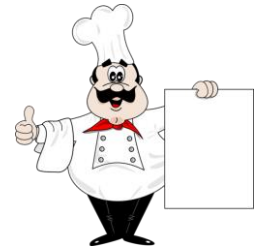
La vision du Lyme en 4 dimensions

Prof. Pierre Tattevin

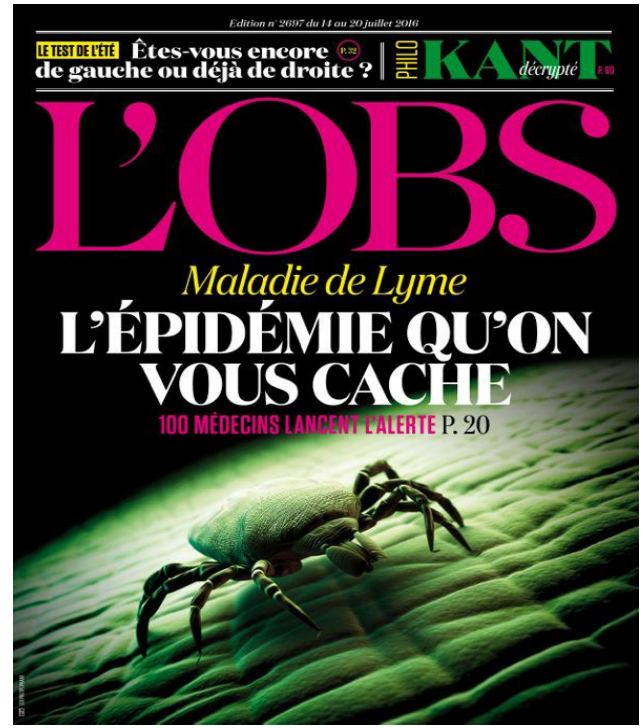
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale

Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes

Menu



- **Contexte**
  - ✓ **Débat houleux sur la prise en charge de la borréliose de Lyme**
  - ✓ **Diagnostic souvent ‘revendiqué’**
  - ✓ **Traitements très hétérogènes**



- **Objectifs**
  - ✓ **Revue des données objectives & solides**
  - ✓ **Nouvelles recommandations**

    (axe ‘rhumato’)

Sociétés savantes ayant participé et validé les recommandations

CNGE
COLLÈGE ACADÉMIQUE

Société Française de Cardiologie

CMIT
Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

SPILF
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Société Française de Médecine du Travail

