



# Borréliose de Lyme

**Pr Jacques REYNES**

**[j-reynes@chu-montpellier.fr](mailto:j-reynes@chu-montpellier.fr)**

- . Département de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Montpellier**
  - . Unité Mixte Internationale «TransVIHMI » (UMI 233 IRD, INSERM U1175)**
- Recherches translationnelles sur l'infection à VIH et les Maladies infectieuses**



Montpellier 23 Novembre 2019

# Borréliose de Lyme :Epidémiologie

## Lyme Disease—A Tick-Borne Spirochetosis?

**Abstract.** A *treponema*-like spirochete was detected in and isolated from adult *Ixodes dammini*, the incriminated tick vector of Lyme disease. Causally related to the spirochetes may be long-lasting cutaneous lesions that appeared on New Zealand White rabbits 10 to 12 weeks after infected ticks fed on them. Samples of serum from patients with Lyme disease were shown by indirect immunofluorescence to contain antibodies to this agent. It is suggested that the newly discovered spirochete is involved in the etiology of Lyme disease.

Lyme disease is an epidemic inflammatory disorder that usually begins with a skin lesion called erythema chronicum migrans (ECM). Weeks to months later the lesion may be followed by neurologic or cardiac abnormalities, migratory polyarthritides, intermittent attacks of oligoarthritides, or chronic arthritis in the knees (1).

Although in the United States cases of ECM were first reported from Wisconsin (2) and southeastern Connecticut (3), Lyme disease as a new form of inflammatory arthritis was first recognized in 1975 in Lyme, Connecticut (4). It has since been reported from other northeastern, midwestern, and western states (5).

Epidemiologic evidence suggests that Lyme disease is caused by an infectious agent transmitted by ticks of the genus *Ixodes*. In the Northeast and Midwest *Ixodes dammini* and, in the West, *I. pacificus* have been incriminated as potential vectors (6, 7). Until recently, all

attempts to isolate the causative agent either from ticks or from patients were unsuccessful.

Recently we isolated from *I. dammini* a spirochete that binds immunoglobulins of patients convalescing from Lyme disease. We also recorded the development of lesions resembling ECM in New Zealand White rabbits on which ticks harboring this spirochete had fed.

Adult *I. dammini* were collected in late September and early October 1981 by flagging lower vegetation on Shelter Island, New York—a known endemic focus of Lyme disease (8). Of 126 such ticks that were dissected, 77 (61 percent; 65 males and 12 females) contained spirochetes. The spirochetes were distributed mainly in the midgut but were occasionally also seen in the hindgut and rectal ampule. No other tissues, including the salivary glands, contained spirochetes. The organisms stained moderately well with Giemsa (Fig. 1); in wet preparations examined by dark-field mi-

- **1976: Maladie de Lyme** (ville du Connecticut), 1<sup>ère</sup> description de l'arthrite de Lyme chez des enfants
- **1982 et 1983: isolement du spirochète** de tique vectrice (Burgdorfer W et al. Science ) et du sang de patients infectés (Benach JI et al. N Engl J Med)

Discovery of the Lyme Disease Agent

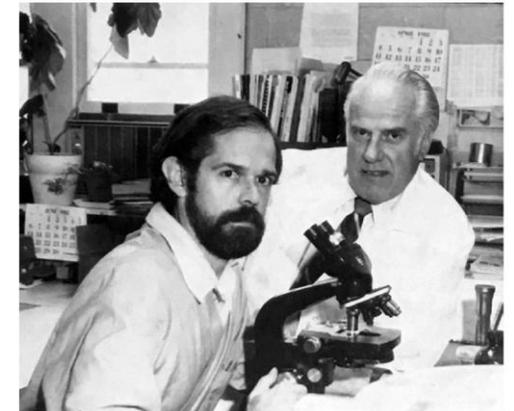
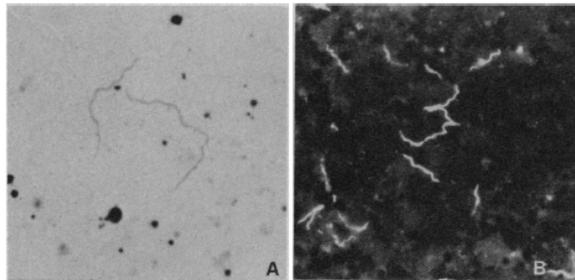


FIG 3 Alan Barbour and Willy Burgdorfer at Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, MT, in June 1982.

