



Borréliose de Lyme

2^e partie : clinique et traitement

Diagnostic et traitement de la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société suisse d'infectiologie

Dans la première partie de cet article l'épidémiologie et le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme (BL) ont été abordés. Dans cette deuxième partie, nous allons traiter de la clinique et du traitement. La troisième partie traite de la prévention, de situations particulières (grossesse, états d'immunosuppression) et du syndrome post-borréliose de Lyme.

STADES, CLINIQUE ET RÉSULTATS DE LABORATOIRE

Lorsque l'on se réfère aux publications scientifiques, il faut être attentif au fait que les manifestations cliniques et l'évolution de la borréliose de Lyme diffèrent entre les Etats-Unis et l'Europe. En effet, les vecteurs et les espèces de borrélioses diffèrent entre les deux continents (voir paragraphe épidémiologie en Suisse).

Stade I (stade précoce localisé)

Réaction locale aiguë après piqûre de tique

Une réaction locale peut survenir quelques heures et jusqu'à deux jours après une piqûre de tique et doit être distinguée d'un érythème migrant. Elle se distingue par son apparition soudaine et son déclin rapide. En outre, la lésion excède rarement un diamètre d'un centimètre et ne s'étend pas, contrairement à l'érythème migrant.¹ Des surinfections bactériennes après une piqûre de tique (par exemple érysipèle) sont rares.

Erythème migrant

Au site de la piqûre de tique, l'érythème migrant (EM) se développe après trois à trente-deux jours (en moyenne sept jours) une papule érythémateuse ou une macule. Une lésion annulaire avec un centre pâle s'étendant lentement en périphérie se forme après quelques jours, voire quelques semaines, cette lésion est appelée «érythème migrant». Rarement il arrive que le centre de la lésion subisse des modifications de type urticarien, bulleux ou nécrotique. Le plus souvent, la lésion est indolore, elle peut toutefois être accompagnée de brûlures et de démangeaisons. Les sites de prédilection sont l'aisselle, le pli inguinal et le creux des genoux chez l'adulte, le cou et la nuque chez l'enfant.²

Des EM multiples sont moins fréquents en Europe qu'aux Etats-Unis mais peuvent s'observer en Suisse.³ L'érythème multiple peut occasionnellement se manifester de manière ovale, triangulaire ou linéaire.⁴

Rev Med Suisse 2006; 2: 925-34

J. Evison
C. Aebi
P. Francioli
O. Péter
S. Bassetti
A. Gervaix
S. Zimmerli
R. Weber

Pr Rainer Weber
Abt. Infektionskrankheiten und
Spitalhygiene
Departement Innere Medizin
Universitätsspital, 8091 Zürich
infweb@usz.unizh.ch

Drs John Evison, Christoph Aebi et
Stefan Zimmerli
Poliklinik und Klinik für
Infektionskrankheiten
Medizinische Universitätskinderklinik
Inselspital, 3010 Bern

Pr Patrick Francioli
Service des maladies infectieuses et
Division autonome de médecine
préventive hospitalière
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Olivier Péter
Maladies infectieuses et microbiologie
Consilia Laboratoires et conseils
médicaux SA, 1950 Sion

Dr Stefano Bassetti
Abteilung für Infektiologie
Universitätsspital Basel, 4031 Basel

Dr Alain Gervaix
Hôpital des Enfants
HUG, 1211 Genève 14



L'EM peut être accompagné de symptômes généraux d'allure grippale. Ceci est plus fréquent aux Etats-Unis (jusqu'à 80%) qu'en Europe (10-30%) ceci en rapport avec la présence de différentes espèces de borrelies.

