

Que se passe-t-il avec la maladie de Lyme?

Isabelle Alcaraz Morelle

Consultation de Dermatologie – Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur - CH DRON

Merci à :

Faïza Ajana

Nathalie Viget

Serge Alfandari

15/11/16 - DOUAI

Tout a commencé aux Etats Unis

- 1975: Épidémies d'arthrites inflammatoires infantiles à



Old Lyme

- Années 1980, côte Nord Ouest des EU, W. Burgdorfer découvre des *spirochètes Borrelia burgdorferi* dans le tube digestif de tiques

Arthrite de Lyme > Maladie de Lyme > Borréliose de Lyme

Manifestations

- articulaires
- Neurologiques
- Cutanées

Phase précoce – Phase tardive

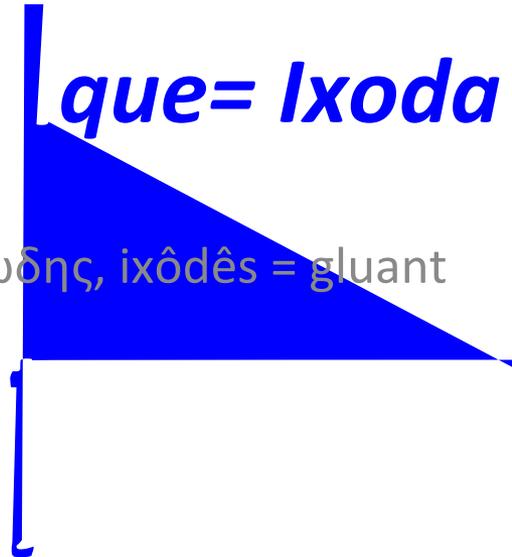
Questions Controverses :

- Diagnostic ?
- Formes chroniques ? Et traitement?

Le vecteur

La **que=Ixoda**

ἰξώδης, ixôdês = gluant



Tiques: acariens hématophages



A: Larve (1), nymphe (2) et femelle (3). Nymphe non gorgée (4) et gorgée (5). Le stade nymphal est celui retrouvé le plus souvent sur l'homme et le plus incriminé dans la transmission de la borréliose de Lyme. (Photo credit: Nathalie Boulanger, collection personnelle).

Les tiques peuvent être petites comme une tête d'épingle ou à peine plus grandes.

Adultes : 7-15 mm

Nymphes : 2-3,5 mm



Maladie vectorielle

VEC TEURS	AGENTS PATHOGENES	MALADIES	
ANOPLOURES	POUX	<i>Rickettsia prowaseki</i>	Typhus exanthématique
		<i>Rochalimae quintana</i>	Fièvre des tranchées
		<i>Borrelia recurrentis</i>	Fièvre récurrente cosmopol.
SIPHONAPTERES	PUCES	<i>Yersinia pestis</i>	Peste
		<i>Rickettsia mooseri</i>	Typhus murin
HETEROPTERES	PUNAISES	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Maladie de Chagas
		<i>Borrelia sp.</i>	Fièvres récurrentes à tiques
		<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme

ACARIENS	TIQUES	AGENTS PATHOGENES	MALADIES	
DIPTERES	TROMBICULIDES	<i>Arbovirus</i>	Fièvre à tiques	
		<i>Rickettsia rickettsii</i>	Fièvre à tiques	
		<i>Rickettsia nipponi</i>	Fièvre à tiques	
		<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre Q	
		<i>Babesia sp.</i>	Propiassoïose	
	ANOPHELES	TROMBICULIDES	<i>Rickettsia sp.</i>	Scrub-typhus
			<i>Plasmodium sp.</i>	Paludisme
		AEDES	<i>Wuchereria bancrofti</i>	Fièvre filarienne
			<i>Virus amar</i>	Fièvre jaune
			<i>Virus de la dengue 1234</i>	Dengue
<i>Arbovirus</i>			Méningo-encéphalites	
<i>Arbovirus</i>			Fièvres hémorragiques	
<i>Wuchereria bancrofti</i>			Fièvre filarienne	
<i>Culex</i>			Fièvre filarienne	
<i>Simulies</i>			Onchocercose	
CHRYSOPTERES	<i>Loa loa</i>	Loase		
	<i>Glossines</i>	Maladie du sommeil		
	PHLEBOTOMES	<i>Leishmania sp.</i>	Leishmanioses	
<i>Bartonella bacilliformis</i>		Bartonellose, Verruga		
<i>Arbovirus</i>		Fièvre des trois jours		

Le vecteur: Tiques

Plusieurs agents pathogènes



<i>Borrelia sp.</i>	Fièvres récurrentes à tiques
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme ←
	Méningo-encéphalites
Arbovirus	Fièvres hémorragiques
	Fièvres à tique
<i>Rickettsia conori</i>	Fièvres boutonneuse/pourpre
<i>Coxiella burnetti</i>	Fièvre Q
<i>Babesia sp.</i>	Piroplasmose
<i>Ehrlichia sp.</i>	Ehrlichiose

Maladies transmises par les tiques

- Bactéries

- Borrelioses

- B burgdorferi sensu lato: B burgdorferi sensu stricto, B afzeli, B garinii, B valaisiana, lusitaniae, spielmanii
- Récurrentes à tiques

- Rickettsioses

- R conorii, slovac, helvetica, aeschlimannii, sibirica mongolotimonae
- R rickettsii ,africae, honei, japonica, sibirica, australis, parkeri

- Anaplasmose granulocytaire humaine (ehrlichiose)

- Tularémie, fièvre Q, bartonellas

- Parasites

- Babesiose

- Virus

- Encéphalite à tique
- Fièvres hémorragiques (Crimée-Congo, Omsk)
- Arboviroses (Eyach, Erve...)

- STARI (amblyommna, USA)



L'agent infectieux

B. burgdorferi sensu lato

Identifié en 1982 aux Etats-Unis

Les borrelia

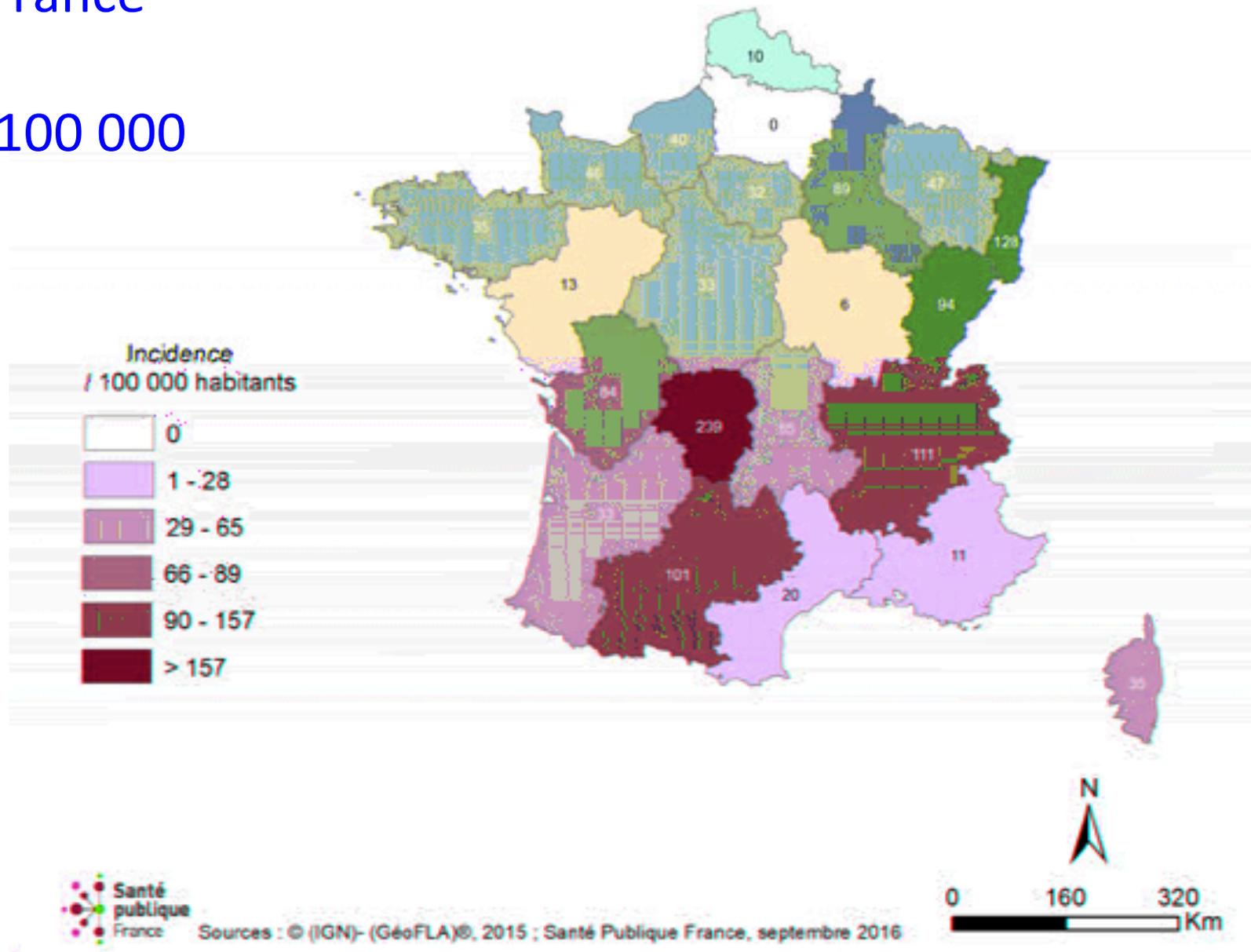
- Borrelia = bactéries spiralées
 - famille des Spirochètes
- *B. burgdorferi sensu lato*
- Années 90: Plusieurs espèces de répartition différente:
 - Europe: *B. afzelii* (EC +), *B. garinii*, (neuro +) *B. bavariensis*, *B. burgdorferi sensu stricto*, (occ. *B. spielmanii*, *B. bissetii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*)
 - Asie: surtout *B. garinii*
 - Amérique du Nord: seulement *B. burgdorferi sensu stricto* (articulaire +)
- + de formes articulaires en Amérique,
- > + de formes neuro et encéphaliques en Europe

Répartition géographique

- Mondiale
- Prédominance hémisphère Nord
 - conditions climatiques
 - vecteurs

Incidence maladie de Lyme en France

43/100 000



Lyme borreliosis in Europe

A Rizzoli (annapaola.rizzoli@iasma.it)^{1,2}, H C Hauffe^{1,2}, G Carpi¹, G I Vourc'h³, M Neteler¹, R Rosà¹