- **Agent pathogène:** bactérie, spirochète du genre *Borrelia* (complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* avec 3 espèces responsables en Europe : *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*), culture difficile, réservoir animal vaste (rongeurs, cervidés, oiseaux, tiques)

Fig. 1. *Ixodes dammini* spirochetes in midgut tissues of its tick vector. (A) Giemsa staining ( $\times 1200$ ). (B) Serum of patient J.G. examined by indirect immunofluorescence ( $\times 570$ ).



# Transmission à l'homme essentiellement par piqûre de tique du genre *Ixodes* (*I. ricinus* en Europe)

Arthropodes, parasites de vertébrés. À partir de l'œuf, cycle évolutif comprenant 3 stades : larve, nymphe et adulte (mâle ou femelle)

Hématophage (1 repas sanguin / stade). La piqûre de tique est indolore, inoculation de germe quand régurgitation salivaire importante (en général après fixation  $\geq 24$ h)

## Annexe 1. Photos des différents stades d'une tique



Les trois stades de la tique *Ixodes*. De gauche à droite : femelle, nymphe et larve

Tailles moyennes aux différents stades :

Larve : 1 mm

Nymphe : 1,5 mm

Adulte : 3 mm



Nymphe gorgée (à gauche.) et non gorgée (à droite)

Tailles moyennes aux différents stades :

3 mm (femelles non gorgées) jusqu'à 1 cm (femelles gorgées)

Ces photos sont la propriété du CNR *Borrelia* ®.

# Borréliose de Lyme :

## Epidémiologie

- Contamination entre début du printemps et fin de l'automne (majorité des cas diagnostiqués entre mars et novembre)
- Incidence annuelle moyenne en France métropolitaine entre 2009 et 2017 estimée par le Réseau Sentinelles (MG volontaires), toutes formes cliniques confondues, à 53 cas / 100 000 habitants soit environ 30 000 à 50 000 cas /an
- mais incidence variable selon présence et taux d'infestation des tiques (Nord-Est massif central)
- Maladie professionnelle pour travaux agricoles et forestiers, avec un niveau de séroprévalence rapportée élevée (14,1% chez les forestiers dans le Nord-Est de la France)