Pour différencier l'érythème migrant d'une réaction locale aiguë les Centers of Disease Control and Prevention (Etats-Unis) pour les études épidémiologiques, requièrent un diamètre d'au moins 5 cm. En pratique clinique courante, il est évident que des érythèmes migrants de plus petite taille peuvent être observés. Ce qui est déterminant pour distinguer une EM d'une «simple» réaction à la piqûre de tique, est son apparition chronologique, ainsi que l'évolution de la lésion cutanée. Lors d'une étude réalisée en Suisse romande on a pu observer que chez 376 personnes piquées par une tique ne présentaient au moment de la consultation médicale aucune lésion cutanée. Chez les patients se présentant avec une petite réaction cutanée locale (moins de 2 cm), le taux de séroconversions était de 7,2%. Un érythème migrant typique (confirmé au moyen d'une séroconversion ultérieure), ne s'est développé en revanche que chez 0,8% des patients.⁵

Sans traitement antibiotique, l'EM régresse spontanément en l'espace de quelques semaines à quelques mois. Sous antibiotique la régression de la lésion se fait en quelques jours.⁴ Un indice précoce pour la dissémination de l'infection est l'apparition concomitante de plusieurs EM.⁶⁻⁸ Le diagnostic différentiel de l'érythème migrant inclut *Tinea corporis*, cellulite, hypersensibilité aux piqûres d'insecte, urticaire, pityriasis rosé de Gibert, exanthème médicamenteux fixe, granulome annulaire et érythème multiforme.⁴

Examens de laboratoire: des examens sérologiques ne sont en général pas indiqués, l'érythème migrant apparaissant le plus souvent avant toute séroconversion.

Points à retenir

- Le diagnostic d'érythème migrant repose sur les manifestations cliniques. La sérologie est souvent encore négative au moment de l'apparition des signes cliniques.
- Lors d'une piqûre de tique, la lésion d'hypersensibilité peut se développer et s'étendre pendant 48 et 72 heures. Seul l'érythème migrant continue toutefois à s'agrandir.
- Les EM multiples sont l'expression d'une dissémination. En présence d'une arthrite, d'une cardite ou d'une neuroborréliose, ce sont ces manifestations qui sont déterminantes pour le traitement (antibiotique, voie d'application et durée du traitement).
- Chez l'enfant où l'érythème migrant se manifeste fréquemment au niveau de la tête et du cou, la forme ovale à ronde peut être difficile à reconnaître en raison de l'implantation des cheveux.
- Des manifestations cutanées atypiques d'une borrelie peuvent être, le cas échéant, confirmées au moyen d'une biopsie et d'une PCR.
- Lors de manifestations cutanées douteuses, il peut être utile pour le diagnostic différentiel de comparer un sérum initial (au moment de l'apparition de l'érythème migrant), avec un sérum convalescent ultérieur. Différents laboratoires conglèlent gratuitement un sérum ini-

tial et le mettent à disposition pour des investigations ultérieures.

Stade II (stade disséminé précoce)

Lymphocytome bénin

Il s'agit d'une manifestation rare (1% de toutes les borrelies de Lyme). Un érythème migrant précède ou accompagne le lymphocytome chez près de 79% des adultes.⁹ Le lymphocytome bénin peut apparaître jusqu'à dix mois après une piqûre de tique, il s'observe cependant en général dans les deux mois qui suivent celle-ci.¹⁰

La lésion se présente sous la forme d'un nodule ferme ou d'une plaque rouge ou brunâtre à violacée, qui se développe chez les enfants de moins de 12 ans au niveau du lobe de l'oreille et chez l'adulte au niveau des mamelons.¹¹ Des localisations atypiques sont le scrotum, le nez, les bras et les épaules.¹² La lésion s'accompagne de démangeaisons, de douleurs et de symptômes systémiques. Sous antibiotiques la guérison prend en moyenne trois semaines chez l'enfant. Après un traitement de quatorze jours, 86% des patients guérissent dans un délai de six semaines.¹¹

Examens de laboratoire: une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique, et la sensibilité est d'environ 80%.

Points à retenir

- Lors de localisations atypiques d'un lymphocytome bénin présumé, ou lors d'une augmentation de volume ou de persistance après un traitement adéquat, un lymphome cutané devra être exclu au moyen d'une biopsie.