1. Department of Biodiversity and Molecular Ecology, Research and Innovation Centre, Fondazione Edmund Mach, San Michele all'Adige (Trento), Italy
2. Both authors contributed equally to this work.
3. Unité d'Epidémiologie Animale, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), St Genès Champanelle, France

Citation style for this article:

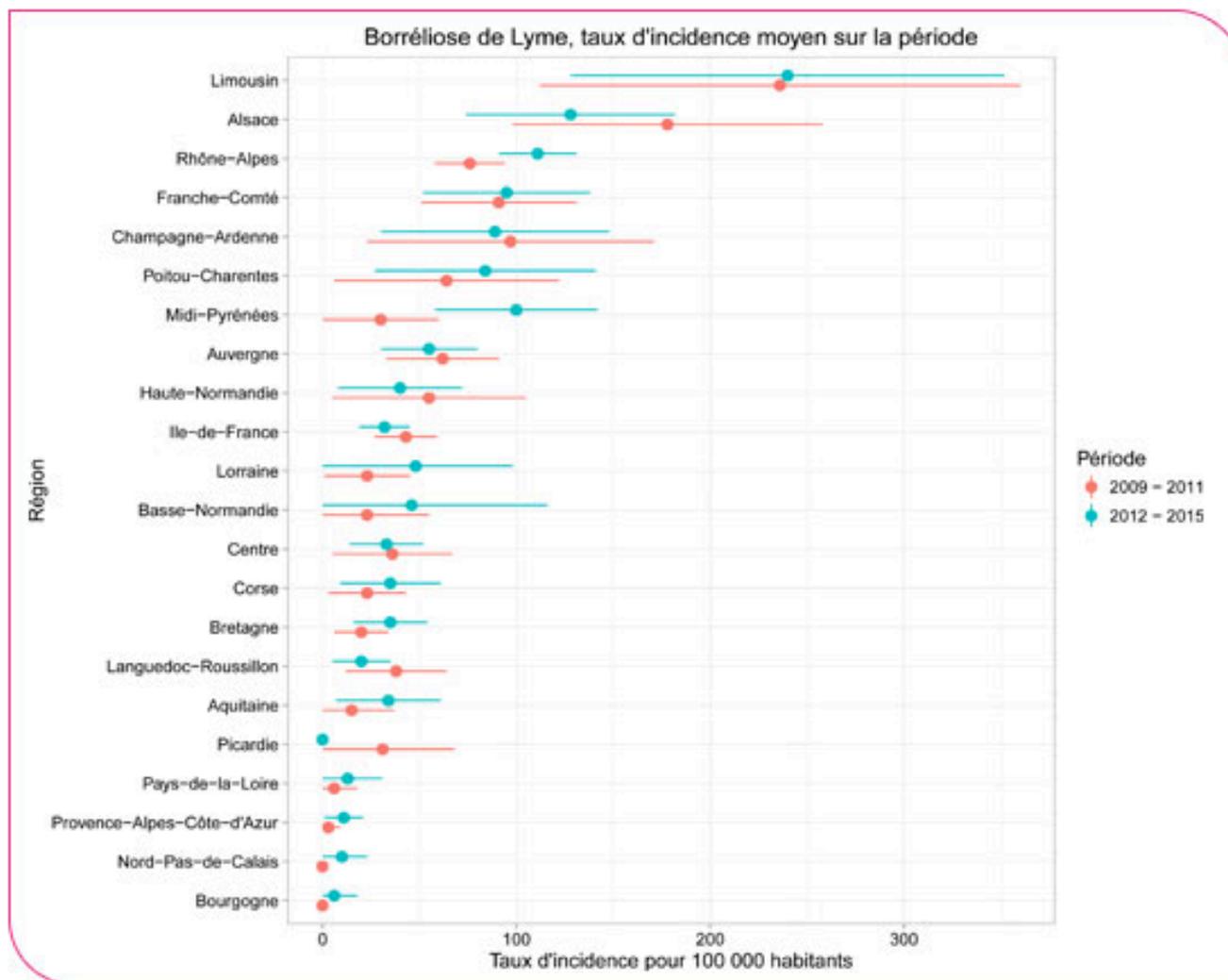
Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe.

Euro Surveill. 2011;16(27):pii=19906. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19906>

Article published on 7 July 2011

- Nombre annuel de cas en Europe: 65 400
- Incidence moyenne en Europe:
 - Selon les pays: 1 à 350 / 100 000
 - Pas au dessus de 1500 m
- Plus de cas en Europe du Nord et Europe centrale
 - > Allemagne, Autriche, Slovénie, Estonie, Iles finlandaises, sud de la Suède...

Figure - Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France, 2009-2011 et 2012-2015 (réseau Sentinelles)



Etudes d'incidence

Région / année	Source	Cas	Auteurs
France 1999-2000	Réseau sentinelle : MG volontaires ville : 875	EM + autres	Ragon B. U444 Quot Med 2000;6792:8
Alsace mars 2001-fév. 2003	Réseau MG + Spé médecins volontaires ville + hôpital : 419	EM + autres	Cire Est Rapport InVS 2005
Meuse 2003-2005	Réseau MG + Spé médecins volontaires ville + hôpital : 75	EM + autres	Ferquel E, Postic D, Cornet M. Rapport activité CNR Borrelia
Limousin 2004 à 2006	Réseau MG + Spé médecins volontaires ville + hôpital : 235	EM + autres	Cire Centre Ouest : Verrier A. Poster
Rhône-Alpes Mai à octobre 2004	Réseau dermatologues : 100	EM	Cire Rhône-Alpes : Encrenaz N. BEH 2006;27-28:202-203
Auvergne 2005-2006	Réseau MG + Spé médecins volontaires ville + hôpital : 261	EM + autres	Ferquel E, Postic D, Cornet M. Rapport activité CNR Borrelia

Tableau 13.1 : Incidences annuelles régionales des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale en France métropolitaine estimées en 2015

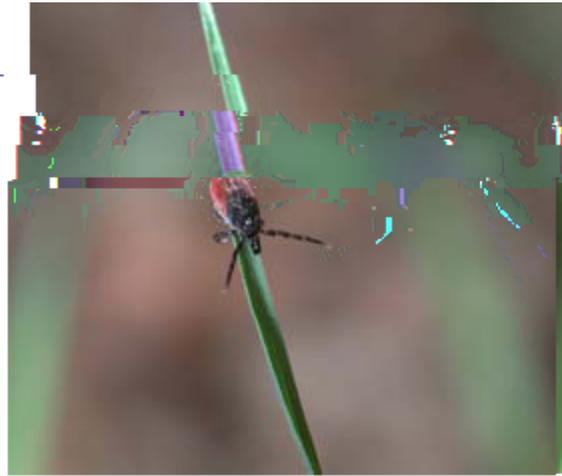
Région	Taux d'incidence pour 100 000 habitants et IC95%
1 Alsace	183 [66 ; 300]
2 Aquitaine	102 [6 ; 198]
3 Auvergne	47 [6 ; 88]
4 Basse-Normandie	34 [0 ; 72]
5 Bourgogne	24 [0 ; 71]
6 Bretagne	36 [0 ; 79]
7 Centre	30 [3 ; 57]
8 Champagne-Ardenne	48 [0 ; 106]
9 Corse	19 [0 ; 46]
10 Franche-Comté	117 [28 ; 206]
11 Haute-Normandie	28 [0 ; 82]
12 Languedoc-Roussillon	10 [0 ; 30]
13 Limousin	516 [135 ; 897]
14 Lorraine	128 [0 ; 314]
15 Midi-Pyrénées	82 [19 ; 145]
16 Nord-Pas-de-Calais	8 [0 ; 24]
17 Pays de la Loire	25 [0 ; 73]
18 Picardie	0 [0 ; 0]
19 Poitou-Charentes	0 [0 ; 0]
20 Provence-Alpes-Côte-D'azur	6 [0 ; 19]
21 Ile-de-France	38 [16 ; 60]
22 Rhône-Alpes	65 [37 ; 93]
France métropolitaine	

Valeurs manquantes : 0 (0%)

Vecteur= la tique *Ixodes ricinus*



Ixodes ricinus mâle



Femelle d'*Ixodes ricinus*

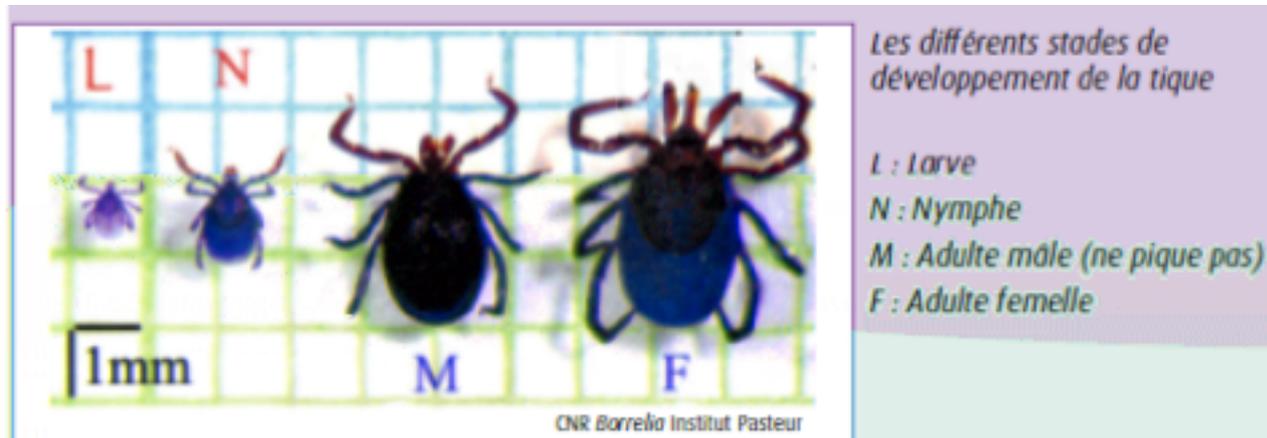


Nymphes d'*I. ricinus* et temps de fixation

- La tique ne saute pas, ne vole pas
- Postée sur les hautes herbes, elle attend le passage de sa cible
- Elle s'accroche sur elle, puis peut se déplacer sur la peau
- Dans les bois, les buissons humides+++ , prairies, jardins, parcs