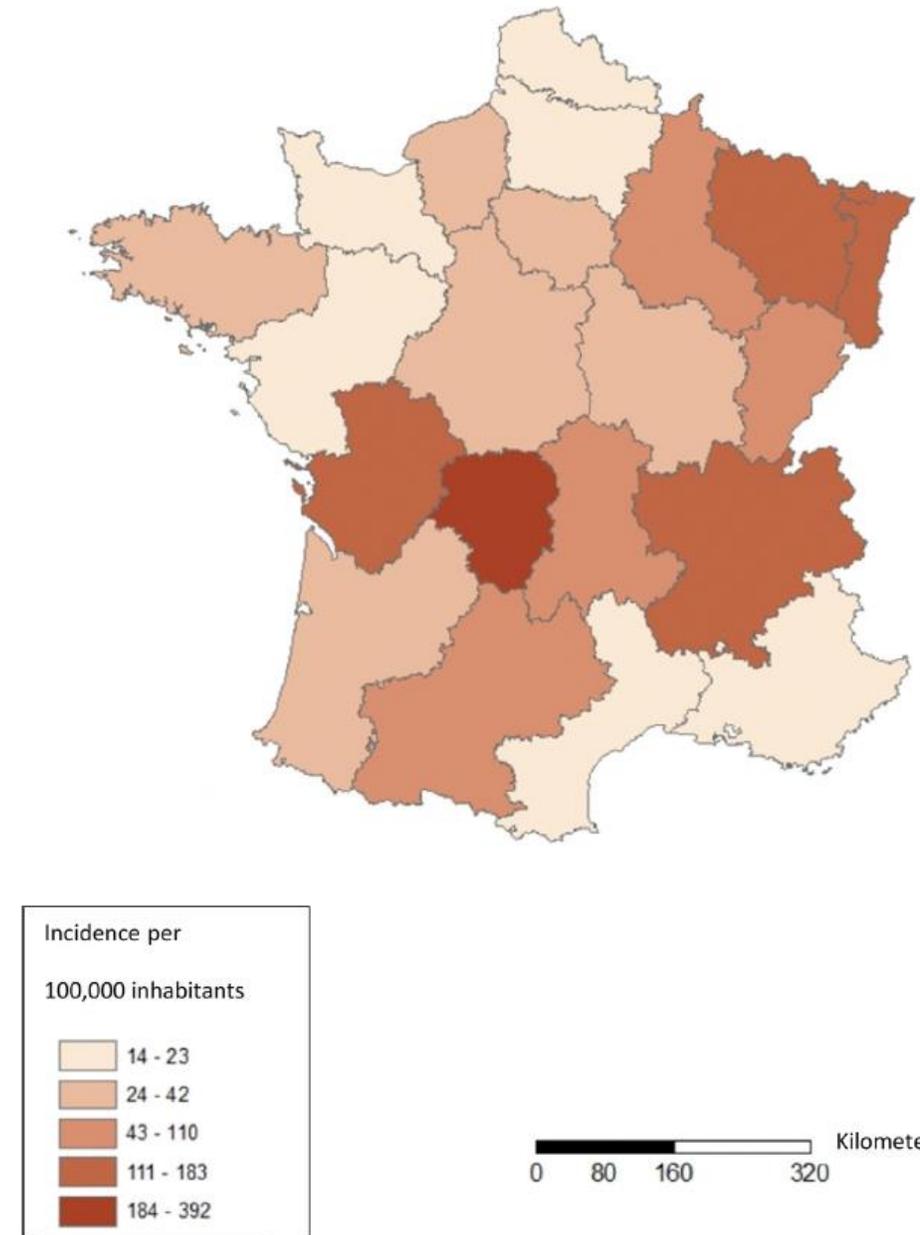


Fig. 3. Estimated incidence of Lyme borreliosis by region, 2013–2017, metropolitan France. Estimation de l'incidence de la Borréliose de Lyme par région, 2013–2017, France métropolitaine. Santé publique France, based on data from the Sentinel network, 2019.

# Borréliose de Lyme : Clinique

- Après piqûre de tique infectée par *Borrelia burgdorferi sensu lato*, en Europe on estime que seuls 5% des sujets développent un tableau clinique et 95% font une séroconversion sans signe clinique
- En cas d'infection active, évolution en 3 phases : forme localisée précoce, formes disséminées précoces, formes disséminées tardives (> 6 mois après l'apparition des premiers symptômes)
- **Forme localisée précoce: « l'érythème migrant » (EM)**
  - **lésion érythémateuse** maculo-papuleuse,
    - débutant 3 à 30 jours après inoculation,
    - extension centrifuge à partir du point de piqûre
    - avec souvent éclaircissement central ou aspect en cocarde, indolore et non prurigineuse,
    - persistant 3-4 semaines, avant de pâlir et disparaître sans cicatrice
  - **association parfois** de fébricule, céphalées, arthralgies
  - **EM parfois absent** ou passé inaperçu (30 % des cas) avec révélation par manifestations précoces ou tardives de dissémination



2 lésions d'érythème migrant

# Borréliose de Lyme : Clinique

## Formes disséminées précoces (moins de 6 mois après inoculation)

- **Lésions cutanées :**
  - EM à localisations multiples, parfois accompagné d'autres symptômes (fièvre, asthénie, myalgies, céphalées) et d'autres manifestations extra-cutanées (cf infra)
  - Lymphocytome borrélien (nodule du lobule de l'oreille, mamelon, scrotum ..., + Fqt enfant)
- **Manifestations neurologiques :** Neuroborréliose (15% des cas en Europe, 5 % après EM)
  - Méningo-radiculite (80% des cas), peut être précoce /EM, sensitive: douleurs importantes, mal calmées par antalgiques dans métamère de la piqûre
  - Nerfs crâniens: paralysie faciale périphérique
  - Atteintes centrales et oculaires (rares) : encéphalitiques, cérébelleuses ou médullaires, névrite optique, uvéites
  - Méningite lymphocytaire (habituellement muette et parfois isolée, céphalées): lymphocytaire, normoglycorachique, avec synthèse intrathécale Ig spécifiques
- **Manifestations articulaires** (10-15% en Europe, plus fréquentes aux Etats Unis):  
Mono ou oligo-Arthrite des grosses articulations (genou)
- **Manifestations cardiaques** (rare en Europe): myocardite (BAV) et/ou péricardite

