

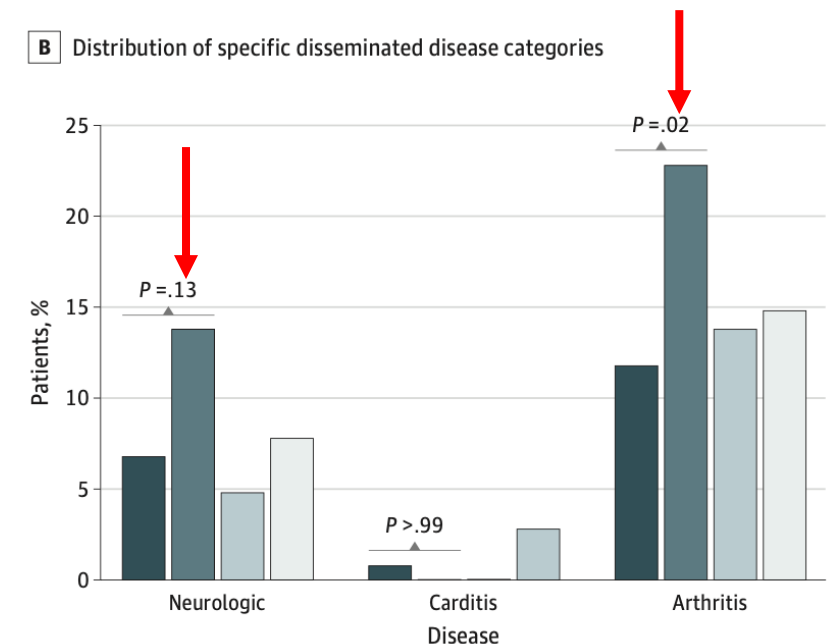
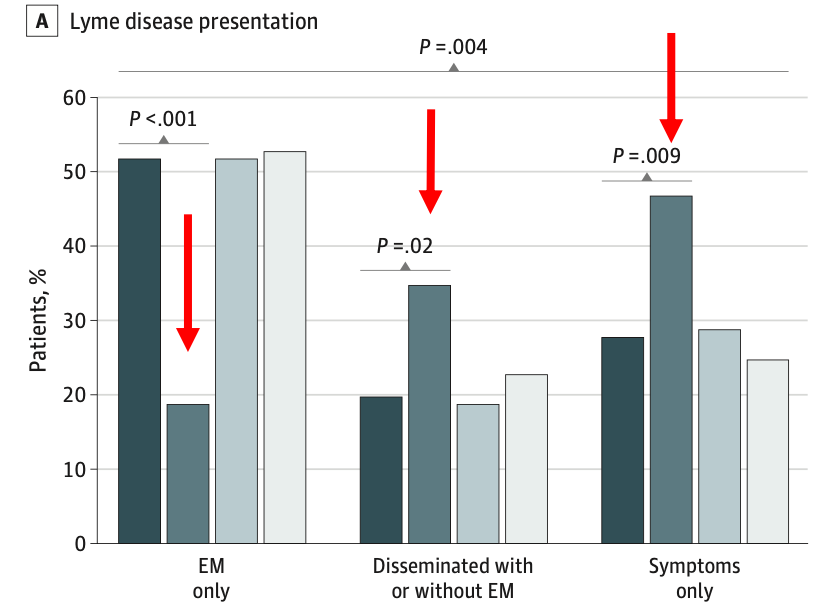
# BEST OF LYME

Dr Sophie Blanchi (CCMVT CH le Mans)

## Time to Diagnosis and Treatment of Lyme Disease by Patient Race

Samuel J. Starke, MD; Alison W. Rebman, MPH; John Miller, MD; Ting Yang, PhD; John N. Aucott, MD