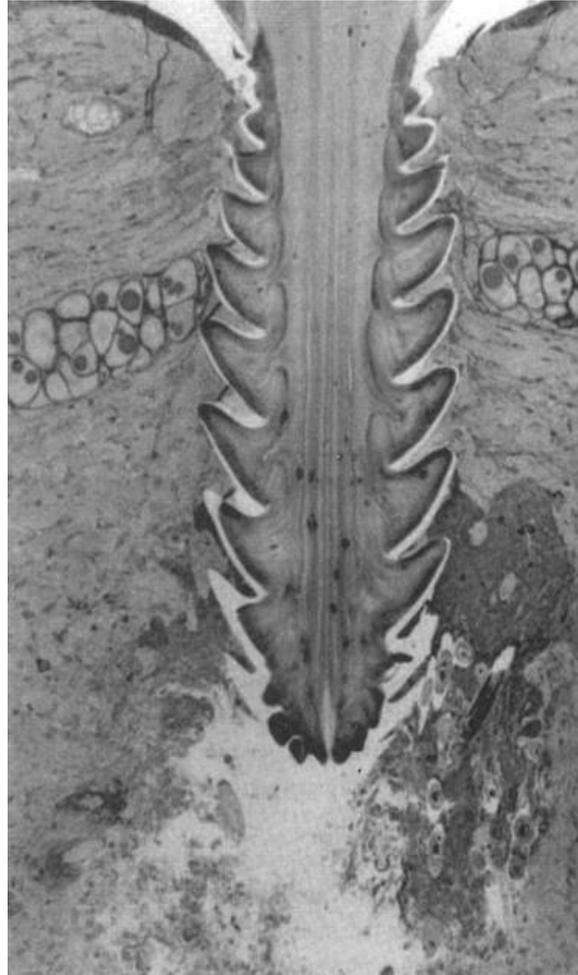
Ses cibles

- Chevreuils, daims, mulots, campagnols, écureuils, oiseaux, chevaux, chiens, bovins....
- La tique pique à tous les stades et se nourrit du sang de l' animal infecté > elle s' infecte



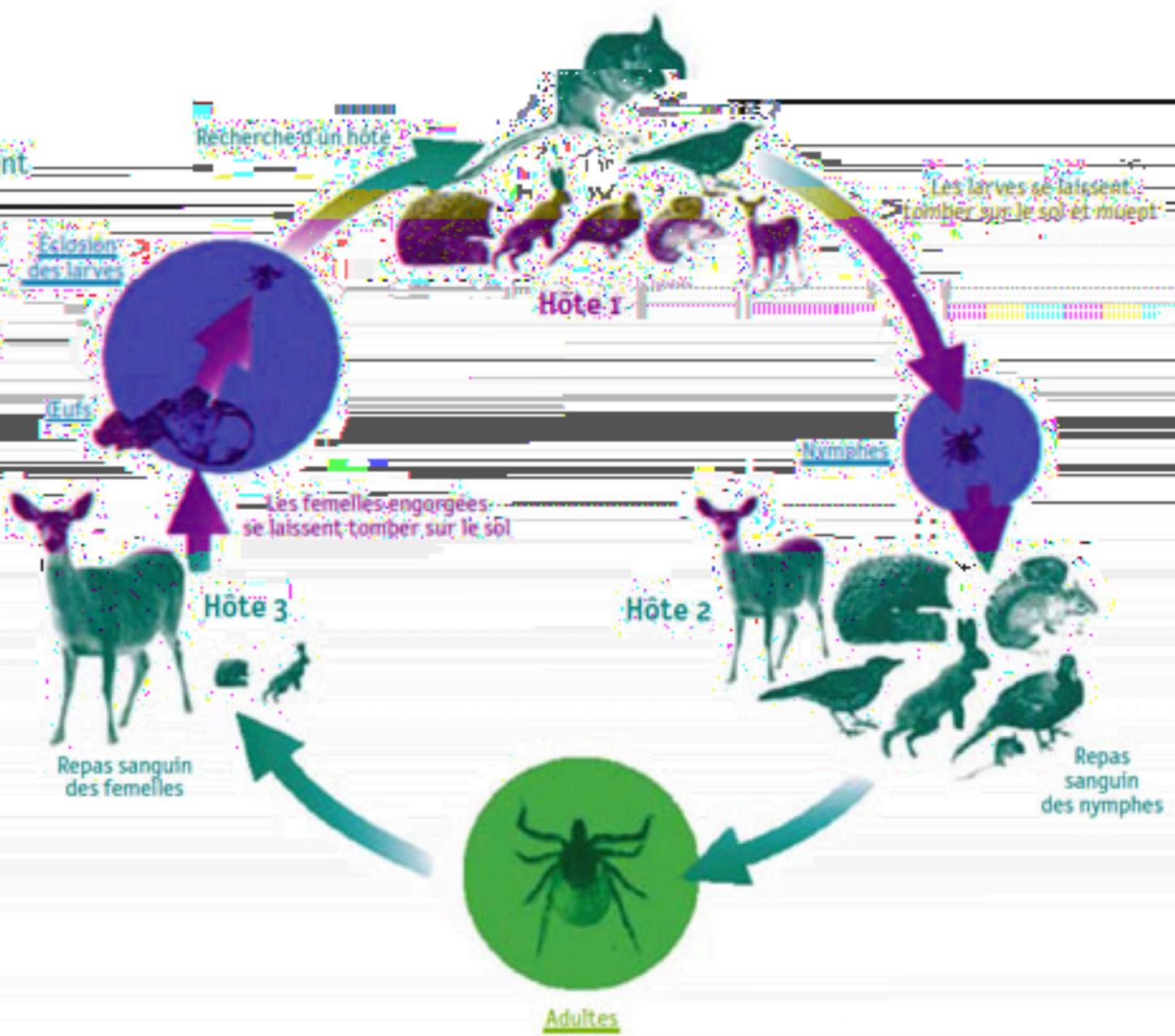
- Borrelia maintenant présente dans le tube digestif, migre dans les glandes salivaires au moment du repas sanguin
- Le risque de transmission augmente avec la durée du repas

Vecteur= la tique



Hypostome d'un Ixodes dans la peau

A chaque stade de développement de la tique, la taille relative des animaux symbolise leur importance comme hôte.



Maladie de Lyme : les activités à risque

- ▶ Ce sont les activités pratiquées en forêt ou en lisière de forêt, surtout dans les buissons ou les broussailles, lors du travail ou des loisirs.



Maladie de Lyme : les personnes exposées

Les professionnels :

- bûcherons,
- sylviculteurs,
- gardes forestiers,
- gardes-chasses,
- gardes-pêche,
- jardiniers,
- ...



Dans la vie courante :

- promeneurs et randonneurs en forêt,
- campeurs,
- chasseurs,
- ramasseurs de champignons,
- ...

Maladie de Lyme : les périodes les plus à risque

Le risque d'infection est maximal au printemps et au début de l'automne du fait de l'activité saisonnière des tiques.

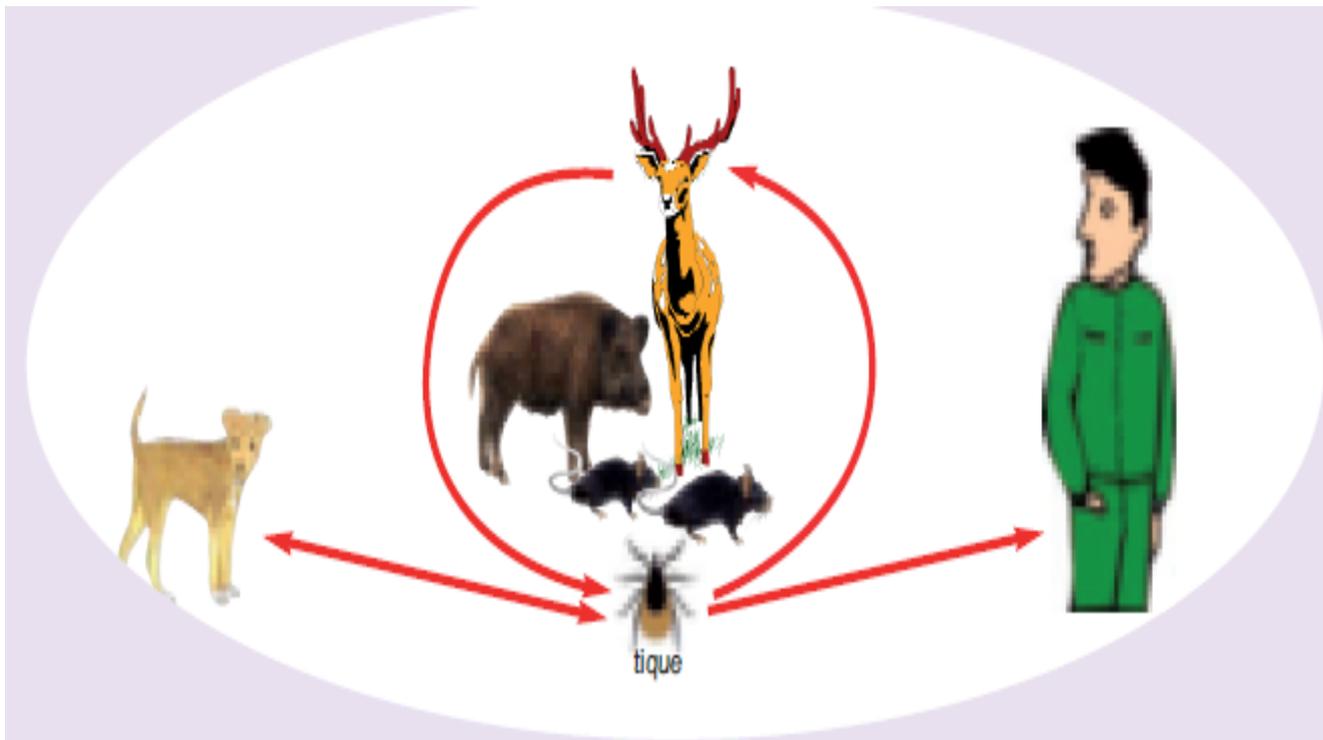
Maladie de Lyme : comment s'infecte-t-on ?

Uniquement par piqûre d'une tique (larve, nymphe, adulte femelle) infectée.

La bactérie ne se transmet pas :

- ▶ par contact direct avec un animal (à plumes ou à poils) infecté ou porteur de tiques,

- ▶ d'une personne à l'autre, ni par une tique prise entre deux personnes.