afpbn

SNFMI
Société Nationale Française de Médecine Interne

FÉDÉRATION FRANÇAISE DE NEUROLOGIE

SFO
Société Française d'Ophtalmologie

Centre National Référence Borrelia

Société Française de Dermatologie

SFMM
Société Française de Mycologie Médicale

SFN
Société Française de Neurologie

CNGOF
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

SFR
société française de rhumatologie

COLLÈGE de la MÉDECINE GÉNÉRALE

SFETD
Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

SFM
Société Française de Microbiologie

Société Française de Parasitologie

Société Française de Pédiatrie

GPIP
Collège de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

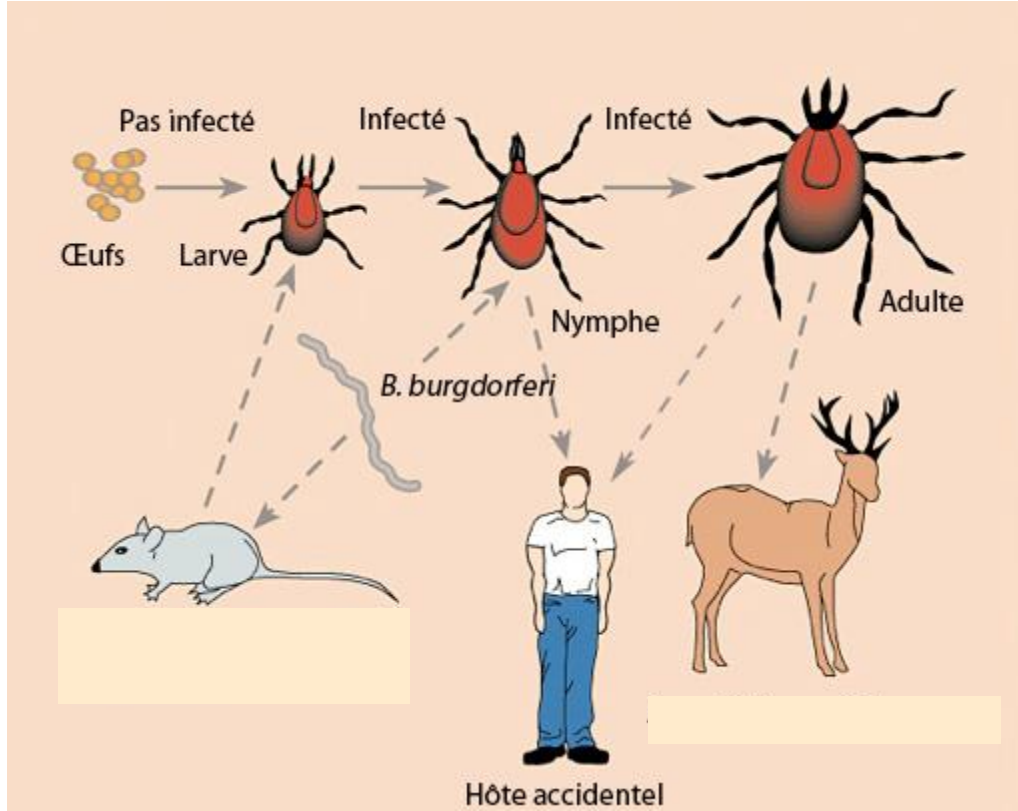
CNQSP
Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie
CNPP
Conseil National Professionnel de Psychiatrie

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*
- Spirochétose
  - 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 (BL)

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

Juillet 2019: Annonce Santé Publique France = augmentation de l'incidence des diagnostics en médecine générale en 2018:

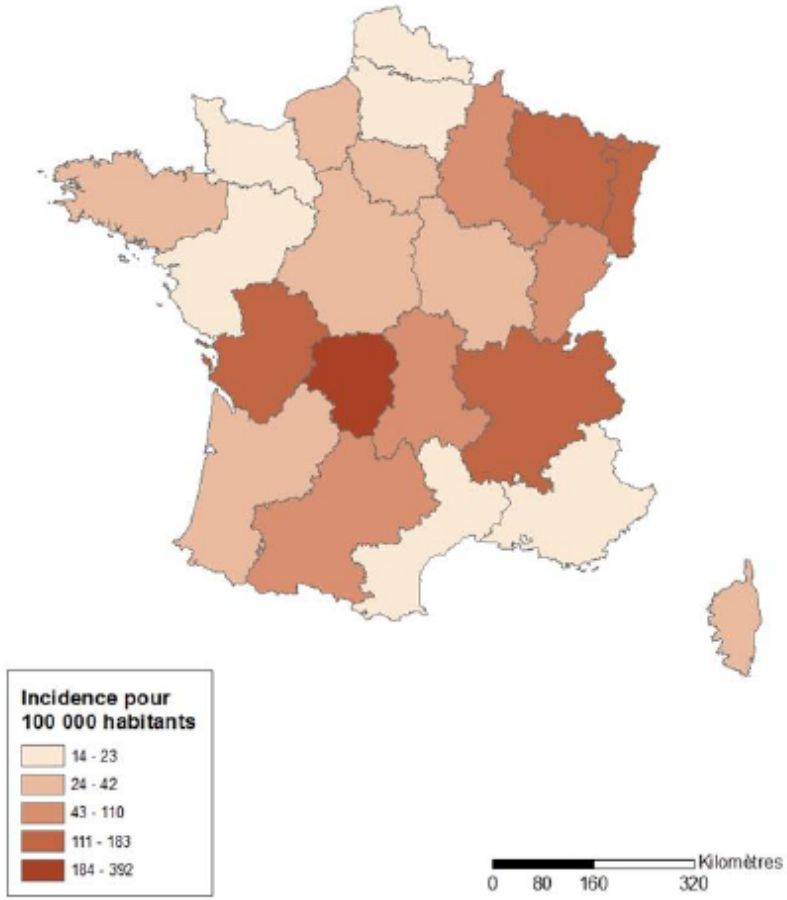
- Réseau sentinelles
- **>95% érythème migrant**
- 1/100 000 cas/an, soit environ **65 000 cas/an**