# Borréliose de Lyme : Clinique

## Formes disséminées tardives

- **Forme cutanée tardive : acrodermatite chronique atrophiante** (érythème violacé jambes d'abord inflammatoires puis atrophie cutanée , typiquement au-delà de 50 ans)
- **Manifestations neurologiques diverses**(encéphalomyélites chroniques, polyneuropathies ,... )
- **Manifestations articulaires:** Mono ou oligo-Arthrite des grosses articulations (genou)

## Symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) (HAS Juin 2018)

- **Définition proposée:**
  - Une piqûre de tique possible, avec ou sans antécédent d'érythème migrant
  - La triade clinique associant depuis plus de 6 mois:
    - un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées),
    - à une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques,
    - Et à des plaintes cognitives (troubles de la concentration, troubles mnésiques, lenteur d'idéation)

# Borréliose de Lyme : Clinique

## Symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) (HAS Juin 2018)

- **Bilan étiologique et prise en charge (premier recours, centres spécialisés multi-disciplinaires de référence et de compétence de prise en charge des maladies vectorielles à tiques )**
  - Causes infectieuses : réinfection après traitement, autres infections
  - Causes non infectieuses
- **Les autres diagnostics** : 3 études récentes (Pitié, Caumes Clin Inf Dis 2018; Besançon, Chirouze CID 2018; Nancy, Rabaud MMI 2019 ) portant au total sur 1124 patients consultant pour une présumée BL :
  - 12,5 à 15 % : BL confirmée ou possible
  - Environ 50% ont un autre diagnostic
    - affections articulaires et musculaires: arthroses, arthrites, fibromyalgie
    - causes neurologiques : SEP, Parkinson, névralgies
    - troubles psychologiques: anxiété, dépression, épuisement, syndrome de fatigue chronique
    - autres : dysthyroidies, maladies auto-immunes et inflammatoires
  - Environ 30% ont une BL écartée mais n'ont pas de diagnostic précis

# Borréliose de Lyme : Biologie (1)

- Méthodes biologiques de diagnostic
  - **Sérologies**
    - Test immuno-enzymatique **ELISA** en première intention **puis Western blot** (appelé aussi immuno-empreinte) en cas d'ELISA positif ou douteux
    - Techniques ELISA et WB permettent soit la recherche d'Ig totales soit d'IgM et d'IgG de façon séparée. **Les IgM** apparaissent 2 à 4 semaines après le début de l'EM puis décroissance; **les IgG** apparaissent environ 3 semaines après IgM et peuvent persister très longtemps
    - **Faux négatifs** notamment en phase primaire (EM) avec présence d'IgM dans 50% des cas seulement; par contre séropositivité quasi-constante dans formes tardives (> 6 semaines, 90%, > 6 mos >99%) avec taux élevés d'IgG dans formes cutanées et articulaires chroniques
    - **Faux positifs** (réactions croisées, notamment en IgM avec germes proches : tréponèmes, leptospires, EBV, CMV, maladies auto-immunes) et **Sérologies positives asymptomatiques**  
**(et une sérologie positive ne signifie pas que les symptômes sont liés à une maladie de Lyme!)**
    - Sérologie dans **LCR** pour affirmer atteinte SNC avec recherche de synthèse intra-thécale
  - **Techniques directes (culture spécifique et amplification génique par PCR)**
    - Pas en routine, formes atypiques, laboratoires spécialisés
    - Prélèvement cutané, liquide et/ou tissu synovial, LCR

# Borréliose de Lyme : Biologie (2)

- Indications de la sérologie et des autres examens:
  - **Situations au cours de laquelle la sérologie n'a pas d'indication:**
    - Sujet asymptomatique
    - Piquêre de tique sans manifestation clinique
    - Erythème migrant typique
    - Manifestations cliniques non compatibles avec une maladie de Lyme (endocardite, fièvre aiguë ou prolongée...)
  - **Recommandations pour le diagnostic biologique selon présentation clinique:**
    - **Erythème migrant atypique:** « théoriquement » pas de sérologie, avis dermatolo, détection sur biopsie (PCR et/ou culture)
    - **Neuroborréliose:** SANG: sérologie (parfois positivité retardée dans formes précoces, parfois intérêt contrôle 6 sem depuis piquêre pour séroconversion ou ascension taux)+ LCR : sérologie + synthèse intrathécale d'IgG spécifiques par comparaison avec sang)+/- PCR et culture (notamment dans formes précoces avec sérologie nég)
    - **Arthrite:** sérologie sang (habituellement titre élevé) +/- PCR et/ou culture du liquide ou tissu synovial
    - **Atteinte cardiaque :** sérologie
    - **Lymphocytome borrélien et acrodermatite chronique atrophiante :** sérologie + histologie (+/- PCR et/ou culture sur fragment biopsique)

# Borréliose de Lyme : Traitement

- **Antibiotiques utilisés** : doxycycline (CI enfant <8 ans et femme enceinte), amoxicilline, ceftriaxone, 2<sup>e</sup> ligne: azithromycine
- **Indications** :
  - **Erythème migrant isolé**: doxy 200 mg/j, ou amox 1gX3 (2eme choix ou enfant < 8 ans) pdt 14 j
  - **Neuroborrélioses précoces** (symptômes < 6 mois): doxy 200 mg/j ou ceftriaxone 2g/j pdt 14 jours
  - **Neuroborrélioses tardives** (symptômes > 6 mois) : doxy 200 mg/jr (400 mg si atteinte du SNC) ou ceftriaxone 2g/jr pendant 21 jours
  - **Atteintes articulaires**: doxy 200 mg/j (1<sup>er</sup> choix), ceftriaxone 2g (2<sup>ème</sup> choix) ou amox 3 g/jr (3eme choix) pdt 28 j

# Borréliose de Lyme : Prévention

- **Prévention lors de promenades en zone boisée humide:**

- port de vêtements protecteurs,
- Inspection corporelle
- retrait précoce des tiques (décrochage du rostre avec pince:rotation-traction ) car risque de transmission augmente avec durée de fixation (20% à 24h, 80% à 72h)



- **TT post-piqûre ?:**

Tt post-piqûre non recommandé en France (USA zones endémiques,essai Doxycycline 200mg 1fois EM : 0,4% versus 3%);

Tt à discuter au cas par cas si haut risque: infestation élevée, long délai d'attachement et dans cas particuliers: femme enceinte et enfant < 8 ans (amoxicilline per os 3g/j pdt 10 à 14 j ), immunodéprimés (risque accru d'autres MVT)

# Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)

# En guise de conclusion (provisoire)...

Médecine et maladies infectieuses 49 (2019) 296–317



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM**consulte  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Recommendations/Recommandations

Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies

*Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises*





# Les tiques

Arthropodes, parasites de vertébrés. À partir de l'œuf, cycle évolutif comprenant 3 stades : larve, nymphe et adulte (mâle ou femelle)

Hématophage (1 repas sanguin / stade). La piqûre de tique est indolore, inoculation de germe quand régurgitation salivaire importante (en général après fixation  $\geq 24$ h)

- *Rhipicephalus sanguineus*, vecteur de la FBM, retrouvé dans les zones de climat méditerranéen. Activité : mai à octobre. Hôte : chien
- *Dermacentor* (vecteur de *R. slovaca*) présent sur tout le territoire français
- *Ixodes ricinus*, vecteur de la maladie de Lyme, de l'encéphalite virale à tique, se retrouvent partout en France en dehors des zones sèches du midi



# Autres MVT que Lyme via Ixodes

- **Méningo-encéphalite à tiques (virus TBE: *Tick Borne Encephalitis*)**
  - Tiques Ixodes, Europe centrale et de l'Est , Alsace
  - Formes asymptomatiques, sinon S pseudo-grippal puis méningo-encéphalite
  - Vaccin inactivé pour personnes exposées
- **Babésiose (*Babesia* parasite protozoaire infectant hématies)**
  - Tiques Ixodes (risque co-inf Lyme)
  - S pseudo-grippal, f sévères chez immunodéprimés splénectomisés
  - Frottis sanguin, PCR, Bithérapie azithromycine + atovaquone
- **Anaplasmose granulocytaire humaine (bactérie intracellulaire *Anaplasma phagocytophilum*)**
  - Tiques Ixodes, Nord Est France (Alsace)
  - S pseudo-grippal, résolutif sauf formes sévères
  - PCR puis sérologie, doxycycline 10 j
- **Tularémie (bactérie intracellulaire *Francisella tularensis*)**
  - Réservoir principal : lièvres
  - Contamination par contact direct (manipulation), inhalation, piqûres de tiques (Dermacentor, Ixodes)
  - S pseudo-grippal, ulcération au site de l'inoculation
  - Sérologie, PCR ganglion, doxycycline ou ciprofloxacine +/- aminoside