Neuroborréliose précoce

L'atteinte du système nerveux a lieu des semaines ou des mois après la piqûre de tique, elle se manifeste cliniquement par une méningite aseptique, une radiculite, ou une parésie des nerfs crâniens. Cette neuroborréliose dite précoce, survient en général en été ou en automne. La triade classique du syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth, consistant en une méningite aseptique, une neuroradiculite hyperalgique et une parésie des nerfs crâniens, ne se manifeste que chez 15% des patients touchés.^{13,14} La présence antérieure ou concomitante d'autres manifestations d'une borrelie de Lyme est utile pour le diagnostic.

Examens de laboratoire: une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique et la sensibilité est d'environ 80%. Au cours des deux mois qui suivent la piqûre de tique la sérologie peut toutefois être négative.

Méningite

Elle est plus fréquente chez les enfants que chez l'adulte. Au premier plan, on trouve des céphalées modérées et fluctuantes, mais qui peuvent persister pendant des jours voire des semaines. Etat fébrile, méningisme, nausées et vomissements sont rares.¹⁴ Pour le diagnostic différentiel et pour rechercher des infections mixtes, une sérologie à la recherche du virus de l'encéphalite verno-estivale est recommandée. Dans les rares cas d'érythème



migrant multiple, l'examen du LCR est anormal, en l'absence de symptômes neurologiques.¹⁵

Les anomalies du LCR en cas de neuroborréliose précoce sont les suivantes :

- numération : pléiocytose lymphocytaire (en général < 1000/ μ l) ;
- protéines : augmentées ;
- glucose : normal à légèrement diminué ;
- anticorps dans le LCR : production d'anticorps intrathécaux dans 80-90% des cas (voir Formation d'anticorps intrathécaux) ;
- mise en évidence de borrelies par PCR : moins de 50% des cas.

Radiculite

La radiculite survient une à douze semaines (en moyenne quatre à six semaines) après une piqûre de tique ou un érythème migrant. Initialement les douleurs radiculaires sont au premier plan. Elles atteignent leur acmé en quelques heures à quelques jours. La radiculite peut être suivie en l'espace d'une à quatre semaines de syndromes neurologiques déficitaires. Les déficits moteurs asymétriques sont caractéristiques, associés parfois à des déficits sensitifs.¹⁴ La radiculite guérit spontanément en l'espace de cinq à six mois.¹⁶ Les enfants ne sont que rarement atteints par une radiculite.

Parésie des nerfs crâniens

A l'exception du nerf olfactif, tous les nerfs crâniens peuvent être atteints. L'atteinte du nerf facial sous la forme d'une paralysie faciale périphérique est la plus fréquente. L'atteinte bilatérale du nerf facial est quasi pathognomonique, elle survient presque exclusivement chez les enfants. En été et en automne plus de 90% des paralysies faciales chez les enfants sont causées par une borréliose de Lyme, alors que chez l'adulte une borréliose n'est responsable que dans 20% des cas. Une pléiocytose dans le LCR parle en faveur d'une borréliose et contre une paralysie faciale idiopathique.¹⁷ Une paralysie faciale due à des borrelies peut toutefois être observée en l'absence de pléiocytose du LCR. La paralysie faciale régresse en général en l'espace d'un et deux mois. Des paralysies persistantes sont observées chez 5-20% des adultes.^{14,16}

Points à retenir

- Le diagnostic d'une neuroborréliose précoce peut s'avérer difficile lorsque la recherche d'anticorps est encore négative dans le sérum et qu'aucune autre manifestation spécifique (érythème migrant) d'une borréliose de Lyme n'est présente. Une ponction lombaire avec numération et recherche de production d'anticorps intrathécaux peut s'avérer utile dans de tels cas.
- Lors d'une paralysie faciale isolée et en l'absence d'autres symptômes neurologiques ou systémiques, une ponction lombaire n'est pas indiquée chez l'adulte.
- Une sérologie de Lyme est indiquée chez les patients souffrant d'une paralysie faciale, en l'absence de signes cliniques ou anamnestiques clairs, explique l'origine de cette paralysie faciale. En effet, une parésie faciale associée à une borréliose de Lyme peut survenir

en l'absence de toute autre manifestation d'une borréliose de Lyme. L'absence anamnestique d'une piqûre de tique ne permet pas d'exclure une borréliose, dès lors que cette piqûre passe souvent inaperçue.