- Etude transversale, patients consultant dans une **clinique du Maryland** pour une suspicion de maladie de Lyme non traitée ou pour des symptômes post maladie de Lyme.
- Données cliniques à l'admission ou sur dossier médical antérieur.
- 1395 patients :
  - 703 (50.4%) hommes, âge médian 48 ans,
  - White = 1291 / **Black = 43** / Asian = 21 / >1 race = 40,
  - 949 EM / 283 forme disséminée / 163 symptômes sans signe objectif.
- Après prise en compte de l'âge et du sexe, le **risque de forme disséminée était 4,93 fois (IC95% 2,02-12,02 p<0,001) plus élevé chez les patients de race noire.**

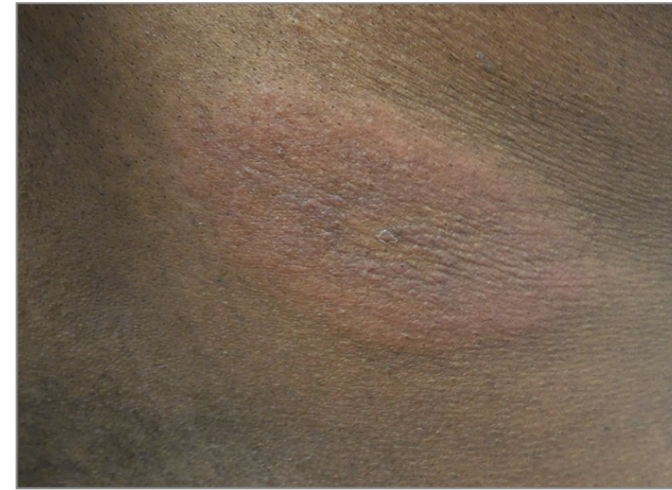


## Time to Diagnosis and Treatment of Lyme Disease by Patient Race

Samuel J. Starke, MD; Alison W. Rebman, MPH; John Miller, MD; Ting Yang, PhD; John N. Aucott, MD

- **Délai médian (IQR) significativement plus long pour recevoir un traitement antibiotique approprié (35j [6-119] versus 7j [0-70]  $p=0,01$ ,  $n= 1259$ ).**
  - Significatif pour l'EM pas pour les formes disséminées.
- Hypothèses :
  - Méconnaissance par le corps médical des présentation d'EM sur peau noire,
  - Difficulté d'accès aux soins/discrimination raciale...,
  - Présentation cliniques différentes?

**A** Round, red rash characteristic of erythema migrans



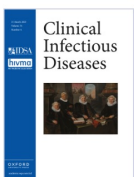
**B** Round, uniformly red erythema migrans



**C** Erythema migrans with subtle borders



**D** Erythema migrans with vesicular center



Clinical Infectious Diseases

### Racial Differences in the Diagnosis of Lyme Disease in Children

Kathryn M. Hunt,<sup>1</sup> Kenneth A. Michelson,<sup>1,2</sup> Fran Balamuth,<sup>2</sup> Amy D. Thompson,<sup>3</sup> Michael N. Levas,<sup>4</sup> Desiree N. Neville,<sup>5</sup> Anupam B. Kharbanda,<sup>6</sup> Laura Chapman,<sup>7</sup> and Lise E. Nigrovic,<sup>1,2</sup> for Pedi Lyme Net

Volume 76, Issue 6  
15 March 2023

# Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

*Daša Stupica, Stefan Collinet-Adler, Rok Blagus, Anja Gomišček, Tjaša Cerar Kišek, Eva Ružič-Sabljič, Maša Velušček*

*Lancet Infect Dis 2023;  
23: 371-79*

Published Online  
October 6, 2022

- Ljubljana, **Slovénie** juillet 2017 et octobre 2018.
- **Essai de non-infériorité randomisé et ouvert : doxycycline (100mg x 2/j) 7 jours versus 14 jours dans EM isolé.**
- Critères d'exclusion : grossesse/allaitement, immunosuppression, allergie à la doxycycline ou exposition solaire non évitable, traitement par warfarine, antibiotique dans les 10 jours, EM multiple ou localisations extra-cutanées.
- Contrôles = personne de l'entourage +/-5ans (conjoint) sans antécédent de maladie de Lyme (questionnaire).
- Patients suivis 12 mois (Baseline, J14, M2, M6 et M12). Deux questionnaires à baseline et M12.
- Contrôles : deux questionnaires à M12.