Epidémiologie de la Borréliose de Lyme

- Cas rapportés sur **l'ensemble du territoire**
- **Hétérogénéité géographique** :
  - 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)

→ Liée à 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, 2013 – 2017, France métropolitaine



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

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)**

Nadelman RB et al. N Engl J Med 2001

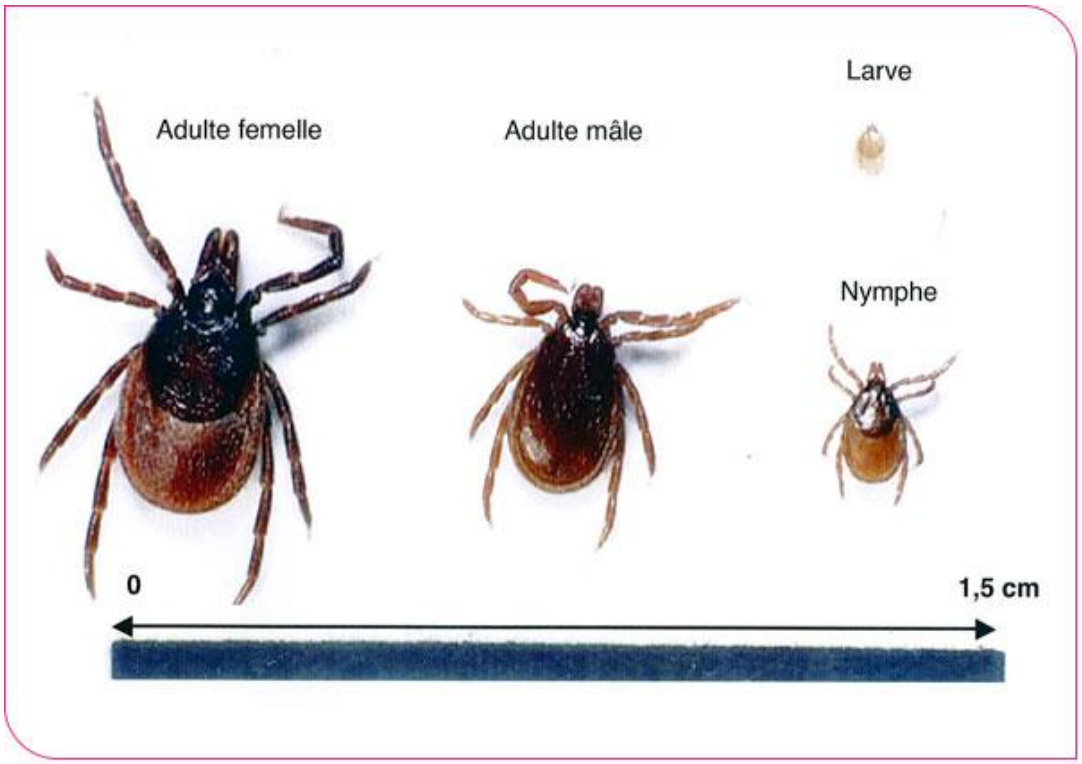
The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

- **Meilleure prévention = prevention 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.)