- Chez l'enfant une parésie faciale associée à une borréliose de Lyme s'accompagne souvent d'une atteinte du SNC (méningite). C'est la raison pour laquelle une ponction lombaire est en règle générale indiquée dans cette situation, dès lors que l'atteinte du SNC (méningite) rend nécessaire le recours à un traitement intraveineux.¹⁸

Cardite

Avec une incidence de 0,3 à 4%, la cardite est une manifestation rare en Europe. Elle atteint l'homme de manière prédominante dans un rapport de 3:1.^{19,20} Les symptômes surviennent quatre jours à sept mois après une piqûre de tique (en moyenne vingt et un jours), le plus souvent entre juin et décembre.²¹ La cardite s'accompagne fréquemment d'autres manifestations de la borréliose de Lyme (érythème migrant, manifestations articulaires, symptômes neurologiques). La borréliose de Lyme peut toucher toutes les structures cardiaques à l'exception des valves.

Les plaintes consistent en vertiges, palpitations, syncopes et occasionnellement dyspnée. Les manifestations les plus courantes sont des blocs de la conduction AV en général asymptomatiques, fluctuants et transitoires, observés dans 87% des cas.²⁰ Une alternance de brady- et tachycardie est caractéristique, mais d'autres signes de bloc AV sont également possibles. Un bloc AV complet du troisième degré peut survenir, il régressera en général en une à deux semaines. Des stimulateurs cardiaques (*pacemakers*) temporaires sont nécessaires dans 38% des cas. Les blocs AV régressent en général spontanément en l'espace de six semaines. Des modifications diffuses de l'onde T et du segment ST, une cardiomégalie, ou des signes d'une insuffisance cardiaque, peuvent être l'expression d'une myocardite qui est une complication rare. L'implication des borrelies dans l'étiologie d'une cardiomyopathie dilatative est contestée et n'a été décrite que dans des cas isolés.²²⁻²⁵ Avec 0,5%, l'incidence de la cardite chez les enfants est minime.^{26,27}

Examens de laboratoire : une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique et la sensibilité est d'environ 80%.

Points à retenir

- Des stimulateurs cardiaques permanents ne sont nécessaires que dans des cas exceptionnels.
- En cas de bloc AV II et III ou d'intervalle PR > 0,3 seconde, la prise en charge sera effectuée en milieu hospitalier sous monitoring ECG, eu égard au risque d'une augmentation du bloc AV pendant le traitement.^{28,29}
- Au titre de traitement anti-inflammatoire, on peut administrer de l'acide acétylsalicylique.

Manifestations rhumatologiques

Des manifestations touchant l'appareil locomoteur peuvent être observées entre deux semaines et deux ans (en



moyenne quatre à six mois) après une piqûre de tique.^{6,30} En cas de dissémination précoce des borrélioses, des symptômes d'allure grippale peuvent survenir en même temps que des douleurs migrantes transitoires dans les articulations, les bourses, les tendons et les os. Ce sont avant tout les petites articulations qui sont touchées.^{31,32}

Le plus souvent, il s'agit d'une mono- ou d'une oligoarthrite asymétrique touchant notamment le genou, mais également le coude ou l'articulation tibio-astragaliennne. Elle évolue par poussées, relativement peu douloureuses avec un épanchement important et peu de signes inflammatoires. Le nombre de cellules dans l'épanchement articulaire varie entre 500 et 100 000 cellules/mm³. Il s'agit essentiellement de granulocytes neutrophiles. Des destructions articulaires sont extrêmement rares, contrairement à ce qui est observé avec d'autres arthrites bactériennes. Le kyste de Baker (ou kyste poplité) est une complication fréquente.