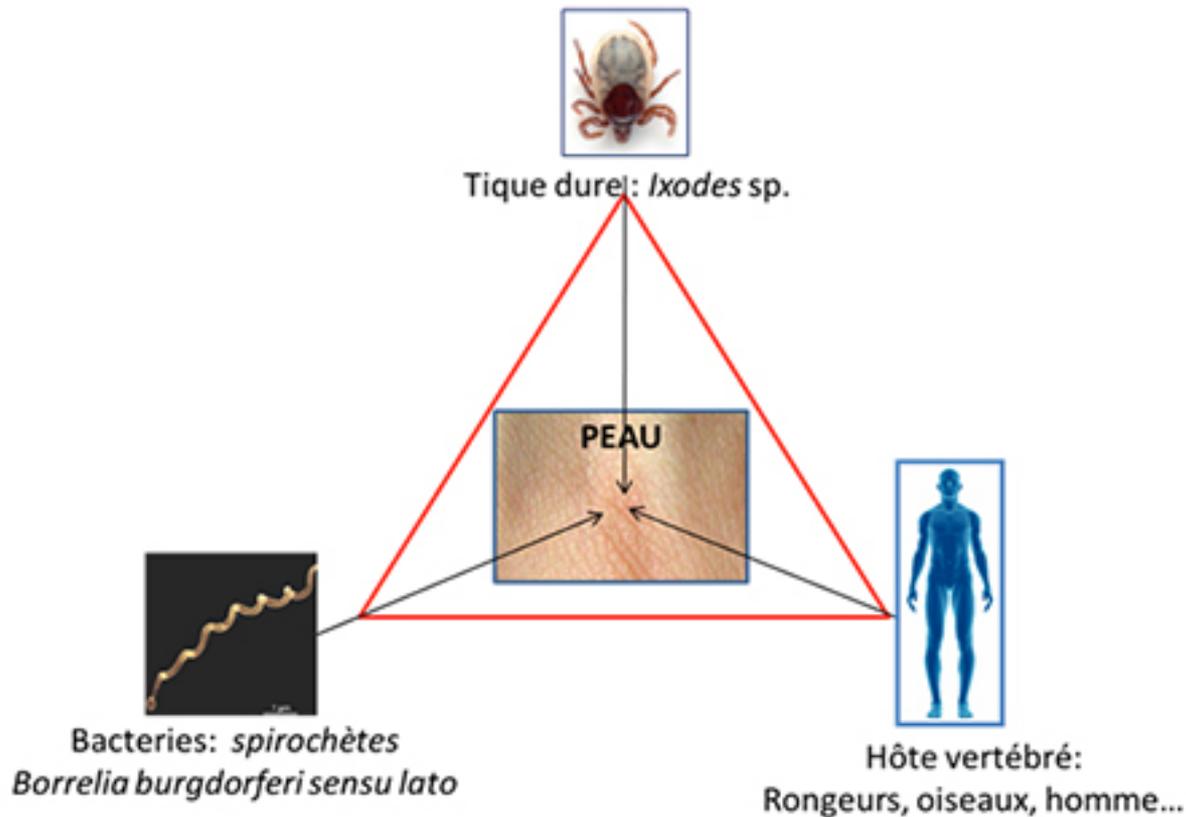
Cycle d' *Ixodes ricinus*

- Hématophage
- Tique à cycle
 - triphasique (3 stases : larve, nymphe, adulte)
 - trixène (3 hôtes différents)
 - télotrope (gamme d' hôtes variés)
- Durée du cycle selon
 - Climat, habitat, hôtes



Piqûre > la salive de tique va permettre:

- la bactérie stimule l'immunité innée de la peau et la module
- multiplication locale de *Borrelia* dans la peau
- dissémination dans l'organisme.



Facteurs favorisant le cycle

- La température
 - pays tempérés ++++ / Température > 35°C tue *I. ricinus*
- L'hygrométrie > 75%
- La végétation
 - essentiellement sylvicole en Europe continentale
- Les hôtes privilégiés
 - Les micromammifères
 - L'écureuil gris (*Sciurus carolensis*) et écureuil roux (*S. vulgaris*)
 - Le hérisson (*Erinaceus europaeus*)
 - Les oiseaux

Géographie / Activité saisonnière

- Pays d'Europe tempérée
 - Printemps
 - fin de l'été et début de l'automne
- Absent
 - > 1500 m
 - Régions méditerranéennes



Taux d'infestation des tiques

13,7% en moyenne en Europe

- Adultes
 - 15% en Bretagne
 - 19% dans la Meuse
 - 22% en Haute-Vienne
 - 30% dans le Puy-de-Dôme
- Nymphes
 - 5% en Bretagne (1,6 – 18,5%)
 - 8% dans la Meuse
 - 20% dans le Puy-de-Dôme
 - > 20% en Alsace
- Nord : 3.3% Ixodes ricinus recueillies : PCR + pour *B burgdorferi* sl
(Halos, Vet Res

Après une piqûre de tique infectante,

seuls 5% des sujets développent une infection active

Etudes de séroprévalence

Région	Auteurs	Population	Séroprévalence
Ouest 10 dépts	Doby JM et al. Arch mal Prof, 1989;50(8):751-757	Professionnels de la forêt : 653	20,5 %
		610 réellement exposés	21,7 %
Orléans	Chaumonot F. Thèse 1991	Forestiers : 80	18,8 %
Centre	Christiann F et al. Eur J Epidemiol 1997;13(7):855	Chasseurs : 170	14,7 % (1,8% IgM+)
Centre	Christiann F et al. Eur J Epidemiol 1997;13(3):361-2	Donneurs de sang : 182	3,3% (1,1% IgM+)
Ile de France	Zhioua E et al. Eur J Epidemiol 1997;13(8): 959-62	Professionnels de la forêt : 211	15,2 %
Est	Nubling M et al. Int J Med Microbiol 2002;291	Professionnels de la forêt : 616	20,2 %
Grand Est 18 dépts	CCMSA Rapport 2007	Professionnels de la forêt : 2 975	14,1 %

Clinique

Classification

Classification en 3 stades

Repose sur des bases physiopathologiques

- **Stade primaire** : infection focale, cutanée

Stade primo-secondaire : diffusion systémique des *Borrelia*

- **Stade secondaire** : infection tissulaire focalisée (unique ou multiple)
- **Stade tertiaire** : manifestation focalisée
 - Rôle du germe
 - + Rôle de phénomènes inflammatoires et/ou dysimmunitaires

Et le syndrome post-Lyme?

Le syndrome «post-Lyme» correspond à l'association d'un
diffuses et de plaintes cognitives après une borréliose de
traitée. La responsabilité d'une infection active à *Borrelia*
actuellement pas démontrée. La reprise d'un traitement anti
pas l'évolution (grade B).

Consensus SPILF 2006

- **Question 1**
 - Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme ?
- **Question 2**
 - Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des différentes manifestations de la borréliose de Lyme ?
- **Question 3**
 - Quels traitements peut-on recommander dans la borréliose de Lyme ?
 - Quel est le suivi nécessaire ?
- **Question 4**
 - Quelles sont les mesures préventives à proposer ?

Stade primaire = Érythème migrant

Macule érythémateuse annulaire à croissance **centrifuge**

Survenant **quelques jours à quelques semaines** après la piqûre

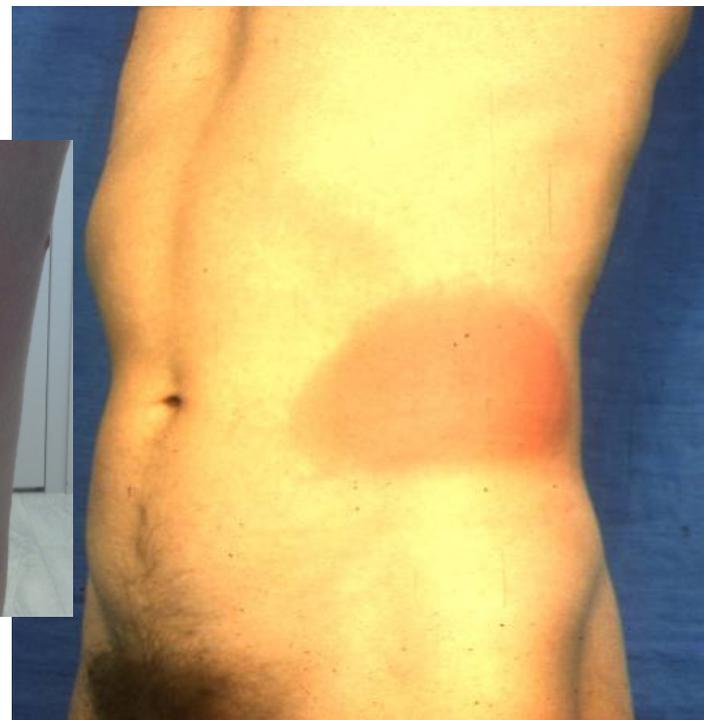
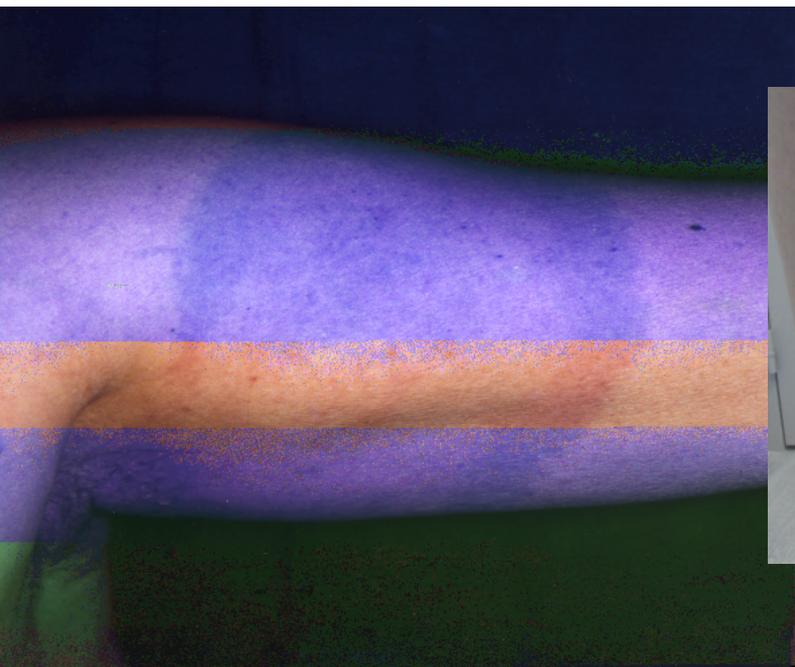




D. Lipsker



Erythème migrant
(Source : mcsinfo.u-strasbourg .fr)



Inflammation autour d'une morsure de tique





L' érythème migrant EM permet
d' affirmer le diagnostic

Pas de sérologie , elle sera négative

EM= traitement

Plus il est précoce, mieux c' est

D. Lipsker

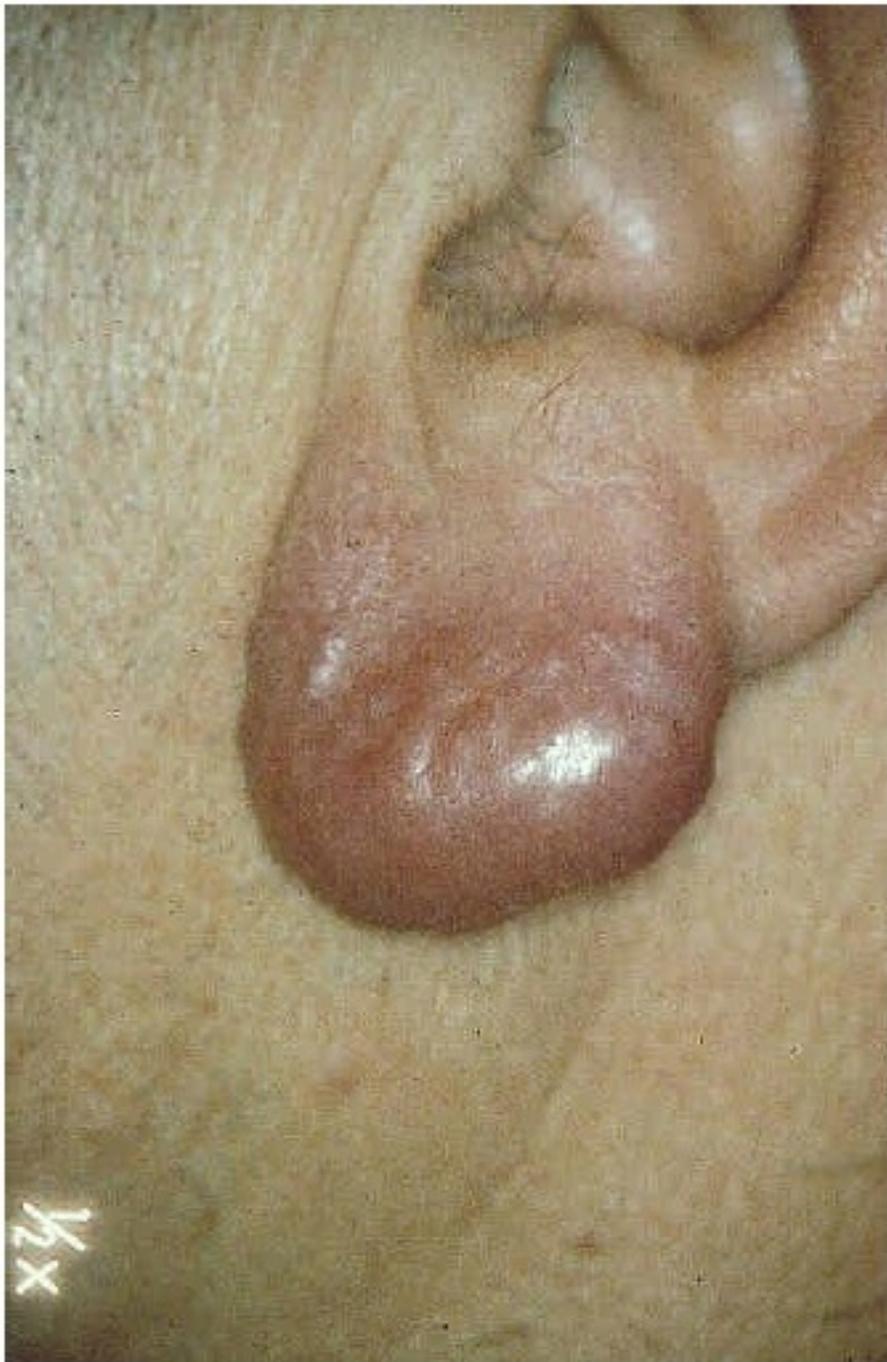
→ 1 : Phase précoce localisée : érythème migrant (EM)

- Délai d'apparition : entre 3 et 30 jours après la piqûre
- Seule manifestation de la maladie dans 80% des cas
- La sérologie n'est pas indiquée à ce stade de la maladie

Stade secondaire

Apparaît en l'absence de traitement ou si EM non vu

- **Neuro-borréliose**
 - Méningo-radiculite, paralysie faciale
 - Méningo-myélite, méningo-encéphalite, méningite
- **Arthrite**
 - Mono-arthrite ou oligo-arthrite évoluant par poussées de quelques jours à quelques semaines / **genou +++**
- **Troubles de conduction cardiaque**
- **Lymphocytome / oreille / mamelon / OGE +++**
- **Atteinte oculaire**



D. Lipsker

→ 3 : Phase tardive (plusieurs mois (> 6 mois) ou années après le début de l'infection non traitée)

Manifestations cliniques principales

Sérologie

Examens optionnels*

→ cutanée

- Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Positive (100%)
IgG +++

biopsie cutanée ;
PCR et histologie

→ autres : **neurologiques** (encéphalomyélites chroniques, polyneuropathies sensitives axonales), **articulaires** (arthrites chroniques récidivantes) => examens biologiques identiques phase précoce disséminée.

* diagnostic direct par PCR => si positif : diagnostic certain ; si négatif : ne permet pas de conclure.



MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Il re: Neuro-borréliose précoce

- **Méningo radiculite**
 - > douleurs radiculaires
 - > atteinte d' un ou plusieurs nerfs crâniens
 - > Paralyse Faciale
- **Méningite isolée**
- **Méningo-myélite**
- **Méningo-encéphalite**

Quelque soit le tableau : Ponction Lombar

Diagnostic = méningite lymphocytaire avec sérologie positive

Ilre: Arthrite de Lyme:

- Mono-oligoarthrite
 - Évoluant par accès
 - Grosses articulations / genou
 - 2 semaines à 2 mois après le début
 - Adultes et enfants
-
- Passage à la chronicité dans 10% des cas

lire: Atteinte cardiaque de la maladie de Lyme

- Fréquence difficile à estimer: 0 à 8%
 - Variations selon les pays et le type de borrelia
 - Intérêt du traitement précoce pour la prévenir
- En moyenne 21 jours (4-83) après le début de l' ECM
- Essentiellement phase 2aire, sous forme de troubles de conduction généralement bénins
- Peut être isolée

Stade tertiaire

Neuro-borréliose tardive

- Encéphalo-myélite chronique, polyneuropathie sensitive axonale

Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Arthrites aiguës récidivantes ou chroniques

Atteinte cardiaque exceptionnelle



Syndrome post-Lyme ?

Asthénie, algies diffuses, plaintes cognitives

- « La responsabilité de *Borrelia burgdorferi* n' est pas démontrée »
- L' antibiothérapie ne modifie pas l' évolution
 - Conférence de consensus / 2006
 - SPILF 2016

Sujet central de la controverse

Atteinte neuro psy de la maladie de LYME

Plus fréquentes en phase secondaire que tertiaire.

Elle est associée à:

- **phase secondaire :**
 - Infection **active objectivable** : anomalies du liquide céphalo-rachidien, tests bactériologiques
 - Méningoradiculite douloureuse, encéphalite et encéphalomyélite, manifestations dépressives
 - Réponse au traitement le plus souvent bonne.
- **phase tertiaire :**
 - Lien avec l' infection initiale est plus incertain.
 - Polyneuropathies axonales distales et encéphalopathies tardives

Sur quoi repose le diagnostic biologique ?

- Détection d'anticorps
 - Dépistage : ELISA
 - Confirmation : Western blot (immuno-empreinte)
- Aide diagnostique mais pas en routine:
 - **Culture**
 - **PCR** : laboratoires spécialisés
 - **Histologie**