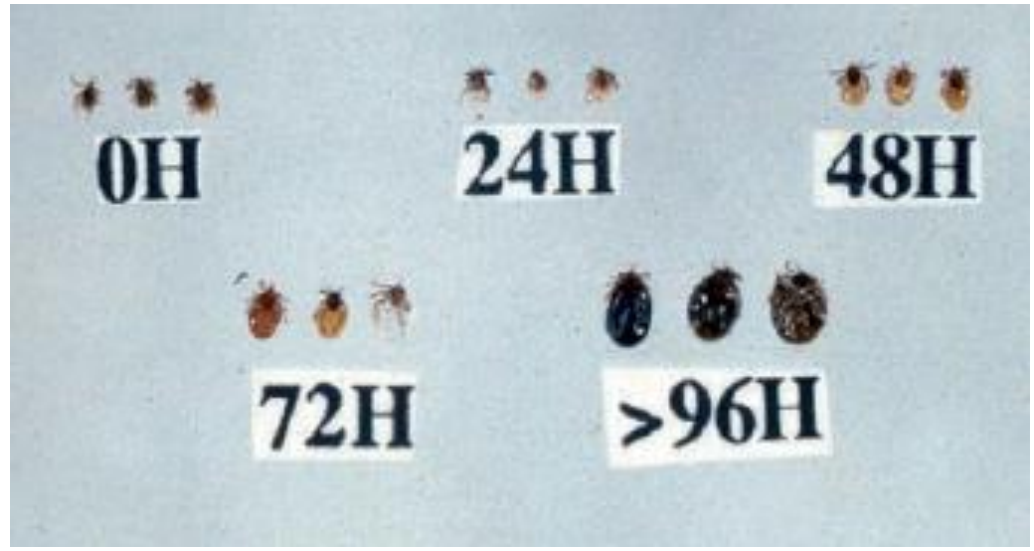
En France, antibioprophylaxie recommandée nulle part !

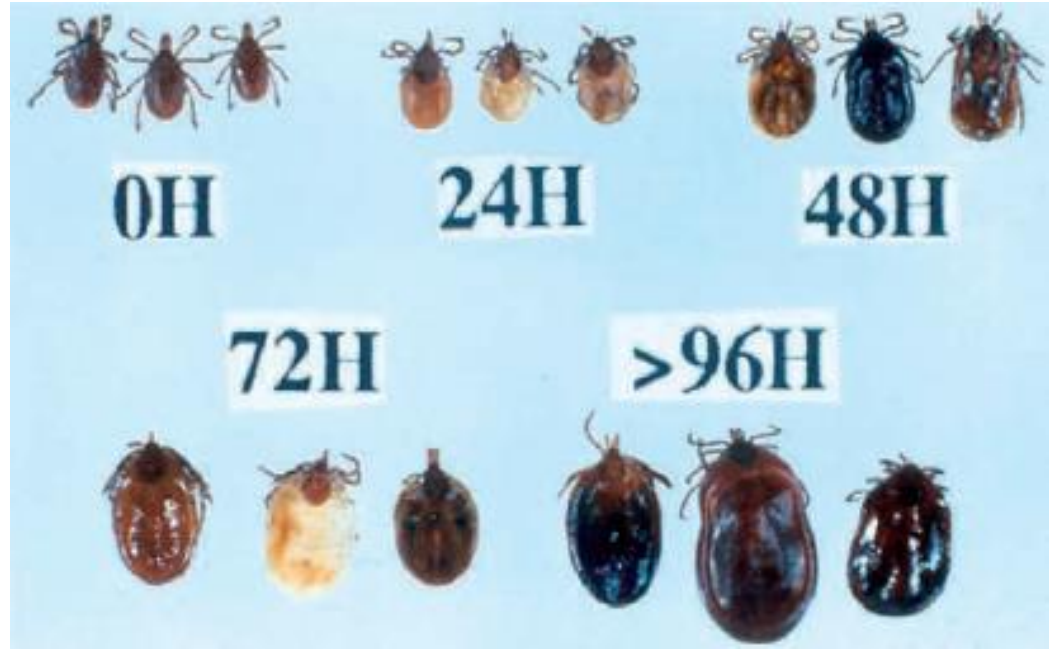
NB. Infestation tiques dans l'Ouest: 5-10%

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

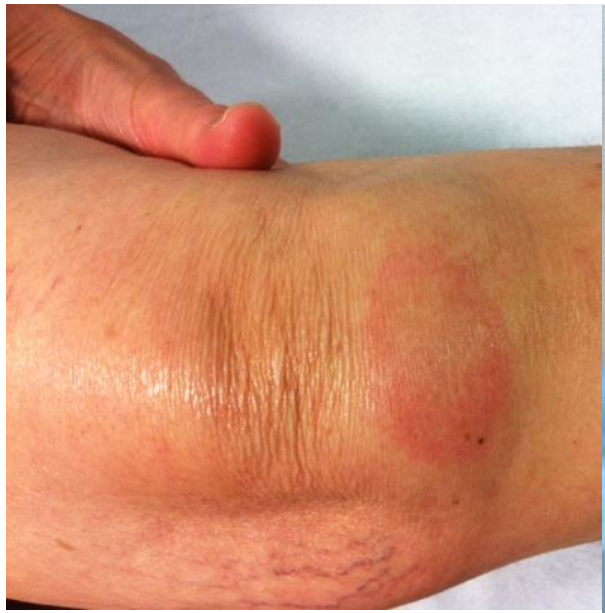
la piqûre de tique

le test sanguin :
la sérologie

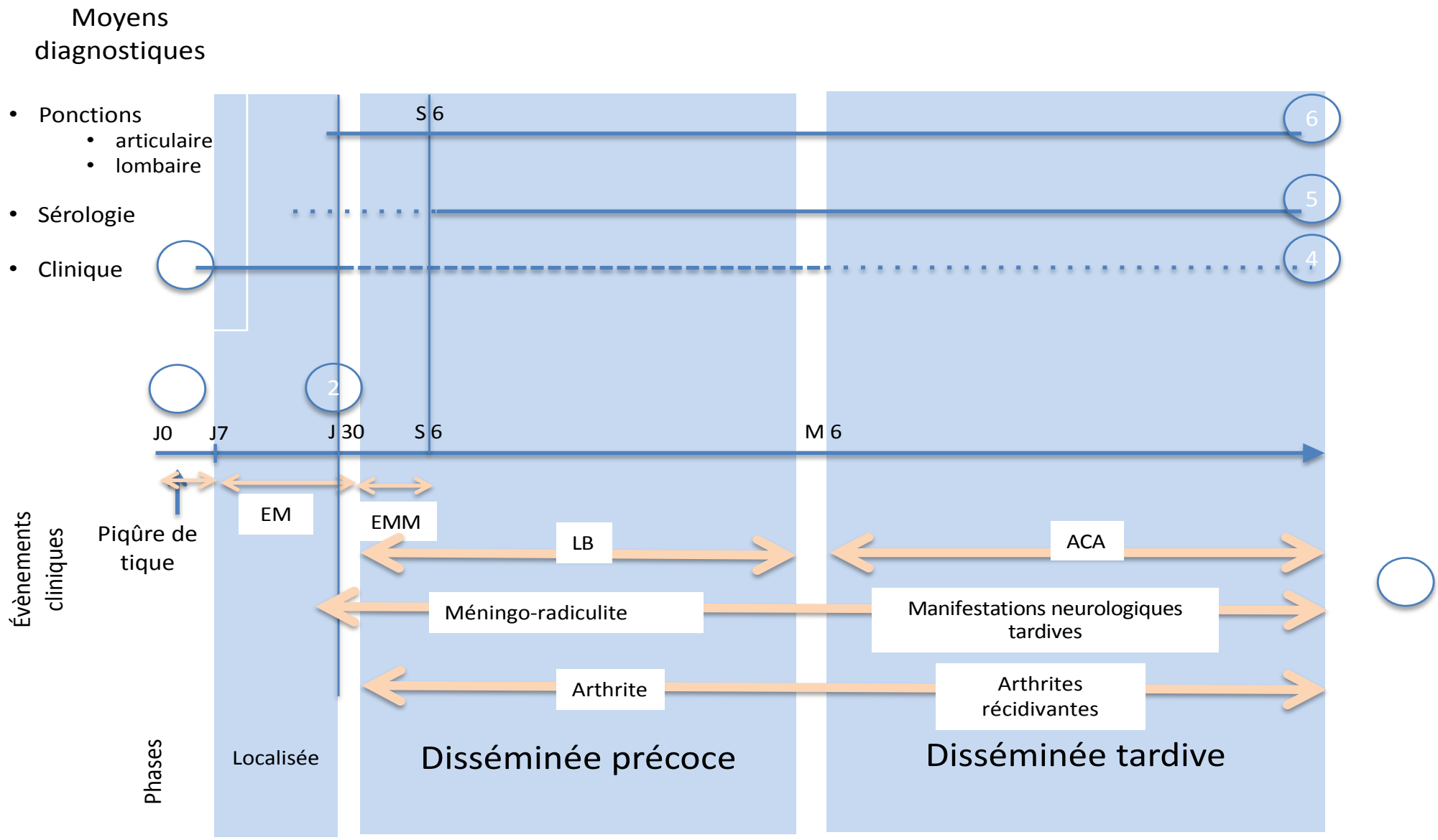
la clinique
manifestations précoces
manifestations tardives

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
S 6
6
5
4
2
J0
J7
J 30
S 6
M 6
EM
EMM
Piqûre de tique
Évènements cliniques
LB
ACA
Méningo-radiculite
Manifestations neurologiques tardives
Arthrite
Arthrites récidivantes
Phases
Localisée
Disséminée précoce
Disséminée tardive

Borréliose articulaire - Stratégie diagnostique

Monoarthritis or oligoarthritis of large joints

Screen for the following at anamnesis and physical examination

- Portal of entry, especially cutaneous
- History of tick exposure, tick bite, or erythema migrans
- Non-specific signs such as fever
- Extra-articular signs : uvetis, chronic inflammatory bowel disease, psoriasis, axial disorders (inflammatory back-pain, inflammatory chest pain), enthesopathy-related impairment (Achilles tendon, ligamentum patellae, etc.) or other signs suggestive of rheumatic, microcrystalline, or autoimmune inflammatory disease.

+

Synovial fluid aspirate

- Cell count:
  - Confirms the inflammatory aspect of the synovial fluid (leukocytes >2,000/mm³).
  - Non inflammatory fluid(<1,000 /mm³) rules out Lyme arthritis
- Bacteria :
  - Rules out another diagnosis : septic arthritis
- Microcrystals :
  - Rules out another diagnosis : microcrystalline arthritis

In the absence of another diagnosis and when suggestive signs and symptoms are observed

Blood serology for Lyme disease

Negative

Lyme arthritis diagnosis ruled out

Positive

Should be confirmed by synovial fluid aspiration because Lyme borreliosis accounts for a minority of arthritis causes

- *Borrelia* PCR in synovial fluid may be performed if the clinical signs and symptoms are compatible or in cases of diagnostic uncertainties
- Synovial fluid serology is not indicated.

Borréliose articulaire

- **Le diagnostic s'intègre dans une démarche de bilan étiologique d'une arthrite**
  - Importance du diagnostic différentiel
  - Place des examens complémentaires
    - Analyse du liquide articulaire : recherche de caractéristiques inflammatoires
    - Valeur diagnostique de la sérologie dans ces situations
      - excellente sensibilité : une sérologie négative doit faire éliminer le diagnostic

Tests diagnostiques borréliose 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 recommandée	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 intra-thécale (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	/
Arthrite de Lyme	IgG	**IgG : 94%** IgM : 39%	IgG : 97% IgM : 95%	PCR liquide articulaire: Sensibilité 36-85%	PCR biopsie synoviale

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 2ème & 3ème G**
  - ✓ **Inconstamment sensible aux macrolides**
  - ✓ **Résistant** aux quinolones, rifampicine, céphalosporines 1ère G

- **Plusieurs études randomisées, (n° 1, Connecticut, 1980-1982)**

Steere AC et al. Annals Intern Med 1983

Annals of Internal Medicine®

MENU

ARTICLES | 6 MAY 2003

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**

Wormser GP et al. Annals Intern Med 2003

Conférence consensus, 2019: Erythème migrant

ANTIBIOTIQUE		POSOLOGIE	DUREE
Adultes et enfants à partir de 8 ans			
1ere 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
2eme 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			
1ere 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
2eme 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 1ere 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., 2eme ligne (échec ou contre-indication doxycycline)	2 g x 1/j IV	80 mg/kg x 1/j (max 2 g)	
Amoxicilline PO, 3eme ligne	1 g x 3/j	80 mg/kg/j en trois prises (max 3 g)	

** Dattwyler RJ et al. Wien Klin Wochenschr. 2005*

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

Indication	Treatment	Duration, days (range)
Tick bite in the United States	Doxycycline, 200 mg in a single dose[a,b]; (4 mg/kg in children ≥8 years of age) and/or observation	…
Erythema migrans	Oral regimen[c,d]	14 (14–21)[e]
Early neurologic disease		
Meningitis or radiculopathy	Parenteral regimen[c,f]	14 (10–28)
Cranial nerve palsy[a,g]	Oral regimen[c]	14 (14–21)
Cardiac disease	Oral regimen[a,c,h] or parenteral regimen[a,c,h]	14 (14–21)
Borrelial lymphocytoma	Oral regimen[c,d]	14 (14–21)
Late disease		
Arthritis without neurologic disease	Oral regimen[c]	28
Recurrent arthritis after oral regimen	Oral regimen[a,c] or parenteral regimen[a,c]	28 14 (14–28)
Antibiotic-refractory arthritis[i]	Symptomatic therapy[j]	…
Central or peripheral nervous system disease	Parenteral regimen[c]	14 (14–28)
Acrodermatitis chronica atrophicans	Oral regimen[c]	21 (14–28)
Post–Lyme disease syndrome	Consider and evaluate other potential causes of symptoms; if none is found, then administer symptomatic therapy[a]	…

Wormser GP et al. Clin Infect Dis 2006

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 30 jours puis Doxycycline 200 mg/j 60 jours *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

RESEARCH LETTER

Neoplasms Misdiagnosed as "Chronic Lyme Disease"

Table. Test Results and Treatments Prescribed for Patients Misdiagnosed With Chronic Lyme Disease

Test Result and Treatment	Case No.		
	1	2	3
Lyme test results	EIA: not performed Western blot: IgG 1/10 scored bands (negative)	C6 EIA: positive Western blot: IgG 1/10 scored bands (negative)	Initial test: Whole-cell sonicate EIA: positive Western blot: not performed Subsequent test: C6 EIA: positive Western blot: IgM 3/3 scored bands (positive), IgG 2/10 scored bands (negative)
Interpretation in clinical context	Negative	Negative	Initial test: Consistent with early Lyme disease (although reflex Western blot should have been performed) Subsequent test: Consistent with previously treated early Lyme disease
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]	Doxycycline (100 mg twice daily) for 28 d, plus 2 additional 21-d courses of doxycycline

Nelson C et al. JAMA Intern Med 2015

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. JNI 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*)

« Symptomatologie somatique persistante » (SSP) : Forte prévalence

- En population générale : 6%
- En ville : 16% Cs
- En Médecine de 2e recours : 33% Cs (In: Creed F, Henningsen P, Fink P (eds). Medically unexplained symptoms, somatization and bodily distress. Developing better clinical services. Cambridge, Cambridge University Press, 2011, pp. 1-42)
- Si Cs pour Borréliose de Lyme: 36 % et 56 % des Dg aux USA dans les années 1990 (Steere AC et al. JAMA 1993; 269:1812–6; Reid MC et al. Ann Intern Med 1998; 128:354–62)

Appellation traditionnelle des principaux troubles fonctionnels par spécialité médicale non psychiatrique

Gastroentérologie	Sd de l'intestin irritable, dyspepsie
Gynécologie	Sd pré-menstruel, vulvodynie
Rhumatologie	Fibromyalgie
Cardiologie	Précordialgies à coronaires saines
Pneumologie	Sd d'hyperventilation
Medecine interne	Sd de fatigue chronique
Neurologie	Céphalées de tension
Allergologie	Intolérance environnem idiopathique

Micoulaud-Franchi JA et al. Déf troubles somatoformes. Rev Prat Fev 2019

Lyr

Symptômes d

Si la maladie de I le faire quand elle
plus tardive. En s ressemblent aux
symptômes de bea

Pour aider les mé icain spécialiste de
cette pathologie, a

Si un patient répc rrive pas à déceler
l'origine des symp Lyme pourrait être
prise en considéra

C'est la somme (médecin vers une
maladie de Lyme

- [ ] Douleurs articulaires (genou, poignet, doigts, coude, hanche...)
- [ ] Orteils et pieds gonflés
- [ ] Douleurs aux chevilles
- [ ] Sensation de brûlures sous les pieds ou aux mains
- [ ] Crampes au pied
- [ ] Accès de fièvre, de transpiration ou frissons
- [ ] Douleurs musculaires et crampes, difficulté de marcher
- [ ] Fatigue, épuisement, manque d'endurance
- [ ] Perte de cheveux anormale
- [ ] Inflammation de glandes
- [ ] Mal de gorge
- [ ] Douleurs au pelvis ou aux testicules
- [ ] Menstruations irrégulières
- [ ] Seins douloureux, production de lait (lactation)
- [ ] Troubles de la vessie et de la fonction urinaire
- [ ] Troubles de la libido
- [ ] Estomac irritable et sensible
- [ ] Troubles de la fonction intestinale(constipation, diarrhée)
- [ ] Douleurs dans la poitrine et les côtes
- [ ] Souffle court, toux
- [ ] Palpitations cardiaques, extrasystoles, arythmie...
- [ ] Douleurs et/ou inflammations des articulations (arthrite)
- [ ] Raideurs/craquements de la nuque, du cou et du dos
- [ ] Lancements ou douleurs lancinantes dans les muscles
- [ ] Picotements, engourdissements

afis science

Association française pour l'information scientifique

Communiqué de presse, 9 octobre 2019

Maladie de Lyme

La loi peut-elle dire la science à l'encontre du consensus scientifique et au mépris de l'intérêt des patients ?

Une proposition de loi vient d'être déposée par un peu plus de 80 députés de tous bords [1]. Elle vise à *« étudier la reconnaissance de la chronicité de la maladie de Lyme »* et demande de *« définir précisément ce qu'est la forme sévère ou chronique »* de la maladie.

La représentation politique est bien entendu dans son rôle quand il s'agit de décider de l'affectation de budgets de recherche ou d'infléchir une politique de santé publique. Mais est-elle légitime pour établir des faits scientifiques, décider de l'existence d'une nouvelle forme de pathologie ou la définir ?

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 !**
- **Lyme articulaire: 1. doxycycline (28 j); 2. ceftriaxone (28 j)**
- **Aucun bénéfice des antibiothérapies prolongées** sur les symptômes persistants post-Lyme

(cf. études randomisées vs. placebo, unanimes)