Les poussées d'arthrite, qui peuvent durer de plusieurs jours à quelques semaines (rarement des mois) finissent par régresser même en l'absence de traitement, pour disparaître à raison de 10 à 20% par année. Seul un nombre restreint de patients souffre pendant plus d'un à cinq ans de poussées d'arthrite au-delà de cinq ans.^{8,33-35}

Le traitement antibiotique amène une guérison dans 80% des cas. Des arthralgies peuvent toutefois persister en dépit d'un traitement correct, sans que celles-ci ne soient l'expression d'une infection persistante. Des altérations inflammatoires peuvent durer plusieurs semaines. De ce fait, lors d'une suspicion d'échec thérapeutique, une évaluation ne devrait pas se faire avant trois mois.^{6,36} Cette dernière requiert une (nouvelle) PCR du liquide synovial. En cas d'échec thérapeutique la PCR restera positive. Les causes d'un échec thérapeutique peuvent être une corticothérapie locale ou systémique.

L'arthrite de Lyme chez l'enfant se caractérise par une évolution favorable. Seuls 3 à 5% de l'ensemble des arthrites sont dus à une borréliose. La durée de l'arthrite augmente avec l'âge. Chez le petit enfant, l'arthrite se manifeste fréquemment par un état fébrile et un début aigu. Chez les enfants de 2 à 4 ans elle dure en moyenne quatre semaines³⁷ et vingt-deux semaines chez l'adolescent.³⁰ Des évolutions chroniques peuvent être observées après dix ans, elles sont néanmoins exceptionnelles, en particulier en Europe.

Selon des sources américaines, 5% des enfants et 10% des adultes avec arthrite de Lyme non traitée présentent une oligo- ou une monoarthrite chronique d'origine immunitaire (voir Arthrite de Lyme chronique).

Examens de laboratoire : une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique et la sensibilité est d'environ 80-90%. L'examen du liquide synovial ou la biopsie synoviale et l'identification de l'agent pathogène au moyen d'une PCR est utile pour le diagnostic et pour suivre l'évolution du traitement.³⁸

Points à retenir

- Les arthrites et arthralgies au stade précoce de la dissémination peuvent être diagnostiquées au moyen d'une

sérologie (sérum) ou d'une PCR du liquide synovial. Une sérologie initialement négative pourra être répétée après quatre à six semaines.

- Une arthrite chronique des petites articulations dans le cadre d'une borréliose de Lyme est une exception. Le diagnostic différentiel devra exclure d'autres causes éventuelles.
- Une sérologie positive y compris un *Western blot* sont des conditions nécessaires au diagnostic d'une arthrite de Lyme.³⁹

Stade III (stade tardif ou chronique)

Acrodermatite chronique atrophique

Une acrodermatite chronique atrophique peut se développer chez les enfants⁴⁰ et les adultes dans un délai de six mois à huit ans après une piqûre de tique.

Cliniquement elle se manifeste de manière biphasique avec une phase inflammatoire précoce, caractérisée par des tuméfactions cutanées indurées rouges à violacées, nodulaires ou en forme de plaques, situées au niveau des extenseurs des extrémités. Occasionnellement ces lésions peuvent également apparaître au niveau de la face ou du tronc. Après une évolution fluctuante pouvant durer des semaines voire des années, il s'établit un stade chronique atrophique avec une peau fine «en papier à cigarette», caractérisée par une visibilité marquée du réseau veineux sous-jacent. Outre une desquamation, on peut également observer une hyper- ou une hypopigmentation. L'acrodermatite chronique atrophique peut être associée à des douleurs, un prurit, des hyperesthésies et des paresthésies. Localement il peut y avoir une lymphadénopathie ou une subluxation des articulations voisines. Une guérison de la maladie par traitement antibiotique peut être obtenue au stade précoce de la maladie, alors qu'au stade tardif on ne pourra en général que retarder ou stopper la progression.

Examens de laboratoire : une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique et sa sensibilité s'élève à 99%. En cas de doute diagnostique l'identification de l'agent pathogène par PCR sur biopsie cutanée peut être effectuée dans un laboratoire spécialisé, la sensibilité de cet examen est de 70 à 80%.