**=> 300 malades enrôlés (150 dans chaque groupe).**

# Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

Daša Stupica, Stefan Collinet-Adler, Rok Blagus, Anja Gomišček, Tjaša Cerar Kišek, Eva Ružič-Sabljič, Maša Velušček

Lancet Infect Dis 2023;

23: 371-79

Published Online

October 6, 2022

- Critères de jugement :
  - Réponse complète : retour à l'état antérieur.
  - Réponse partielle : PTLDS.
  - **Echec : persistance EM > ou égal à 2 mois et/ou apparition de nouveaux symptômes et/ou persistance de Borrelia sur une nouvelle biopsie cutanée.**
- Objectif principal :
  - Taux d'échec à 2 mois (limite supérieure IC95%).
- Objectifs secondaires :
  - Temps de résolution EM.
  - Réponse défavorable (échec + réponse partielle) > 2 mois.
- **8 échecs à M2:**
  - **5/147 (3%) groupe 7j et 3/147 (2%) groupe 14j, p=0,64.**
  - **Liés à persistance EM.**

	7-day doxycycline group (n=150)	14-day doxycycline group (n=150)
Age, years	57 (47-64)	56 (47-66)
Sex		
Male	66 (44%)	60 (40%)
Female	84 (56%)	90 (60%)
History of previous Lyme borreliosis	46 (31%)	34 (23%)
Comorbidities*	72 (48%)	75 (50%)
Tick bite†	69 (46%)	61 (41%)
Days since erythema migrans first observed	14 (6-30)	14 (7-30)
Diameter of erythema migrans, cm	15 (10-23)	16 (10-24)
Erythema migrans with central clearing	85 (57%)	84 (56%)
Lyme borreliosis-associated symptoms‡	39 (26%)	41 (27%)
Fatigue	15 (10%)	17 (11%)
Arthralgia	14 (9%)	19 (13%)
Headache	12 (8%)	19 (13%)
Myalgia	7 (5%)	6 (4%)
Seropositive§	109 (73%)	116 (77%)
IgM	63	68
IgG	89	92
Skin culture positive¶	34/115 (30%)	38/124 (31%)
<i>Borrelia afzelii</i>	32	33
<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	2	0
<i>Borrelia garinii</i>	0	3
<i>Borrelia spielmanii</i>	0	2
Blood culture positive	1/147 (1%)	1/149 (1%)

# 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;

23: 371-79

Published Online

October 6, 2022

Daša Stupica, Stefan Collinet-Adler, Rok Blagus, Anja Gomišček, Tjaša Cerar Kišek, Eva Ružič-Sabljič, Maša Velušček

	Treatment group		Difference (percentage points)	Upper bound of 95% CI*	p value*
	7-day doxycycline group	14-day doxycycline group			
14 days post-enrolment	25/144 (17%)	29/145 (20%)	-2.6	5.6	0.34
2 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits†	28/137 (20%)	24/137 (18%)	2.9	11.4	0.68
Obtained by telephone‡	28/147 (19%)	24/147 (16%)	2.7	10.7	0.68
6 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits	17/118 (14%)	14/127 (11%)	3.4	11.2	0.73
Obtained by telephone	17/144 (12%)	15/147 (10%)	1.6	8.3	0.60
12 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits	10/104 (10%)	10/103 (10%)	-0.1	6.8	0.50
Obtained by telephone	10/141 (7%)	11/146 (8%)	-0.4	5.1	0.50
Last evaluable visit					
Obtained from patients attending follow-up visits	13/146 (9%)	18/148 (12%)	-3.3	3.3	0.24
Obtained by telephone	10/147 (7%)	11/148 (7%)	-0.6	4.9	0.50

Table 2: Patients with erythema migrans who had an unfavourable response at follow-up according to treatment group (per protocol population)

	In-person follow up visit		Telephone visit	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.03 (0.00-0.29)	0.0	0.02 (0.00-0.16)	0.0
Antibiotic regimen (7 days vs 14 days)	0.96 (0.38-2.40)	0.93	0.83 (0.35-1.93)	0.66
Age, years	1.00 (0.96-1.04)	0.88	1.01 (0.97-1.04)	0.75
Sex (male vs female)	0.12 (0.04-0.36)	0.0	0.13 (0.05-0.36)	0.0
Presence of comorbidities (yes vs no)	2.18 (0.80-5.97)	0.13	1.95 (0.78-4.90)	0.15
History of Lyme borreliosis (yes vs no)	0.55 (0.18-1.62)	0.28	0.62 (0.23-1.67)	0.34
Time				
2 months vs 14 days	0.23 (0.10-0.51)	0.0	0.18 (0.09-0.37)	<0.0001
6 months vs 2 months	1.80 (0.80-4.04)	0.15	1.90 (0.91-3.98)	0.01
12 months vs 6 months	0.56 (0.25-1.25)	0.16	0.49 (0.23-1.03)	0.01
LB-associated symptoms at enrolment (yes vs no)	5.15 (1.81-14.65)	0.0	3.81 (1.47-9.86)	0.01

OR=odds ratio. \*Estimated from a multiple logistic regression model with unfavourable response as the dependent variable. Each OR is adjusted for all other variables in the table. p<0.05 was considered significant.

Table 3: Factors associated with unfavourable response (per protocol population)

# Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial

Daša Stupica, Stefan Collinet-Adler, Rok Blagus, Anja Gomišček, Tjaša Cerar Kišek, Eva Ružič-Sabljič, Maša Velušček

Lancet Infect Dis 2023;  
23: 371-79

Published Online  
October 6, 2022

- 1% d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans chaque groupe.
- Pas de différence en terme de fréquence de symptômes non spécifiques et de qualité de vie entre les patients et les contrôles.

**=> Efficacité du traitement par doxycycline (100mg x 2/j) pendant 7 jours dans l'EM isolé.**

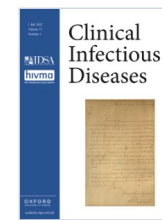
	Patients (n=186)	Controls (n=142)	p value
Age, years	57 (48-65.8)	60 (49.3-65)	1.00
Sex			1.00
Male	69 (37%)	60 (42%)	
Female	117 (63%)	82 (58%)	
Comorbidities	92 (50%)	66 (46%)	1.00
Any non-specific symptom	156/185 (84%)	121/131 (92%)	0.97
Fatigue	126 (68%)	99 (76%)	1.00
Arthralgia	109 (59%)	84 (64%)	1.00
Headache	90 (49%)	64 (49%)	1.00
Myalgia	88 (48%)	67 (51%)	1.00
Paraesthesia	79 (42%)	57 (44%)	1.00
Memory difficulties	89 (48%)	76 (58%)	1.00
Concentration difficulties	91 (49%)	80 (61%)	0.97
Irritability	99 (53%)	88 (67%)	0.43
Physical functioning score	82 (22)	86 (18)	1.00
Limitations due to physical health score	73 (39)	75 (37)	1.00
Limitations due to emotional health score	79 (37)	86 (31)	1.00
Vitality score	65 (23)	64 (20)	1.00
Mental health score	76 (18)	77 (17)	1.00
Social functioning score	79 (23)	79 (21)	1.00
Pain score	71 (27)	68 (24)	1.00
General health score	66 (22)	64 (18)	1.00

Data are median (IQR), n (%), n/n (%), or mean (SD). p values were adjusted with Holm's method to control family-wise error-rate. p<0.05 was considered significant.

**Table 5: Comparison of patients and controls regarding non-specific symptoms and quality of life assessed by the RAND 36-Item Health Survey 1.0 at the 12-month visit**

# Colocalization of Radicular Pain and Erythema Migrans in Patients With Bannwarth Syndrome Suggests a Direct Spread of *Borrelia* Into the Central Nervous System

Katarina Ogrinc,<sup>1</sup> Andrej Kastrin,<sup>2</sup> Stanka Lotrič-Furlan,<sup>1</sup> Petra Bogovič,<sup>1</sup> Tereza Rojko,<sup>1</sup> Vera Maraspin,<sup>1</sup> Eva Ružič-Sabljič,<sup>3a</sup> Klemen Strle,<sup>4a</sup> and Franc Strle<sup>1</sup>



Volume 75, Issue 1  
1 July 2022

- Slovénie, étude rétrospective.
- 12 315 patients sans atteinte neurologique, vus au cours de la période 1990-2014, et 112 syndrome de Bannwarth avec EM, vus de 2006 à 2020.

**Table 2. Location of Erythema Migrans (EM) in 112 Adult Patients With Bannwarth Syndrome Who Had EM in the Course of the Disease and in 12 315 Patients With EM and No Signs of Lyme Neuroborreliosis**

Location of EM	Bannwarth Syndrome (2006–2020)		Patients With No Signs of LNB (1990–2014)		P
	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	
Head/neck	7 (6%)	3–13%	146 (1%)	1–1%	.0005
Trunk	53 (47%)	38–57%	2913 (24%)	23–24%	<.0001
Arm <sup>a</sup>	18 (16%)	10–24%	1974 (16%)	15–17%	.91
Leg <sup>b</sup>	34 (30%)	22–40%	7282 (59%)	58–61%	<.0001
Total	112		12 315		

+ Même pourcentage EM multiple dans le groupe LNB et pas LNB (6%)

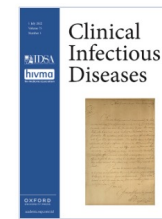
- **Les dermatomes de l'EM et de la douleur radiculaire correspondaient chez 89/112 (79 %) patients atteints du syndrome de Bannwarth.**
- => Hypothèse que les spirochètes infectent les nerfs périphériques à proximité de la morsure de tique et se **propagent ensuite de manière retrograde vers le SNC**, probablement le long des nerfs, plutôt que de manière systémique par dissémination hématogène. (+ *B. garinii* résistance au complément < autres *Borrelia*)



# Colocalization of Radicular Pain and Erythema Migrans in Patients With Bannwarth Syndrome Suggests a Direct Spread of *Borrelia* Into the Central Nervous System

Katarina Ogrinc,<sup>1</sup> Andrej Kastrin,<sup>2</sup> Stanka Lotrič-Furlan,<sup>1</sup> Petra Bogovič,<sup>1</sup> Tereza Rojko,<sup>1</sup> Vera Maraspin,<sup>1</sup> Eva Ružič-Sabljič,<sup>3,a</sup> Klemen Strle,<sup>4,a</sup> and Franc Strle<sup>1</sup>

- MAIS : éléments allant à l'encontre de ce modèle :
  - Douleur n'est souvent pas limitée à un seul dermatome,
  - Atteinte de nerfs anatomiquement dispersés (patients présentant une radiculopathie et une atteinte des nerfs crâniens, ou une paralysie faciale bilatérale...).
- Autre hypothèses : **dissémination hématogène dans le vasa nervorum ...**



Volume 75, Issue 1  
1 July 2022

<https://doi.org/10.1093/brain/awac206>

BRAIN 2022; 145; 2635–2647 | 2635

**BRAIN**  
REVIEW ARTICLE



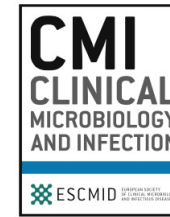
## Lyme neuroborreliosis: known knowns, known unknowns

John J. Halperin,<sup>1,2,3</sup> Randi Eikeland,<sup>4,5</sup> John A. Branda<sup>6,7</sup> and Rick Dersch<sup>8</sup>

# Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study

Fredrikke Christie Knudtzen<sup>1,2,3,\*</sup>, Randi Eikeland<sup>4,5</sup>, Daniel Bremell<sup>6,7</sup>,  
Else Quist-Paulsen<sup>8</sup>, Isik Somuncu Johansen<sup>2,3</sup>, Anne-Marit Solheim<sup>9,10</sup>,  
Sigurdur Skarphédinsson<sup>1,2,3</sup>

SYSTEMATIC REVIEW | VOLUME 28, ISSUE 5, P649-656, MAY 2022



- Revue systématique de la littérature : 42 études, 45 patients, 18 pays.
- Cohorte rétrospective de 1990 à 2019 de neuroborréliose (1 cohorte danoise, 1 cohorte suédoise et 2 cohortes norvégiennes) : 35 patients.

**Table 1**

The definitions of definite Lyme neuroborreliosis and confirmed and possible encephalitis used throughout the study

Definite LNB	1. Neurological symptoms suggestive of LNB without other obvious reasons AND 2. CSF pleocytosis ( $>5 \times 10^6/L$ ) AND 3. intrathecal production of <i>Bb</i> antibodies <sup>a</sup>
Confirmed encephalitis	Major criterion (required): <ul style="list-style-type: none"><li>• altered mental status (decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality changes) lasting <math>\geq 24</math> hr with no alternative cause identified</li></ul> AND $\geq 3$ of the following minor criteria: <ul style="list-style-type: none"><li>• documented fever <math>\geq 38^\circ</math> within 72 hr before or after presentation</li><li>• generalized or partial seizures not fully attributable to a pre-existing seizure disorder</li><li>• new onset of focal neurological findings</li><li>• CSF pleocytosis (<math>&gt;5 \times 10^6/L</math>)</li><li>• abnormal brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis</li><li>• abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis</li></ul>
Possible encephalitis	Fulfilling the major criterion and 2 minor criteria

Adapted from the European Federation of Neurological Societies and the International Encephalitis Consortium, respectively.

<sup>a</sup> In patients diagnosed prior to the introduction of the *Bb* intrathecal test, presence of *Bb* antibodies in CSF was considered sufficient.

**Table 2**

Characteristics of two cohorts of patients with Lyme neuroborreliosis presenting with encephalitis: 45 patients found through a systematic literature review, and 35 patients from a cohort of Danish, Swedish and Norwegian patients seen between 1990 and 2019

Variable	Patients from systematic review ( <i>n</i> = 45)	Patients from Scandinavian cohort ( <i>n</i> = 35)
Age, years, median (IQR)	53 (25–62)	67 (48–76)
Children <18 years	8 (17.8)	2 (5.7)
Sex, male (%)	30 (66.7)	25 (71.4)
Charlson Comorbidity Index	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 32
0	15 (68.2)	17 (53.1)
1	5 (22.7)	12 (37.5)
≥2	2 (9.1)	3 (9.4)
Encephalitis symptoms		
Altered mental status		
Confusion/disorientation	20 (44.4)	25 (71.4)
Personality changes	17 (37.8)	17 (48.6)
Lethargy	4 (8.9)	9 (25.7)
Somnolence	10 (22.2)	3 (8.6)
Coma	8 (17.8)	0
Cognitive impairment <sup>a</sup>	12 (26.7)	24 (68.6)
Aphasia	3 (6.7)	9 (25.7)
Ataxia	11 (24.4)	7 (20.0)
Hallucinations	5 (11.1)	7 (20.0)
Dysarthria	9 (20.0)	4 (11.4)
Apraxia	1 (2.2)	3 (8.6)
Lowest registered GCS ( <i>n</i> = 16)		
15	NA	5 (31.3)
13–14	NA	8 (50.0)
<12	NA	3 (18.8)
Seizures	7 (15.6)	4 (11.4)
Other LNB symptoms		
Radicular pain	10 (22.2)	27 (77.1)
Headache	16 (35.6)	22 (62.9)
Fatigue	11 (24.4)	22 (62.9)
Dizziness	5 (11.1)	19 (54.3)
Paresis	23 (51.1)	11 (31.4)
Cranial nerve palsy	11 (24.4)	10 (28.6)
Meningitis	13 (28.9)	7 (20.0)
Fever	16 (35.6)	8 (22.9)

Age médian 53-67 ans,  
Plus d'hommes que de  
femmes

Symptômes plus  
sévères dans la revue  
de la littérature (plus de  
somnolence et de coma)

Présentations  
cliniques diverses  
(neuropsychiatriques,  
comitialité...)

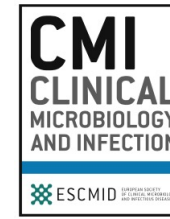
Data are presented as *n* (%) unless stated otherwise. GCS, Glasgow coma scale; IQR, interquartile range; LNB, Lyme neuroborreliosis; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Memory loss, concentration difficulties.

# Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study

Fredrikke Christie Knudtzen<sup>1,2,3,\*</sup>, Randi Eikeland<sup>4,5</sup>, Daniel Bremell<sup>6,7</sup>,  
Else Quist-Paulsen<sup>8</sup>, Isik Somuncu Johansen<sup>2,3</sup>, Anne-Marit Solheim<sup>9,10</sup>,  
Sigurdur Skarphéðinsson<sup>1,2,3</sup>

SYSTEMATIC REVIEW | VOLUME 28, ISSUE 5, P649-656, MAY 2022



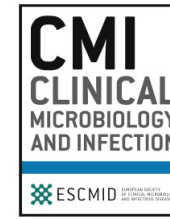
## Cohorte scandinave :

- Prévalence de l'encéphalite parmi les neuroborrelioses : **3.3%** (IC95% 2,2-4,4).
- **15/16 EEG anormaux** mais pas de spécificité.
- Imagerie cérébrale : TDM (n=14), IRM (n=20) 7 montraient des anomalies.
- **3 patients séronégatifs**, 2 séroconversions à J15 et J19, 1 patient IgG LCR et toujours séronégatif à J26.
- Le délai médian entre l'apparition des symptômes neurologiques et le premier contact avec l'hôpital était de 14 jours (IQR 7-34 jours).
- Après le premier contact avec l'hôpital, le **délai médian avant l'instauration d'une antibiothérapie était de 7 jours** (IQR 3-34 jours).
- Amélioration des symptômes en une semaine n=17 ou un mois n=16.
- Suivi pour 32 patients (médiane 298 jours après initiation (IQR 113-389j) : **21 (65,6%) séquelles dont 11 (35.5%)** avec un impact sur la vie quotidienne.
- Pas de décès à un an.

# Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study

Fredrikke Christie Knudtzen<sup>1,2,3,\*</sup>, Randi Eikeland<sup>4,5</sup>, Daniel Bremell<sup>6,7</sup>,  
Else Quist-Paulsen<sup>8</sup>, Isik Somuncu Johansen<sup>2,3</sup>, Anne-Marit Solheim<sup>9,10</sup>,  
Sigurdur Skarphéðinsson<sup>1,2,3</sup>

SYSTEMATIC REVIEW | VOLUME 28, ISSUE 5, P649-656, MAY 2022



- Encéphalite = présentation rare de neuroborréliose.
  - Présentations cliniques variées + nombreux diagnostics différentiels => difficultés diagnostiques et délais à l'instauration d'un traitement efficace.
  - Anomalies EEG pour 15/16 patients non spécifiques.
  - Imagerie cérébrale aspécifique.
  - Seuls 16 patients dans la cohorte et 6 dans la revue de littérature ont été testés pour TBE (coinfection).
- => Evoquer le diagnostic devant une encéphalite dans les zone d'endémie (+TBE).**