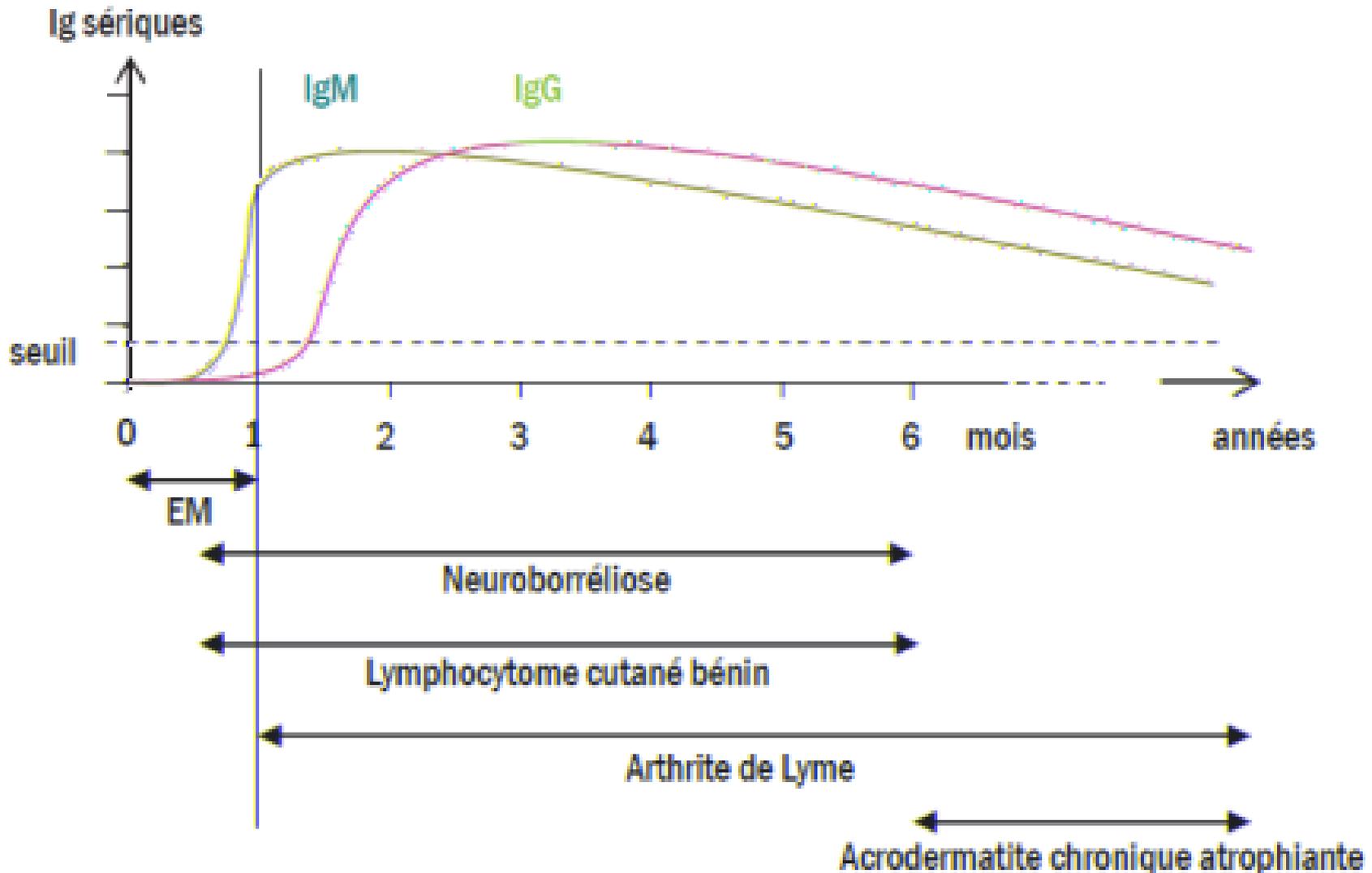
Sérologie

- **Sérologie en 2 temps :**
 - technique de dépistage ELISA (sensible et peu spécifique))
 - puis technique de confirmation (immuno-empreinte = WB)
- Réactions croisées = Faux positifs
 - Spirochètes, EBV, CMV, HIV, HSV, toxoplasmose, palu
 - Pathologies dysimmunitaires: FR, ANA
 - → **western-blot de confirmation : spécifique**
- Sérologie positive ≠ maladie ++
- IgM ≠ infection récente ou active ; IgG ≠ cicatrice

Sérologie

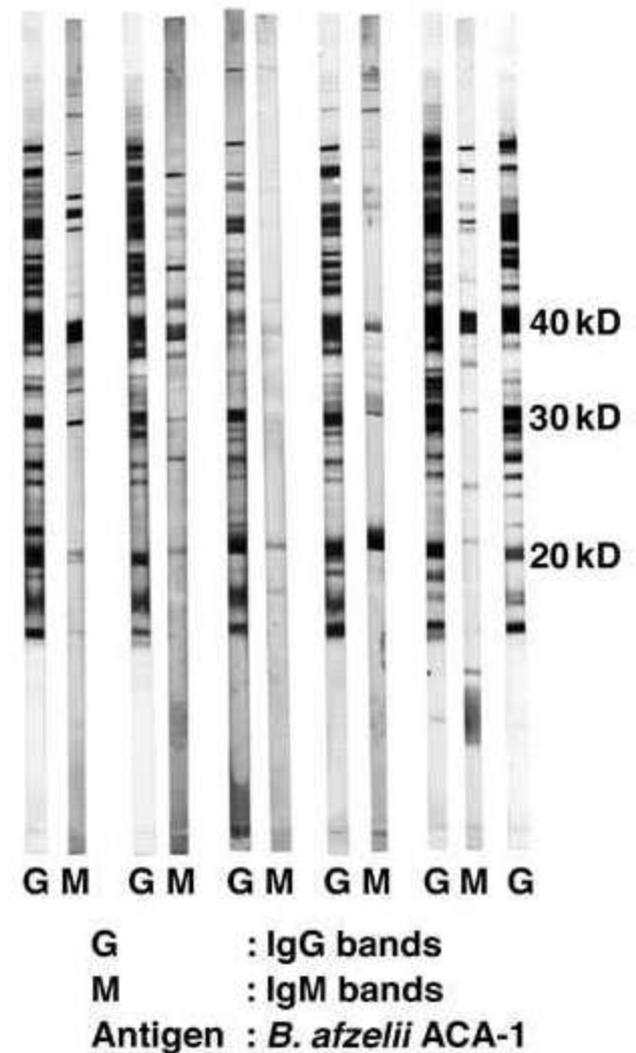
- **Sérologie en 2 temps :**
 - technique de dépistage ELISA (sensible et peu spécifique))
 - puis technique de confirmation (immuno-empreinte = WB)
- Réactions croisées = Faux positifs
 - Spirochètes, EBV, CMV, HIV, HSV, toxoplasmose, palu
 - Pathologies dysimmunitaires: FR, ANA
 - → **western-blot de confirmation : spécifique**
- WB n' a pas une sensibilité supérieure à ELISA > **pas de WB si ELISA nég**
- Problème de standardisation des ELISA

Évolution des taux sériques d'Ig anti-Borrelia selon la forme clinique de la maladie



Western blot

- Rendu (selon l'ELISA) pour
 - IgM et/ou IgG
- Critères de positivité
 - Fixation plusieurs bandes



Three commonly seen bands are indicated as a guide to molecular weights.

Diagnostic direct: culture/PCR

- Spécificité **attendue** : 100%
- **Culture** : laboratoire spécialisé
 - Milieu de culture spécifique, culture lente (2 à 8 semaines...)
 - Sensibilité : 50% à partir d'EM, 10 % à partir de LCR, ACA
- **PCR** Recherche d'ADN de Borrelia par amplification génique in vitro :
 - EM, arthrite de Lyme et ACA : sensibilité : 65-90%
 - LCR : 10 à 40 %

Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (C)

-	- / - , - ,	- -
	- () -	/
-	- ,	
ACA	- () -	

Critères France 2006/ Europe 2011 (1/3)

Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
Érythème migrant <i>CC SPILF 2006</i>	AUCUN examen	AUCUN
Érythème migrant <i>EUCALB 2011</i>	Idem	PCR et/ou culture sur biopsie pour les lésions atypiques
Lymphocytome borrélien <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive - Histologie évocatrice 	Culture et/ou PCR sur biopsie
Lymphocytome borrélien <i>EUCALB 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive ou séroconversion à 6-8 semaines - Histologie évocatrice sur cas douteux 	<ul style="list-style-type: none"> - EM concomitant ou récent - Histologie cutanée - Culture et/ou PCR sur biopsie
Arthrite <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie sanguine positive en IgG à titre habituellement élevé - Liquide articulaire inflammatoire 	Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial
Arthrite <i>EUCALB 2011</i>	Sérologie sanguine positive en IgG spécifiques (WB) à titre habituellement élevé	Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial Liquide articulaire inflammatoire

Situations pour lesquelles la sérologie n'a pas d'indication :

- Erythème migrant
 - Piqûre de tique sans signe clinique
 - Dépistage sérologique des sujets exposés (chasseurs, gardes forestiers, promeneurs...)
 - Contrôle sérologique des patients traités
-

Limites de la sérologie

- ELISA: spécificité $\geq 90\%$
- réactions croisées avec d'autres pathologies infectieuses (EBV, HSV, CMV, syphilis) ou des pathologies auto-immunes
- sérologie positive = ne permet pas de distinguer une infection active d'une infection ancienne (traitée ou non) ou asymptomatique
- La sérologie peut rester positive après un traitement efficace
> aucun intérêt pour la surveillance
- Ig G isolées compatibles avec arthrite et Acrodermatite A
- IgM isolées ne signifie pas obligatoirement une infection récente active

=> La surveillance post thérapeutique est clinique

Traitement

Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phase primaire de la borréliose de Lyme chez l'adulte

1		1 /	1 - 1
		100 /	1 - 1
	-	00 /	1 - 1
1		00 1/	10

Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la phase primaire de la borréliose de Lyme

- Enfants
 - amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 prises ; 14 à 21 jours
 - pas de cyclines en dessous de 8 ans
 - céfuroxime-axétil 30 mg/kg/j en deux prises, maximum 500 mg/prise
 - azithromycine 20 mg/kg/j en une prise, maximum 500 mg/prise
- Femmes enceintes
 - pas de cyclines

Traitement des stades secondaire et tertiaire de la borrélie de Lyme (C)

	1	
-	1 /	(1 1 - / 1 00 /)
	1 00 /	1 /
	0 0 00 / / / 1 1	
()	1 1 00 / 1 / 1 1 * / 1 1	

Suivi

- **Stade primaire**
 - Clinique
 - Évolution possible > un mois

- **Stades secondaire et tertiaire**
 - Clinique
 - Plusieurs semaines
 - Pas de contrôle sérologique

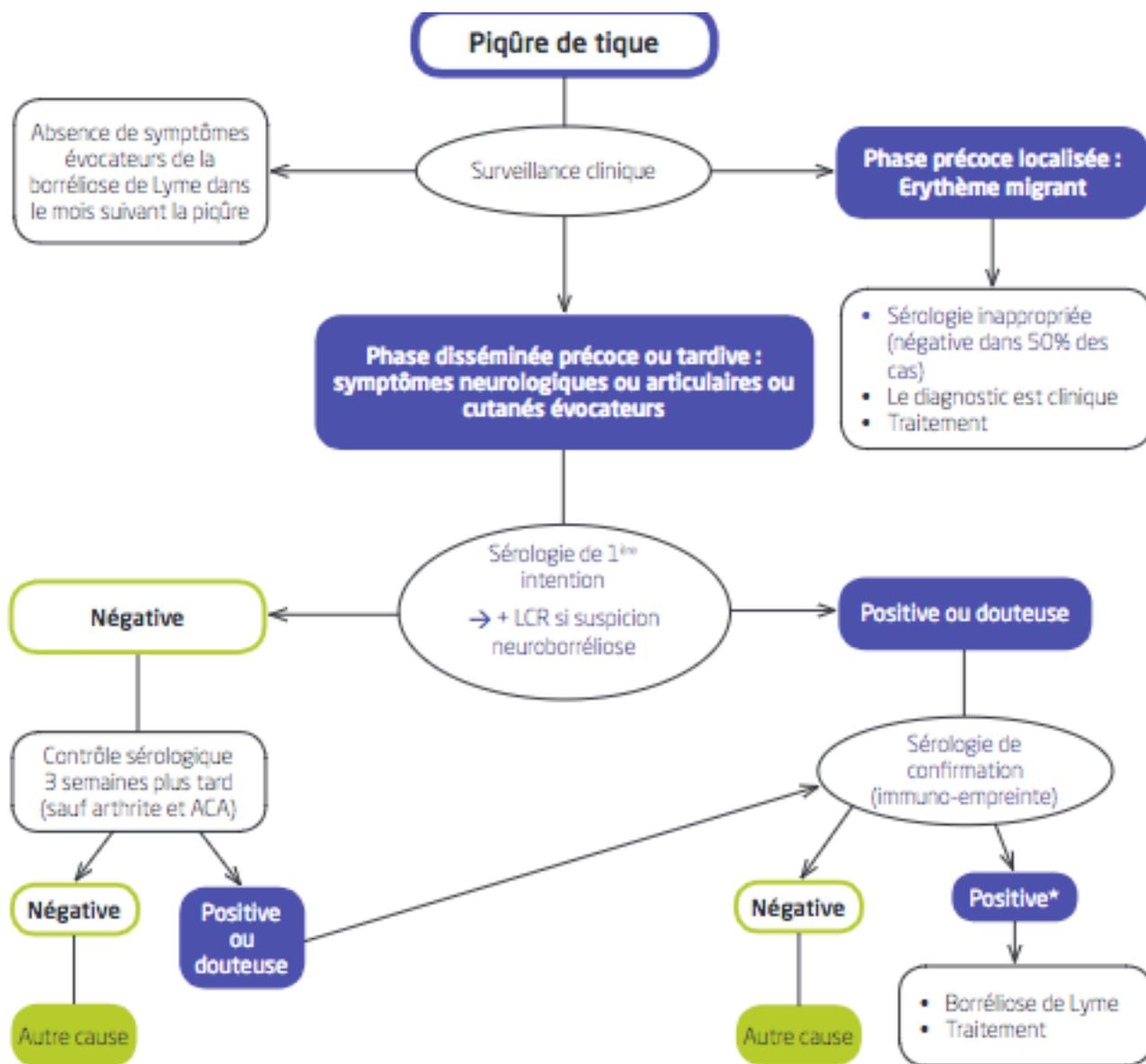
Efficacité du traitement

- Antibiotiques très efficaces en phase primaire
- Nombreux échecs en phases secondaires et surtout en phase tertiaire
 - Les antibiotiques sont-ils insuffisants pour guérir une maladie de Lyme ?
 - Faut-il envisager d' autres traitements?
- LE PROBLÈME est-il lié à la
 - THÉRAPEUTIQUE ?
 - AU DIAGNOSTIC ?

Pourquoi ça ne marche pas ?

- Absence de critères diagnostiques fiables dans les formes secondaires et tertiaires
- Erreurs diagnostiques / infections associées
- Les antibiotiques ne sont efficaces que sur des infections bactériennes
- Autonomisation de pathologies auto-immunes

.



* index élevé nécessaire pour le diagnostic dans la zone d'endémie.

En cas de difficulté, possibilité de contacter le Centre National de Référence (CNR) des Borrelia : cnr.borrelia@unistra.fr

Prévention

Quelles sont les mesures préventives à proposer ?

Prévention primaire

Éviter le contact avec les tiques

- Information du public et des sujets exposés
- Protection mécanique
 - vêtements longs et fermés
- Répulsifs cutanés
 - sauf enfant < 30 mois
 - DEET, IR 35/35, citrodiol
 - Femme enceinte : IR 35/35
- Répulsifs vestimentaires
 - Perméthrine (sauf jeune enfant)



Mesures de prévention primaire

Protection mécanique

- Vêtements longs et(clairs?.... A priori: NON)
 - > Etude Ixodes Ricinus attirée par vêtements clairs
Stjernberg Scan J infect dis 2005
- Insertion bas pantalon dans chaussettes, chemise dans les gants pour les forestiers, chapeaux
- Inspection systématique après exposition
- Vigilance accrue du printemps à la fin de l'automne

Mesures de prévention primaire

- Détecter la tique: inspection au retour
 - Nymphe le plus à risque de transmission, moins visible, plus petite (2mm à jeun)
 - Piqure indolore



Recommandations Afssaps

- Protection 4 à 5h
- Perméthrine pour vêtements

Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

Le groupe d'experts sur les produits biocides de l'Afssaps a donc élaboré dans le cadre des épidémies de Chikungunya et de dengue, une liste bénéficiant d'un avis favorable (voir ci-dessous). Cette liste qui n'est pas exhaustive pourra être révisée en fonction des données complémentaires portées à la connaissance du groupe. Compte tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.

Tableau 3 Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps, 2007
Table 3 Repellents approved by the AFSSAPS working group, 2007

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ^a	20 à 50 %	Mosiguard (spray) Antimosquito (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel) ^d , Cinq sur cinq Tropic lotion ^e , Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)
	DEET ^b	20 à 35 %	Mouskito Tropic ^f (spray ou roller), Mouskito Travel ^f stick, Mouskito Tropical spray ^f
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %	Insect écran peau enfant
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités ci-dessus + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito tropical spray, Pkpa adultes, Repel insect adultes,
	+ KBR 3023 ^c	20 à 30 %	Insect écran spécial tropiques
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)

^aSauf si antécédents de convulsions

^bSauf si antécédents de convulsions : éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3)

^c Limiter l'utilisation consécutive à un mois

^d Le fabricant le recommande à partir de 4 ans

^e Le fabricant le recommande à partir de 36 mois

^f Le fabricant le recommande à partir de 5 ans

Précautions d'emploi - Pas plus de trois applications/jour. Eviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

Limites des répulsifs

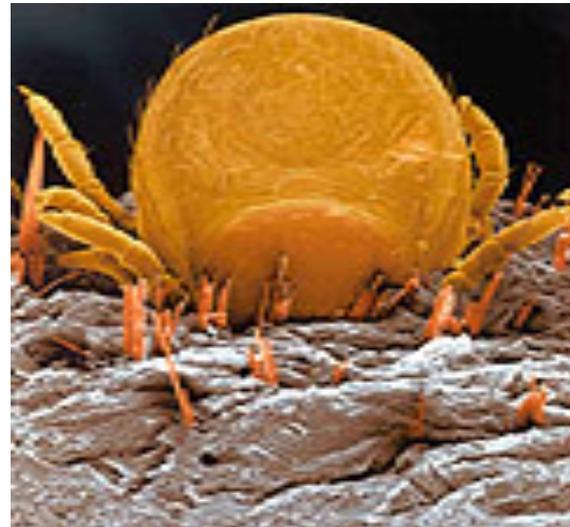
- Mis au point pour anophèle/paludisme
- Moins d'études d'efficacité sur tiques
 - Gardulf J Med Entomol 2004, Carroll Med vet entomol 2005
- Afssaps déconseille plus de 3 applications par jour
- Toxicité répulsifs peau (yeux, convulsions), CI enfant $s < 30$ mois
- Toxicité Perméthrine pour l'environnement

Mesures de prévention primaire

Vaccinations

- Contre la borréliose de Lyme:
 - Lymérix autorisation mise sur marché en 1998 par la FDA, retiré en 2002
- Contre l'encéphalite à tiques: Ticovac°
 - Indications: séjour printanier ou estival dans zone rurale d'Europe centrale ou orientale, profession exposée

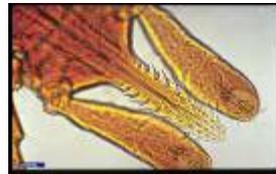
Mesures de prévention secondaire



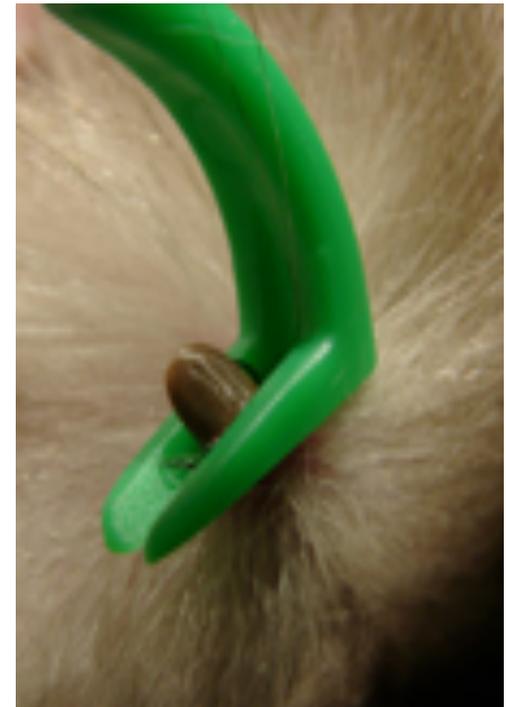
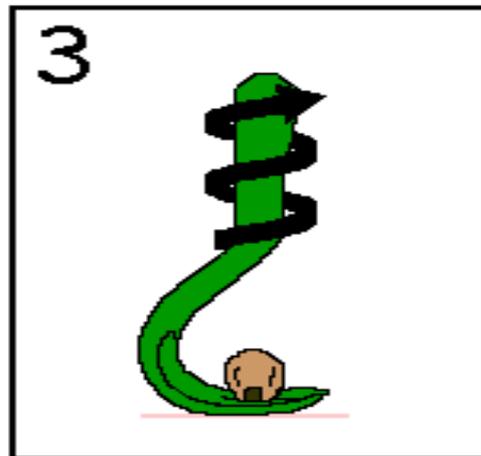
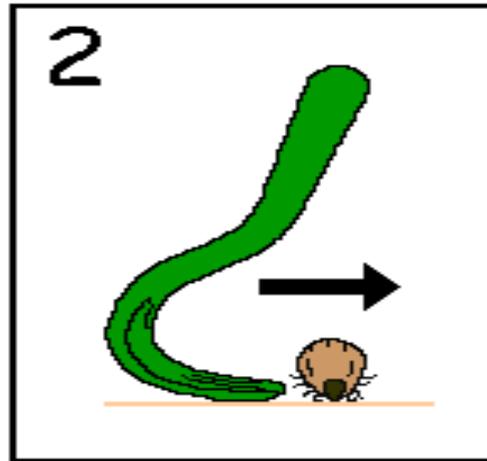
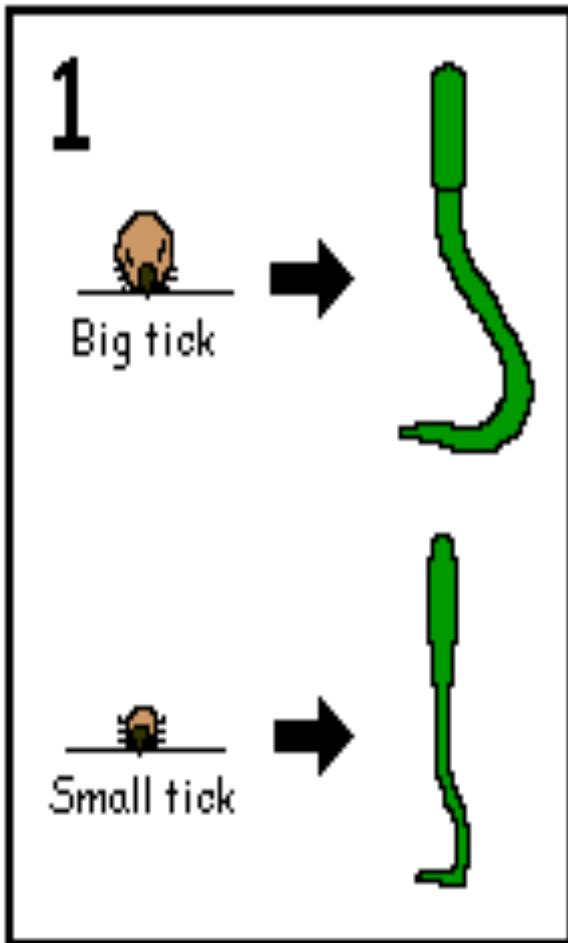
Prévention secondaire

Détection et retrait rapide d'une ou plusieurs tiques

- Examen minutieux du revêtement cutané
- Extraire la tique par une technique mécanique
(risque de transmission existe dès les premières heures d'attachement et s'accroît avec le temps, élevé si > 48 h)
- Éviter les substances « chimiques »
(risque de régurgitation)
- Désinfecter le site de la piqûre
- Surveiller la zone pour dépister un érythème migrant



Extraction d'une tique: le plus tôt possible



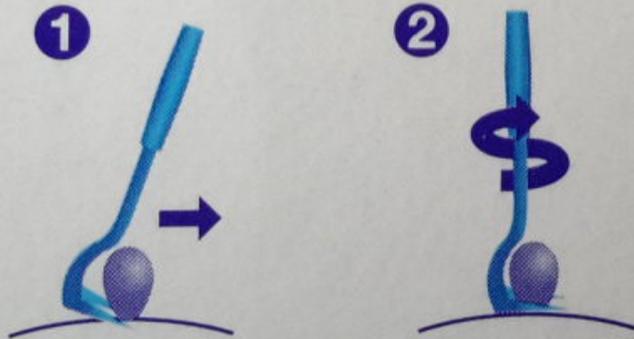
Pas de substance chimique

Tire-tic

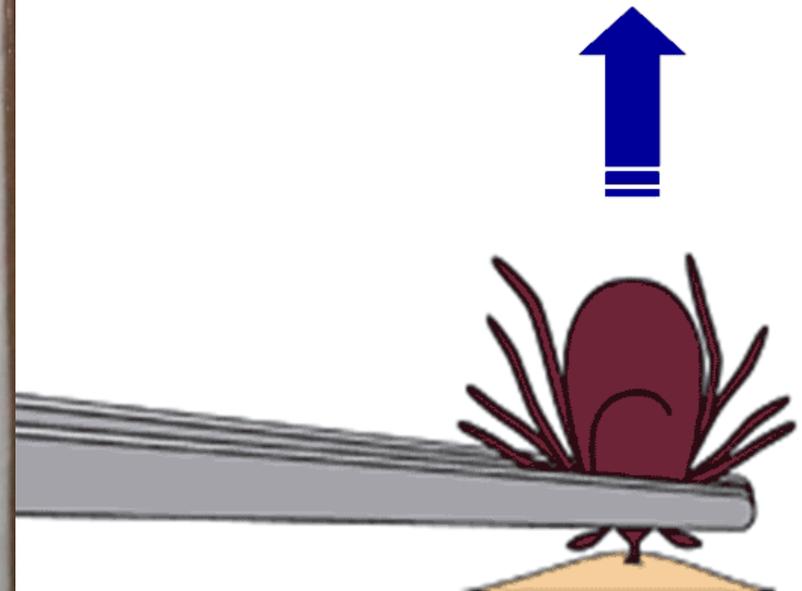
1 crochet normal
+ 1 crochet spécial petites tiques,
utiliser le crochet adapté à la taille
de la tique à retirer.

MODE D'EMPLOI

- Engager le crochet en abordant la tique sur le côté selon le schéma N° 1.
- Tourner lentement sans tirer (schéma N° 2) jusqu'à ce que la tique se décroche. Procédé rapide et indolore.



Ce crochet permet de retirer en toute sécurité les tiques fixées sur les hommes, les chiens, les chats, les chevaux...



Mesures de prévention secondaire

- Surveillance après retrait
 - Surinfection locale
 - Erythème chronique migrant
 - Eruption
 - Signes généraux: Syndrome fébrile, pseudo-grippal

- chimioprophylaxie
 - Discutée pour borrelioses de Lyme
 - Pas de chimioprophylaxie pour rickettsioses, babésiose, anaplasmose, arboviroses

Prévention secondaire en zone d'endémie antibioprophylaxie ?

L'antibioprophylaxie systématique après piquêre de tique n'est pas recommandée

- Si Risque élevé

- piquêres multiples
- long délai d'attachement >24-48h
- fort taux d'infestation des tiques >20%

> alors, on peut proposer:

- Doxycycline PO : 200 mg monodose
- Amoxicilline PO : 3 g/j 10 à 14 j

Prévention secondaire en zone d'endémie antibioprophylaxie ?

– Femme enceinte

- Amoxicilline PO : 3 g/j 10 j

– Enfant âgé < 8 ans

- Amoxicilline PO : 50 mg/kg/j 10 j

– Immunodéprimé

- Amoxicilline PO : 3 g/j 10 – 21 j
- Doxycycline PO : 200 mg monodose

Autres infections liées aux tiques

Encéphalite à tiques

- Maladie virale due à un flavivirus
 - Le plus souvent asymptomatique (70-98 %)
- Si symptomatique: 2 phases :
 - première phase: syndrome pseudo-grippal
 - Période asymptomatique de quelques jours ;
 - deuxième phase, inconstante: reprise fièvre + signes neuro-meningés (+/- encéphalitiques) d'intensité et type variable
- Diagnostic: sérologie TBE
- Pas de TT curatif
- 1 vaccin préventif (ticovac):
 - Touristes Europe centrale/est si zone/période à risque

Anaplasmosse granulocytaire humaine

- La transmission de la bacterie a lieu lors d' une piqure de tique.
 - Ordre des Rickettsiales.
 - Parasites intra-cellulaires obligatoires
- Signes
 - T> 38 °C, céphalées, myalgies et/ou des arthralgies
 - leucopenie, thrombopenie et cytolysse hepatique
 - inclusions bacteriennes caracteristiques/ cytoplasme des PNN
 - Evolution sans traitement: ~ 10 jours/enfant 3 a 11 semaines/ adulte
- Diagnostic
 - Sérologie ou PCR ou frottis positif a morulae
- Traitement:
- Doxycycline 5-14 j

Babésiose

- Parasitose animale transmise par les tiques (piroplasmose)
- Protozoaire
- Cas humains
 - Rare en Europe (40 observations en 40 ans)
 - Rarement pathogène hors 'asplénie'
 - Hémolyse aiguë gravissime si asplénie

Fréquence en 2014 dans une région à haut risque

- Alsace
 - Janvier/aout 2014
 - Recrutement par MG (83%), MS, et hôpitaux
- 276 borrélioses de Lyme
 - 80% formes localisées (érythème migrans)
 - 12% arthrite de lyme
 - 6% neuroborréliose
- 3 encéphalites à tiques
- 1 anaplasmosse

Situations difficiles

- Notion (mais pas toujours) de morsure de tique
- Histoire clinique riche, ancienne et documentée
- Symptômes nombreux, variés et invalidants
- Sérologie négative
- Croyance forte d' avoir une maladie de Lyme

Facteurs contributifs à la controverse et au doute des patients

- « Tests rendus faussement positifs » / « faussement négatifs »
 - Nombreuses sérologies interprétées comme positives quel que soit le taux d'anticorps détecté
 - Discours auprès des patients : « on vous cache des choses »
 - Diffusion large par l'intermédiaire d'internet
 - Aboutissement à une communication agressive
- Laboratoire fermé par préfecture après inspection/mise en demeure
- Utilisation de tests non validés scientifiquement
 - C3a-C4a / expression CD57 / elispot / frottis etc...
- Tableaux cliniques de morphées, lichen scléreux... ??? /Allemagne Japon

- Facteurs contributifs
 - Société US (ILADS)
 - Diffuse document mélangeant données factuelles et hypothèses peu crédibles
 - Associations de patients
 - Réseaux sociaux

- Errance thérapeutique
 - Produits alternatifs
 - Cures

Risques

- Risque de méconnaître une autre pathologie relevant d'un autre traitement
- Déstabilisation des patients les plus fragiles : risque de conséquences catastrophiques

- Ecouter et rassurer les patients
 - Parler et expliquer en considérant les symptômes

- Prioriser le factuel par rapport à l'interprétatif

Des moyens diagnostiques insuffisants?

- Connaissances sur la maladie de Lyme: à partir de patients chez qui on a identifié *Borrelia*
- Finalité de la sérologie: exacte pour une majorité des patients. Aucune sérologie ne garantit l'absence de F+ ni de F-
- Elisa détecte > 90% en phase tardive (ECDC)
- Les Ac ne différentient pas infection active et guérie
- Les espèces de *borrelia* qui ne seraient pas détectées sont très minoritaires
- WB plus spécifique mais pas plus sensible! > aucun intérêt si ELISA -
- Frottis, PCR, stimulation lymphocytaire : manquent de spécificité (médecine vétérinaire, pas de validation humaine...)

Conclusion

- Vraie maladie
 - Y penser devant un érythème migrans
 - Y penser devant une monoarthrite de genou, une paralysie faciale
- En dehors de l' EC, une confirmation biologique est nécessaire au diagnostic
- Le traitement précoce marche quasiment toujours
 - Amoxicilline ou doxycycline 14 j

Pour toute question

Contact

CNR Borrelia

Plateau technique de Microbiologie

1 rue Koeberlé,

67000 Strasbourg

03 69 55 03 33

Fax : 03 69 55 16 98

cnr.borrelia@unistra.fr 