en charge ?
 - Impact sur la qualité de vie+++
 - Rôle des autres MVT et co-infections dans les symptômes persistants ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION