

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.



**Diagnostic et
Thérapie de la
borréliose de Lyme**

2008

Diagnostic et thérapie de la borréliose de Lyme

Mise à jour: Mai 2008

Traduction effectuée par H. Schibler avec l'aimable autorisation de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft

Contenu

1	Remarque préliminaire	1
2	Diagnostic de la borréliose	1
2.1	Pratique médicale quotidienne	1
2.2	Symptomatologie de la borréliose de Lyme.....	2
2.2.1	Symptômes de la borréliose de Lyme dans la phase précoce	2
2.2.2	Symptômes de la borréliose de Lyme chronique	3
2.3	Les analyses en laboratoire.....	5
2.3.1	Méthodes de dépistage directes.....	5
2.3.2	Méthodes de dépistage immunologiques indirectes.....	5
2.3.3	Postulat de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft concernant les analyses en laboratoire	7
3	Traitement antibiotique de la borréliose	7
3.1	Monothérapie.....	7
3.2	Thérapie combinée	8
4	Antibiotiques efficaces contre les borrélioses.....	8
5	Annotations.....	9
6	Sources	10
7	Les membres du groupe de travail.....	11

Toutes les informations contenues dans cette brochure reposent sur les données scientifiques les plus récentes ainsi que sur la recherche. Elles ne dispensent cependant pas d'une consultation et d'une prise en charge par un médecin. Concernant le bien-fondé de leurs applications dans chaque cas particulier, la Deutsche-Borreliose-Gesellschaft ne peut en garantir le succès.

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. ne dispense pas de consultations aux patients. Pour ce faire adressez vous aux deux principales organisations d'entraide que sont la "Borreliose und FSME Bund Deutschland e. V." www.borreliose-bund.de ou „Bundesverband Zecken-Krankheiten e. V." www.bzk-online.de.

1 Remarque préliminaire

Rédigé par un groupe de travail de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft, composé des membres suivants:

R. von Baehr, W. Berghoff, H. Bennefeld, H.-P. Gabel, F. Hartmann, W. Heesch, G. Herrmann, P. Hopf-Seidel, B.-D. Huismans, W. Klemann, U. Neubert, A. Roczinski, A. Schwarzbach, B. Weitkus, C. Uebermuth, J. Viebahn, P. Voss

Ces recommandations reposent sur ce qui a été présenté par les membres du groupe de travail lors des assemblées annuelles de 2006 et 2007 de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft. Les indications critiques et compléments ont été pris en considération dans ces recommandations. La présente version correspond à l'état de la discussion de février 2008. Ces recommandations seront par ailleurs discutées et actualisées.

Dans ce qui suit, le terme borreliose est employé pour parler de la borreliose de Lyme.

2 Diagnostic de la borreliose

L'objectif du diagnostic est la reconnaissance la plus précoce possible et le traitement de la borreliose ainsi que le contrôle du succès de la thérapie effectuée.

2.1 Pratique médicale quotidienne

Dans la pratique quotidienne, 3 situations différentes se présentent normalement :

Situation 1

Le patient se présente au cabinet médical avec **la tique plantée dans la peau** ou immédiatement après l'avoir ôtée. Il est nécessaire de lui fournir certaines recommandations

- surveiller l'endroit où a eu lieu la piqûre de tique au moins pendant 4 semaines (6 semaines maximum) et de se représenter à nouveau dès l'apparition d'une rougeur
- Cela vaut aussi pour l'apparition de fièvre sans rougeur (érythème)
- Pour les autres symptômes comme par exemple des céphalées, des douleurs articulaires ou radiculaires qui apparaissent nouvellement chez le malade, l'observation doit avoir lieu pendant au moins 12 mois. Etant donné que les premières manifestations de la borreliose peuvent apparaître après une période encore plus longue, la borreliose est toujours le diagnostic différentiel

à prendre en compte pour «une maladie floue après une piqûre de tique initiale».

L'investigation d'une recherche sérologique immédiate est seule sensée, s'il s'agit d'une piqûre de tique pendant une activité professionnelle (à l'exclusion d'une précédente infection de Borreliose) ou de patients avec antécédents d'une anamnèse de borreliose

Si la tique est disponible, il existe la possibilité, au moyen de l'analyse PCR pour la bactérie borrelia, de prouver s'il s'agit d'une tique infectée. Cet examen n'est pas une nécessité absolue, car même un résultat de PCR négatif ne peut exclure à 100% la présence de la bactérie borrelia et avec une PCR positive la transmission de la bactérie peut ne pas avoir eu lieu (11). Si le médecin recommande cet examen, il ne pourra pas faire autrement après un résultat de test positif que de prescrire un traitement antibiotique comme lors de la manifestation du stade précoce de la borreliose, car une infection par la bactérie borrelia peut avoir eu lieu.

Situation 2

Le malade décrit des symptômes qui pourraient corroborer des **manifestations précoces** d'une infection par la borrelie. **Un érythème migrant ou une semblable manifestation cutanée sont des indications pour un traitement immédiat.**

Autre anamnèse: Contact avec des animaux domestiques ou sauvages¹? Séjours dans le jardin ou dans la nature? Piqûre de tique²? Pendant quelle durée a-t-elle sucé le sang? Modifications de la zone de piqûre (démangeaison, brûlure, rougeur, enflure, rougeur circulaire, tuméfaction ou autres modifications de couleur ou de consistance)?

Une borreliose précoce peut déjà être supposée, si environ 10 à 14 jours après une piqûre de tique apparaissent (nouvellement) des symptômes d'épisode grippal, une sensation nouvelle de grande fatigue ou d'épuisement avec éventuellement des douleurs articulaires migrantes et fluctuantes.

L'emplacement de la piqûre de tique sur le corps est important en raison des conséquences possibles de l'infection borrelienne dans le voisinage immédiat de la piqûre de tique:

- Région de la tête et du cou > complications neurologiques précoces.
- À la proximité d'articulation > signes arthritiques ou maux dans l'articulation afférente.

Si l'anamnèse et les symptômes parlent en faveur d'une manifestation précoce de la borréliose, une inspection de la peau de l'ensemble du corps est nécessaire. C'est seulement ainsi que des érythèmes multiples discrets ou un lymphocytome peuvent être trouvés (particulièrement chez les enfants sur les lobes d'oreilles, les mamelons ou les parties génitales).

Dans la situation 2, une sérologie (Elisa IgG/IgM et Immunoblot) d'une infection de la borréliose est toujours indiquée. Si la symptomatologie tend vers un soupçon de neuroborréliose, une ponction lombaire est entre autres indiquée avec l'examen des anticorps spécifiques à la borréliose. Uniquement, dans le cas d'un érythème migrant typique, il peut être renoncé dans un premier temps à l'investigation sérologique, mais celle-ci devrait cependant être conduite environ 6 semaines après, afin d'obtenir un point de départ pour la suite du déroulement de l'infection. (Suite en partie 3 (Les analyses en laboratoire))

Pour certains groupes socio-professionnels (notamment agriculteurs, exploitants forestiers et vétérinaires), les conséquences des piqûres de tiques sont dans la liste des maladies professionnelles indemnisées par les organisations professionnelles. Pour obtenir cette reconnaissance, il est impérativement recommandé de documenter de manière soignée l'anamnèse ainsi que les résultats cliniques et de laboratoires par le médecin traitant, ainsi que la réalisation d'un journal quotidien et de photos des lésions par les personnes elles-mêmes concernées.

Situation 3

Le patient se présente avec des symptômes, qui pourraient être occasionnés par les manifestations tardives d'une infection par la borrelia.

Anamnèse: piqûre de tique, risques professionnels, érythème, symptômes antérieurs et actuels.

Examen corporel: notamment changements cutanés? Changements articulaires? Anomalies neurologiques?

En cas de manifestation tardive de la borréliose, les symptômes et les résultats sont moins souvent typiques. Ceux-ci sont:

- Acrodermatite atrophique chronique, y compris de premier degré (spécifique pour une borréliose),
- Morphea (variété de sclérodermie),

- Mono ou oligoarthritis asymétrique des grandes articulations et
- Enthésites chroniques (inflammation des tendons).

Les signes d'une neuroborréliose chronique sont les suivants:

- Neuropathies périphériques, syndromes de douleurs diffuses,
- Troubles cognitifs, modifications psychiques et
- Encéphalite focale (de Rasmussen) (très rare).

Les symptômes communs non caractéristiques comme «état grippal», fièvre, fatigue et épuisement, humeur dépressive, syndrome de mal diffus peuvent se retrouver dans tous les stades de la borréliose.

Dans la situation 3, un diagnostic sérologique pour une infection par la borrelie est toujours indiqué ainsi qu'un examen du Liquide Céphalo-Rachidien (Borrelia IgG- et IgM-ELISA; IgG- et IgM-Immunoblot) en cas de soupçon de neuroborréliose. Dans le cas de résultats sérologiques confus et afin de disposer d'un point de départ pour les contrôles de déroulement de la thérapie, il est recommandé le test LTT pour borrelies (Suite en partie 3 Les analyses en laboratoire)

La borréliose cause des problèmes spécifiques chez les patients âgés, car souvent le diagnostic différentiel doit tenir compte de nombreuses autres maladies (multi-morbidité) avec réactions croisées des symptômes.

2.2 Symptomatologie de la borréliose de Lyme

2.2.1 Symptômes de la borréliose de Lyme dans la phase précoce

Le stade précoce est caractérisé par un érythème migrant qui est constaté dans environ 50% des cas (12) Simultanément survient souvent un épisode pseudo grippal. Les symptômes ou maladies suivants peuvent apparaître déjà dans la phase précoce:

- Arthromyalgies migrantes, arthrites fluctuantes,
- Myosite, bursite,
- Enthésites (inflammation des tendons),
- Douleurs radiculaires,
- Céphalées,
- Maladie des nerfs crâniens (en particulier paralysie faciale),
- Troubles de la sensibilité et

- Troubles du rythme cardiaque: troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, extrasystoles ventriculaires.

2.2.2 Symptômes de la borréliose de Lyme chronique

La borréliose est une **maladie multi organes**. Par conséquent, l'enquête sur un seul domaine peut mener à des erreurs de diagnostic. Ce risque ne peut être évité que par une **collaboration interdisciplinaire** dans la collecte du plus grand nombre d'informations et dans le diagnostic correspondant, selon une analyse multi organique de la maladie.

Les patients atteints de la borréliose chronique évoquent le plus souvent ces principales douleurs: augmentation de la fatigue et épuisement, douleurs musculo squelettiques «migratrices», céphalées, troubles des performances intellectuelles et changements psychiques.

Les symptômes suivants peuvent apparaître lors d'une borréliose chronique (souvent émanant de plusieurs groupes d'organes différents en même temps) (21):

Symptômes végétatifs

- Fatigue, Epuisement,
- Transpiration abondante, manifestations surtout nocturnes et sans effort physique, ainsi que bouffées de chaleur,
- Frissonner et avoir froid,
- Gonflement des ganglions lymphatiques axillaires et inguinaux,
- souvent également lors de la primo-infection,
- Poussées de température,
- Faible résistance physique, sensation de malaise diffus (ne plus jamais se sentir en forme physiquement et
- Nouvelles intolérances aux aliments (et à l'alcool).

Symptômes cardiaques

- Troubles du rythme cardiaque (tachycardie, notamment nocturnes, palpitations, extrasystoles),
- Manifestations cardio-vasculaires incluant blocs AV pouvant aller du 1^{er} au 3^{ème} degré, ventricule gauche ou droit
- Myocardite et/ou péricardite et
- Cardiomyopathie dilatée (CMD).

Symptômes digestifs

- Nausées, crampes et maux d'estomac, éructations,
- maux de ventre diffus avec ballonnements et
- Diarrhées fréquentes, rarement constipation.

Symptômes musculo-squelettiques

- Douleurs articulaires, généralement dans les grandes articulations avec localisation changeante,
- Douleurs musculaires comme lors de courbatures ou de douleurs soudaines comme lorsqu'on reçoit un coup de couteau,
- Impression de raideurs de la musculature,
- Douleurs dans le tibia ou le talon en position couchée,
- Douleurs dans la nuque ou la tête avec rayonnement dans l'épaule,
- Douleurs des tendons, avec ou sans gonflement, avant tout des tendons d'Achille, symptômes identiques au syndrome de canal carpien, douleurs de la voûte plantaire par éperons calcaneés,
- Gonflements récidivants des doigts, orteils, mains,
- Epicondylopathie («tennis elbow») et tendinite du long biceps (Syndrome épaule-bras),
- Douleurs de la cage thoracique de provenance respiratoire avant tout causées par les douloureuses articulations costo-chondrales,
- Douleurs lombaires ou dorsales accentuées la nuit et
- Douleurs articulaires et craquement de l'articulation de la mâchoire.

Symptômes neurologiques

Maladie des nerfs crâniens:

- Modifications olfactives (nerf olfactif),
- Troubles de la vision avec vision floue ou restriction du champ de vision (nerf optique),
- Troubles pupillaires à la lumière avec mydriase (dilatation des pupilles) anisocorie (différence des diamètres pupillaires), douleurs à la mobilisation des yeux, diplopie: vision double (nerf oculomoteur, nerf abducens ou nerf moteur oculaire externe, nerf trochlaire ou pathétique),
- «Maux de dents» et brûlures de la langue ainsi que troubles de la sensibilité du visage par irritation dans la zone d'irrigation du nerf trijumeau,
- Paralysie du visage et de la paupière, le plus souvent unilatéralement, très rarement des deux côtés, douleurs auriculaires, hypersensibilité au bruit, sécheresse oculaire par troubles de sécré-

tion lacrymale, troubles du goût pour le sucré, le salé et l'aigre (nerf facial),

- Acouphènes, baisse importante de l'audition, vertiges (Nerf stato-acoustique),
- Troubles du goût, troubles de la déglutition, maux de gorge unilatéraux, douleurs du fond de la langue (N. glossopharyngien),
- Enrouement, aphonie, troubles de la déglutition et symptômes parasympathiques comme la bradycardie (Nerf vague ou pneumogastrique),
- Amplitude réduite des rotations de la tête et soulèvement des épaules (Nerf spinal accessoire) et
- Troubles de mobilité de la langue avec troubles de la prononciation (Nerf hypoglosse).

Troubles du système nerveux central

- Douleurs et raideurs de la nuque,
- Fréquents et violents maux de tête, diffus ou d'un côté et aussi accentué sur le front, qui répondent à peine aux analgésiques,
- Troubles de la mémoire, de la concentration, de la compréhension, de la lecture, de l'étude, du langage avec de fréquents lapsus et des difficultés à trouver les mots,
- Troubles du sommeil,
- Fluctuations de l'humeur, dépression, irritabilité, agressivité,
- Crises de panique et d'anxiété diffuse et
- SDA (syndrome du déficit d'attention), tics, avant tout chez les enfants.

Troubles du système nerveux périphérique

- Parasthésie (sensation d'engourdissement ou de picotements), douleurs de brûlures, épisodes douloureux «électriques» ou de piqûres, le plus souvent sur les extrémités, occasionnellement sur le tronc,
- de pair avec des variations de la sensibilité (le plus souvent hyperpathie/hyperalgésie),
- douleurs dorsales et sciatiques/brachialgie accentuées la nuit (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth),
- Douleurs du cuir chevelu et des racines des cheveux (douleurs lors du coiffage, dite inflammation des racines capillaires),
- Contractions musculaires involontaires, en partie aussi élévation du tonus musculaire avec une impression de raideur à la marche et
- Perte soudaine de force d'une jambe entraînant le pliage de l'articulation du genou engendrant risque de chute en cas de déclivité.

Symptômes urogénitaux

- Brûlure de la vessie et pression sur la vessie avec pollakiurie (envie d'uriner fréquente),
- Troubles de la miction, incontinence,
- Atteintes sexuelles, perte de libido,
- Troubles de l'érection et
- Syndromes de douleurs récidivantes (prostate, testicules, ovaires, vessie, vagin).

Symptômes oculaires

- Dégradation de la vue, métamorphopsie (distorsion de l'image), réduction du champ visuel/sco tome, troubles de la vision des couleurs, douleurs oculaires, troubles oculomoteurs avec diplopie binoculaire, mouvements oculaires douloureux, strabisme d'origine peu claire,
- Inflammations récidivantes de toutes les parties de l'oeil (conjonctivite, kératite stromale, iritis, uvéite, cyclite, rétinite, papillites, névrite du nerf optique et névrite optique rétro-bulbaire), inflammation des vaisseaux rétinien et inflammations de la rétine et du corps vitré en différentes localisations (Vitré, vascularite rétinienne, périphlébite, choroïdite, choriorétinite, rétinobulbairite), avec ou sans atteinte maculaire,
- Pseudo tumeur orbitale, oedèmes péri orbitaux et lésions et
- Augmentation de la pression oculaire comme à la suite d'un glaucome secondaire.

Symptômes cutanés

- Erythème migrant et lymphocytome borrélien, érythèmes multiples, érythèmes récidivants,
- Acrodermatite atrophique chronique (ACA): modifications cutanées inflammatoires typiques, qui, à la longue, entraînent l'atrophie et
- Taches atrophiques sur des parties du corps (anérodermie) comme résidus d'une dermatite atrophique maculosa.

En raison de la seule communication casuistique sur la présence de l'agent pathogène lors de culture ou de biologie moléculaire réussies ou de tests sérologiques sur un collectif de patients, dans des cas uniques, on peut observer une causalité en rapport avec les cas d'infection de borréliose avec les dermatoses suivantes:

- Exanthème rosé,
- Lymphome cutané malin de type B,
- Sclérodermie circonscrite (syn.: Morphée),
- Lichen scléreux et atrophique,
- Dermatomyosites,
- Panniculite nodulaire et
- Granulome annulaire.

Remarque: Parmi la variété de ces symptômes rares et plus fréquents, seuls l'érythème migrant, le lymphocytome borrélien et l'acrodermatite atrophique chronique (ACA) sont reconnus comme preuve de la maladie (pathognomonique).

2.3 Les analyses en laboratoire

Une analyse en laboratoire rationnelle et ciblée est toujours indiquée, si les symptômes et les douleurs indiqués par les patients ou les signes cliniques trouvés, pourraient résulter d'une borréliose.

2.3.1 Méthodes de dépistage directes

La borréliose est une maladie infectieuse. Parmi les critères strictement scientifiques (valables particulièrement pour les études comme base pour les publications scientifiques), seule l'existence de la borrelia obtenue par culture est la preuve d'une infection active. La sensibilité de cette méthode est cependant trop faible pour la pratique quotidienne.

La présence de l'ADN de la borrelia au moyen de la «polymerase chain reaction» (**PCR-borrelia**) n'est certes pas une preuve à 100% de présence de bactéries vivantes, mais représente une haute probabilité d'une infection active. La sensibilité de la PCR borrelia est relativement faible, particulièrement lors des manifestations tardives de la borréliose. Cependant, dès lors que le liquide céphalorachidien est disponible en cas de soupçon de neuroborréliose, ou des biopsies cutanées suspectes ou autre biopsie ou ponction disponible, il conviendrait de rechercher la présence de l'agent pathogène.

Observation: Chez les patients atteints de manifestations tardives, à fortiori lors d'une borréliose persistante, particulièrement dans l'attente d'une expertise, il conviendrait de procéder à plus de recherche de l'agent pathogène, par la **PCR-borrelia et culture sur biopsies de peau ou autres tissus atteints**.

La PCR borrelia n'est pas encore pour le moment, une investigation sujette à remboursement en Allemagne. La culture, quant à elle, l'est.

La sensibilité de ces méthodes est en effet relativement faible, la spécificité et avec cela la valeur de la preuve d'une infection de Borréliose est cependant très élevée, ce qui peut être très important dans les difficultés connues dans le cadre d'expertises.

2.3.2 Méthodes de dépistage immunologiques indirectes

Détection d'anticorps contre les borrelies

La sérologie est la base diagnostique lorsque se pose la question d'une infection borrelienne

Sur le grand nombre de kits de tests se trouvant sur le marché, émis par différents fabricants, et pour toutes les méthodes de tests (ELISA, Immunofluorescence, Immunoblot (Western Blot)), existe une comparabilité restreinte des résultats des différents laboratoires. Pour cette raison, il conviendrait de mentionner dans le résultat d'examen, la méthode utilisée et le nom du fabricant du dudit test.

L'investigation sur la présence d'anticorps spécifiques à la borrelia n'est possible uniquement que par un *Immunoblot*. A cet effet, il conviendrait, en présence de soupçon clinique, d'infection borrelienne, de procéder, dans tous les cas, à l'*Immunoblot*.

Sur l'ordonnance pour le laboratoire, il devrait être mentionné ainsi: **Sérologie borrelieuse inclus Immunoblot borrelia**.

Recommandée par le RKI (Robert Koch Institut) Centre National de Référence allemand et rendue obligatoire par l'Union des caisses d'assurance maladie, la démarche d'un immunoblot à procéder uniquement en cas de sérologie positive, est à rejeter car de cette façon, jusqu'à 15% de patients pourront se retrouver dans la catégorie d'une fausse sérologie négative. La raison en est que, le spectre des antigènes de l'Immunoblot, n'est pas identique à ceux contenus dans la sérologie de base dite ELISA. L'immunoblot est la plus spécifique et la plus sensible investigation dans la méthode de détection des anticorps contre les borrelies.

La qualité de la sérologie borrelia a sans aucun doute, été améliorée par l'introduction des antigènes recombinants. Il est à critiquer cependant:

- qu'il n'y ait pas jusqu'ici de directives obligatoires pour les fabricants de programmes de diagnostic, indiquant quels antigènes spécifiques borrelies devraient être présents dans le kit de test et
- qu'actuellement, il n'existe pas encore de cahier de charges, au travers d'un panel de sérums appropriés, avant l'homologation par un organisme d'Etat, légitime et indépendant.

Un diagnostic sérologique négatif, surtout dans les manifestations précoces de l'infection aux borréliées, ne peut exclure une borréliose.

Un résultat sérologique positif exprime que, le patient a, à un moment quelconque, contracté une infection à la borrélie. Il n'est, cependant, pas possible de déterminer, si cette infection, au moment précis, est encore active ou déjà guérie. Cette décision ne peut être prise que par le médecin traitant sur la base des symptômes existants et des maux de son patient. La notion de «cicatrice sérologique» en liaison avec un résultat sérologique positif, ne devrait pas être utilisée sans la connaissance de la clinique correspondante.

Analyse du LCR

En cas de suspicion clinique de manifestation de la borréliose dans le domaine du système nerveux central, une analyse du liquide céphalo-rachidien est indiquée avant et, le cas échéant, après le traitement antibiotique (thérapie de contrôle). Une pléocytose, augmentation de la teneur en protéines et la preuve d'une synthèse intrathécale des anticorps spécifiques à la bactérie borrélia (pour cela un échantillon de sang doit toujours être obtenu en même temps) sont considérées comme preuve d'une neuroborréliose aigue. Dans le cas d'une symptomatologie neurologique dans le développement de la borréliose chronique, ces résultats typiques peuvent être beaucoup plus discrets ou totalement absents. En dépit de sa sensibilité relativement faible, une analyse PCR-Borrelia du LCR devrait toujours être demandée.

Test de transformation lymphocytaire(LTT)

Dans de nombreuses publications, la nécessité de méthodes d'immunologie cellulaire est controversée quant au diagnostic et au suivi de l'évolution de la borréliose. Depuis plus de 20 ans, on a cependant recours au LTT en tant que méthode de détection des cellules mémoire T spécifiques de l'antigène, même chez les patients atteints de borréliose. Récemment ont été publiés deux travaux (6, 23).

Quant à la nécessité de méthodes d'immunologie cellulaire dans le domaine des tests de laboratoire de diagnostic de la borréliose, on peut avancer les arguments suivants:

1. La sensibilité des méthodes de recherche d'agents pathogènes est trop faible dans la pratique quotidienne.
2. Un résultat sérologique positif n'est à lui seul, aucunement la preuve d'une borréliose active, étant donné que les manifestations précoces

peuvent guérir spontanément ou être éliminées par les traitements antibiotiques. Non seulement les IgM, mais surtout les anticorps IgG peuvent persister pendant des années. D'autre part, un résultat sérologique négatif ne permet pas l'exclusion certaine de l'existence d'une infection active, en particulier dans les manifestations précoces de la borréliose

Au cas où aucun résultat positif de culture ou de PCR-borrelia ne serait présent, un indice peut être obtenu avec le LTT-borrelia, à savoir si dans ce cas concret, il pourrait s'agir d'une infection actuellement active. Il convient toutefois de tenir compte du fait qu'un résultat positif du LTT-borrelia engendre une très haute probabilité, mais n'est pas une preuve qu'il y ait une infection de borréliose active (c'est seulement la preuve qu'il y a des agents pathogènes). La condition préalable pour accorder une telle importance au résultat du LTT-borrelia est que le laboratoire réalisant le test garantisse le niveau élevé de sa sensibilité et de sa spécificité. Dans le stade précoce d'une infection borrelienne (même dans le cas d'érythème migrant), le LTT est déjà distinctement positif et deviendra négatif, en principe 4 à 6 semaines après la fin d'un traitement antibiotique mené avec succès ou régressera du moins d'une manière nette.

Les indications pour le LTT-borrelia sont:

- Preuve d'une infection de borréliose active lors d'une clinique ambiguë,
- Un contrôle de thérapie 4 à 6 semaines après la fin du traitement antibiotique et
- Comme point de départ pour les contrôles en cas de soupçons cliniques d'une récurrence d'infection de borréliose.

Un certain nombre de laboratoires proposent, pour répondre à ces questions, d'autres méthodes pour faire la preuve d'une activation de lymphocytes T spécifiques à la borréliose, comme par exemple le test ELISpot. Dans ce cas, l'induction d'une synthèse de cytokines est mesurée sur le plan cellulaire. (24) L'avantage de ces tests réside dans le fait qu'un résultat d'analyse est disponible déjà 2 jours après (pour le LTT, ce sont 6 jours) La Deutsche Borrelia-Gesellschaft ne peut cependant pas évaluer ce test actuellement, car à la différence du LTT-Borrelia, les laboratoires n'ont pas encore porté à sa connaissance de données sur sa sensibilité et sa spécificité, ni de protocole opératoire sur ces analyses. En outre, il est recommandé d'effectuer en parallèle des analyses avec Immunoblot, ELISpot et LT Test.

CD57 +Cellules NK?

Les cellules NK CD57+ sont un sous-groupe des cellules NK. D'après (22) les cellules NK CD57 sont significativement diminuées chez les patients atteints de neuroborréliose. Selon cette étude, une augmentation de ces cellules est à considérer comme critère de réussite du traitement antibiotique. Une fonction biologique spécifique de ces cellules NK pour des défenses immunitaires contre borrelia n'est pas connue jusqu'ici.

Une évaluation définitive des cellules NK CD57+ comme base de diagnostic sérologique d'une borréliose ne peut être effectuée en ce moment en raison de données insuffisantes.

2.3.3 Postulat de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft concernant les analyses en laboratoire

- L'obligation légale pour les assurés de la sécurité sociale, telle qu'existante jusqu'à présent, de faire effectuer une sérologie «par paliers» devrait être abandonnée.
- Le LTT-borrelia devrait être considéré comme méthode de preuve indirecte d'une borréliose active et donc remboursé par la caisse d'assurance maladie.
- IL faudrait que la PCR-borrelia soit remboursée en Allemagne.

3 Traitement antibiotique de la borréliose

3.1 Monothérapie

Concernant la borréliose chronique et son traitement par antibiotiques, il n'existe pas, actuellement, d'études randomisées. Il peut seulement être renvoyé vers (10, 14, 15, 16, 17) avec des traitements à durée limitée et des résultats contradictoires.

Les directives de médecine interne (consensus 2007/2008), concernant la section «borréliose de Lyme», ne mentionnent pas le tableau nosographique de la borréliose chronique sauf exception de neuroborréliose chronique. Il en découle que, chaque traitement, y compris l'antibiothérapie pour la borréliose chronique, représente un usage off-label, dès lors que ces directives sont érigées en base. D'autre part, de nombreux travaux scientifiques documentent l'existence de la borréliose chronique, comme par exemple (1, 2, 7, 9, 8, 13, 20). Il faut que le patient soit informé au sujet de cet usage off-label.

Borréliose au stade précoce	
Minocycline	2 x 100 mg/jour
Doxycycline	400 mg/jour
Azithromycine	500 mg/jour
Amoxicilline	3000 mg/jour
Cefuroxime	500 mg/jour
Clarithromycine	2 x 500 mg/jour

Durée: dépend du déroulement clinique, au minimum 4 semaines, si l'antibiothérapie est inefficace et en ce qui concerne EM: maximum 2 semaines (puis changer)

Borréliose chronique	
Céfotaxime	3 x 4 g
Céftriaxone	2-4 g
Benzathine-Pénicilline G	1,2 MI 2 x sem.
Minocycline	2 x 100 mg jour
Doxycycline	400 mg jour
Azithromycine	500 mg jour
Clarithromycine	2 x 500 mg jour
Métronidazol	1,2 g
Hydroxychloroquine	200 mg

Durée: 3 à 6 mois, dépend du déroulement clinique. Si l'antibiotique est inefficace: en changer, au plus tôt après 6 semaines, au plus tard.

Métronidazol maxi 10 jours

Chez les enfants et les personnes en sous-poids, le dosage des antibiotiques doit être adapté à ce poids.

Le traitement par les céphalosporines de troisième génération est d'abord administré en continu, et ensuite sous forme pulsée soit: les médicaments sont donnés trois à quatre jours par semaine, Ceftriaxon 2-4g/jour, Cefotaxim 2-3 x 4 g/jour.

L'introduction des céphalosporines est considérée de manière critique par certains médecins de la Deutsche Borreliose-Gesellschaft, car ils craignent l'intensification de la présence intracellulaire de la bactérie borrelia et la formation de kystes par les bêta-lactamines (19, 18). Le métronidazole et l'hydroxychloroquine sont efficaces in vitro sur les formes kystiques (3, 4, 5).

Contrôle hebdomadaire de la petite formule sanguine, GPT et créatinine, par la suite toutes les deux à trois semaines. Si emploi de céftriaxone: échographie de la vésicule biliaire toutes les trois

semaines; avec utilisation de macrolides: ECG toutes les deux semaines.

Lors de chaque traitement antibiotique, indépendamment du stade de l'infection à la borrelia, subsiste le danger d'une réaction Herxheimer. A cet effet, en cas d'urgence, des corticoïdes devraient être administrés par voie parentérale (et non de manière prophylactique), selon l'intensité des réactions.

Lors de traitements de la borreliose de Lyme, en particulier lors de traitements sur longues durées et associés à des thérapies combinées, il convient d'appliquer un traitement microbiologique afin de préserver la flore intestinale et soutenir le système immunitaire. (par exemple: Perenterol 205, Mutaflor, Omniflora). En cas d'apparition de mycose gastrique, il convient d'adopter un traitement antimycosique, sur toute la durée du traitement et au-delà sur environ 1 mois. Lors de mycoses buccales et génitales, les remèdes habituels devraient être utilisés.

3.2 Thérapie combinée

Dans le choix des combinaisons d'antibiotiques pour le traitement d'une borreliose chronique, la demi-vie, l'efficacité intracellulaire, l'action sur les formes kystiques et la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien devraient être pris en considération (voir la section 5). Dans leur efficacité, les céphalosporines de la 3ème génération se complètent avec la minocycline (passe dans le LCR) ou la doxycycline; la minocycline (ou la doxycycline) se complètent alternativement avec les macrolides avec l'utilisation simultanée d'hydroxychloroquine.

Le métronidazole devrait dans la mesure du possible, être appliqué par voie parentérale pendant 10 jours et ceci, à la fin du traitement antibiotique.

Bétalactames		Durée: généralement 2 à 3 mois
Ceftriaxone	2-4 g jour	
Céfotaxime	2-3 x 4 g jour	
Tétracyclines		
Minocycline	2 x 100 mg jour	
Doxycycline	400 mg jour	
Macrolides		
Azithromycine	500 mg jour	
Clarithromycine	2 x 500 mg jour	
Télithromycine	400 mg jour	
Autres		Métronidazole < 10 jours
Métronidazole	1,2 g jour (parental de préférence)	
Hydroxychloroquine	200 mg jour	

4 Antibiotiques efficaces contre les borrelies

Antibiotiques efficaces contre les borrelies avec indication de la durée d'efficacité (demi-vie), pénétration intra cellulaire, pénétration LCR et action sur les formes kystiques. Pénétration LCR: liquide/Concentration sérum en %:

Antibiotiques	Efficacité intracellulaire	Pénétration LCR	Efficacité sur formekystique	Concentration plasmatique Demi-vie
Bétalactames				
Céftriaxone	-	17%	-	8 h
Céfotaxime	-	+	-	1 h
Céfuroxime-Axetil	-	-	-	1 h
(Benzylpénicilline, Pénicilline G)	-	+	-	40 min
(Benzathine-Pénicilline G)	-	+	-	3 jours
(Phénoxyéthylpénicilline)	-	-	-	30 min
Amoxicilline	-	-	-	1 h
Imipeneme	-	-	-	1 h
Tétracyclines				
Doxycycline	+	(14%)	-	15 h
Minocycline	+	40%	-	15 h
Macrolides				
Clarithromycine	+	- 2-5%	-	4 h
Azithromycine	+	-	-	68 h Tissulaire-demi-vie
Telithromycine	+	-	-	2-3 h
Roxithromycine (n. Gasser (3))	+	-	-	10 h
Gyrase-Hemmer				
Gemifloxacin ⁵	+	20%	-	>12 h
Autres				
Métronidazole	+	+	+	
Hydroxychloroquine	+	+	+	

5 Annotations

¹ La colonisation des tiques par les animaux sauvages, notamment par les rats et chevreuils est immense (jusqu'à 1000 tiques/chevreuil) et le danger existe lors de la manipulation d'animaux morts (c'est le cas des chasseurs qui dépouillent le gibier!) par la transmission de l'animal vers l'homme, par exemple de minuscules

nymphes, qui sont pratiquement invisibles. Il en est de même pour les animaux domestiques qui sont autorisés à circuler dehors librement et avec lesquels on (les enfants)! fait des câlins. Chaque séjour «au vert» occasionne le risque de contact, mais surtout dans les herbes hautes et les buissons.

² La majorité des infections occasionnées par la bête à 8 pattes, sont des nymphes transparentes; 1,2 à 2 mm dans leur état gorgées de sang; en second lieu par les femelles adultes avec l'arrière-train rouge (les mâles sont tout noirs par leur couverture totale exosquelette).

³ Un érythème migrans (EM), c.à.d rougeur migrante est aussi nommé «rougeur vagabonde», parce que son diamètre s'agrandit d'une façon typique avec le temps avec un centre qui disparaît, mais il ne sera constaté que dans 40-60% des cas d'infection de borréliose (12). Même sa forme peut être très variable suivant le site de la piqûre. Elle est, le plus souvent non circulaire sur le cuir chevelu, entre les orteils, aux aisselles et à l'aîne. L'érythème ou l'ourlet du pourtour peuvent être livides ou si pâles, qu'ils sont à peine visibles. Un petit nodule très rouge (lymphocytome) encerclé, peut subsister au centre de ce disque d'érythème. Occasionnellement, il fut également observé de petites vésicules ou petites nécroses. Des sensations de brûlures ainsi que des démangeaisons peuvent être le signe de l'évolution d'un EM. Pour le patient, cette rougeur peut également constituer le seul signe d'une réaction locale.

Un lymphocytome borrélien peut se développer à la place d'un EM, mais également en liaison avec celui ci ou bien dans le cadre évolutif d'une acrodermatite atrophique chronique. Il se constitue d'un amas de lymphocytes sous formes nodulaires dans des tissus mous, comme par exemple les lobes des oreilles chez les enfants (très typique) les mamelons ou le scrotum, mais a pu également être observé sur d'autres parties du corps en l'occurrence l'aîne et la nuque.

⁴ De façon typique, survient de 10 à 14 jours après l'infection, une soi-disant «grippe borrélienne» avec tous les symptômes d'une vraie grippe hormis les signes infectieux constitués par la rhinite et la toux. Elle peut être accompagnée de fièvre, mais ce n'est pas forcément toujours le cas. Le plus souvent, prédomine un sentiment diffus de maladie, de malaise sans que la maladie ne soit réellement déterminable. Des symptômes intestinaux ne sont pas rares et sont souvent diagnostiqués comme grippe intestinale, sans que la corrélation avec une infection à la borrelia ne soit mise en évidence. Cela vaut surtout pour les cas qui ne développent pas d'EM. A partir de cet instant de l'infection borrélienne, les vaccinations, les anesthésies ainsi que les infections banales seront considérablement moins bien supportées.

⁵ En ce qui concerne les chinolines, seul un traitement à la gémyfloxacin doit être envisagé. En vérité, elle n'est pas autorisée en Allemagne; bien qu'importée. Egalement aux USA, cette substance n'est point autorisée dans le cadre d'un traitement de borréliose.

6 Sources

- (1) E **Aberer**, F Koszik, M Silberer. Why is chronic Lyme borreliosis chronic? *Clin. Inf. Dis.* 25 Suppl. 1 (1997) 64-70.
- (2) ES **Asch**, DI Bujak, M Weiss, MG Peterson, A Weinstein. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol.* 1994 (3):454-61.
- (3) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. *APMIS.* 1999 Jun; 107(6):566-76.
- (4) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol.* 2002 Mar; 5(1):25-31.
- (5) Ø **Brorson**, SH Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. *Int Microbiol.* 2004 Jun; 7(2):139-42.
- (6) V **von Baehr**, Ch Liebenthal, B Gaida, F-P Schmidt, R von Baehr, H-D Volk. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. *J Lab Med* 31(3) (2007)149–158.
- (7) B **Binder**, H Kerl und RR Müllegger. Differentialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderer Berücksichtigung der chronischen venösen Insuffizienz; *Phlebologie* 6 (2004) 191-198.
- (8) R **Dinser**, M Jendro, S Schnarr, and H Zeidler. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? *Ann Rheum Dis.* 64(4) (2005)519-523.
- (9) S **Donta**. Late and chronic Lyme disease. *Medical Clinics of North America* 86(2) (2002) 341-349.
- (10) BA **Fallon**, JG Keilp, KM Corbera KM, E Petkova, CB Britton, E Dwyer, I Slavov, J Cheng, J Dobkin, DR Nelson, HA Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13):992- 1003.
- (11) V **Fingerle**, B Wilske. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose" im Rahmen der "Gesundheitsinitiative: Bayern aktiv". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. (2005) <http://www.stmugv.bayern.de/gesundheit/vorsorge/doc/borreliose.pdf>
- (12) D **Hassler**, I Zöller, M Haude, HD Hufnagel, HG Sonntag. Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. *Dtsch med Wschr* 117 (1992) 767-774.
- (13) RA **Kalish**, RF Kaplan, E Taylor, L Jones-Woodward, K Workman, AC Steere. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J. Infect. Dis.* 2001, 183: 453-460.
- (14) RF **Kaplan**, RP Trevino, GM Johnson, L Levy, R Dornbush, LT Hu, J Evans, A Weinstein, CH Schmid, MS Klempner MS, Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003 Jun 24;60(12):1916-22.
- (15) MS **Klempner**, LT Hu, J Evans, CH Schmid, GM Johnson, RP Trevino, D Norton, L Levy, D Wall, J McCall, M Kosinski, A Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 345(2) (2001) 85-92.
- (16) LB **Krupp**, LG Hyman, R Grimson, PK Coyle, P Melville, S Ahnn, R Dattwyler, B Chandler. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003 Jun 24; 60(12):1923-30.
- (17) EL **Logigian**, RF Kaplan, AC Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis.* (1999);180(2):377-83.
- (18) LH **Mattman**. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc 3rd ed. (2000)
- (19) V **Preac-Mursic**, G Wanner, S Reinhardt, U. Busch, W. Maget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 24 (1996) 218-226.
- (20) V **Preac-Mursic**, K Weber, HW Pfister, B Wilske, B Gross, A Baumann, J Prokop. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection* 17(6) (1989) 355-9.
- (21) J **Rubel**. Lyme disease, symptoms and characteristics: a compilation of peer-reviewed literature reports. (2006) <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
- (22) RB **Stricker**, EE Winger. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.*76(1) (2001) 43-8.
- (23) E **Valentine-Thona**, K Ilsemann, M Sandkamp.. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 57, Issue 1 (2006) 27-34
- (24) M **Widhe**, S Jarefors, C Ekerfelt, M.Vrethem, S Bergstrom, P Forsberg, J Ernerudh. *Borrelia*-specific Interferon-gamma and Interleukin-4 Secretion in Cerebrospinal Fluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans: Association with Clinical Outcome, *The Journal of Infectious Diseases* 189 (2004) 1881-91.

7 Les membres du groupe de travail

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr
FA für Innere Medizin
Institut für medizinische Diagnostik, Berlin

PD Dr. med. Walter Berghoff
FA für Innere Medizin, Rheinbach

Dr. med. Harald Bennefeld
FA für Neurochirurgie, Sportmedizin, Heinrich Mann Klinik Bad Liebenstein

Hans-Peter Gabel
FA für Allgemeinmedizin, Wolfenbüttel

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
FA für Innere Medizin, Chefarzt a. D., Ansbach

Dr. med. Wolfgang Heesch
FA für Innere Medizin, Vellmar

Dr. med. Gabrielle Herrmann FÄ für Orthopädie, Berlin

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
FÄ für Neurologie und Psychiatrie sowie FÄ für Allgemeinmedizin, Ansbach

Dr. med. Bernd-Dieter Huismans
FA für Innere Medizin, Umweltmedizin, Crailsheim

Dr. med. Wolfgang Klemann
FA für Innere Medizin, Pforzheim

Dr. med. Uwe Neubert
FA für Dermatologie, Dermatologische Klinik LMU München, Akad. Direktor i. R.

Dr. med. Andrea Roczinski
FÄ für Allgemeinmedizin, Königsutter

Dr. med. Armin Schwarzbach
FA für Laboratoriumsmedizin, Augsburg

Dr. med. Barbara Weitkus
FÄ für Kinderheilkunde, Berlin

Cord Uebermuth
FA für Augenheilkunde, Düsseldorf

Dr. med. Jochen Viebahn
FA für Allgemeinmedizin, Gummersbach

Dr. med. Peter Voss
FA für Allgemeinmedizin, Ulm