Points à retenir

- Ce n'est que grâce à un diagnostic précoce (sérologie et *Western blot* pour *B. afzelii* ou biopsie cutanée avec histologie et PCR) que le passage au stade chronique atrophique pourra être évité.

Arthrite de Lyme chronique

Les manifestations rhumatologiques du stade II ont été décrites sous «Manifestations rhumatologiques».

En Europe, le développement d'une oligo- ou d'une monoarthrite des grosses articulations, survenant après des mois voire des années, peut s'observer dans de très rares cas, au cours de l'évolution d'une borréliose de Lyme non traitée, ceci chez les enfants comme chez les adultes. Aux Etats-Unis 50 à 60% des patients non traités développent une arthrite. Chez environ 10% des patients souffrant d'une



arthrite, des signes inflammatoires peuvent persister pendant des mois ou des années malgré un traitement antibiotique adéquat.³³ Les évolutions cliniques différentes en Europe et aux Etats-Unis s'expliquent par l'existence de différentes espèces de borrelies sur ces deux continents.

Lors de troubles articulaires persistant pendant plus de douze mois et en présence d'une PCR négative pour les borrelies de Lyme dans le liquide synovial ou la biopsie synoviale, d'autres diagnostics doivent être évoqués. Une infection par borrelies peut provoquer une arthrite chronique aseptique chez des patients porteurs d'une constellation HLA DRB1 et DRB4.⁷ Après exclusion d'une infection active ou d'autres causes l'indication à un traitement par hydroxychloroquine ou synovectomie sera discutée.^{41,42} L'arthrite de Lyme chez l'enfant est caractérisée par son évolution bénigne et ne passe que rarement au stade chronique.

Examens de laboratoire : une sérologie de Lyme est indiquée dans cette situation clinique et la sensibilité est d'environ 80-90%. L'examen du liquide synovial ou la biopsie synoviale et l'identification de l'agent pathogène au moyen d'une PCR peut être utile pour le diagnostic et pour suivre l'évolution du traitement.³⁸

Points à retenir

- Une arthrite chronique due à une borrelie de Lyme non traitée est rare en Europe, contrairement aux Etats-Unis. D'autres étiologies doivent être exclues.
- Une sérologie positive y compris un *Western blot* sont des conditions préalables au diagnostic d'une arthrite de Lyme.³⁹
- L'identification de l'agent pathogène au moyen d'une PCR de liquide synovial ou d'une biopsie synoviale est indiquée et présente une sensibilité de 80%.

Neuroborrelie chronique

Les patients traités de manière adéquate ne développent pratiquement jamais – et les patients non traités ne développent que rarement, une neuroborrelie chronique.^{7,8} Cette dernière se développe en général entre deux à trois ans (fourchette : quelques mois à quatorze ans), après une piqûre de tique.

Les manifestations cliniques englobent une encéphalomyélite progressive (paraparésie spastique, ataxie, parésie des nerfs crâniens, dysfonction vésiculaire, déficits cognitifs) ou encore une polyneuropathie axonale (douleurs radiculaires, paresthésies distales).⁶

Contrairement à la neuroborrelie précoce, les manifestations de la neuroborrelie chronique ne régressent en général pas spontanément. Une neuroborrelie chronique est rare pendant l'enfance.⁴³

La réponse au traitement nécessite en général deux à six mois, ou plus en présence de symptômes de longue durée. La réponse thérapeutique ne pourra être objectivée, outre l'amélioration clinique, qu'au moyen d'une ponction lombaire. Une pléiocytose du LCR ne se normalise en général qu'après six mois.

Contrairement à la radiculite précoce de la borrelie de Lyme, la polyneuropathie se développe en général plus

tard et sera souvent associée à une acrodermatite chronique atrophique. Les troubles symétriques de la sensibilité périphérique sont prédominants, le plus souvent sans déficit moteur.¹⁴

Examens de laboratoire : le diagnostic de neuroborrelie chronique y compris de la polyneuropathie doit être confirmé par une sérologie positive et par un *Western blot* dans le sérum. Dans cette situation clinique la sensibilité est très élevée avec 99%. Lors d'une suspicion manifeste d'atteinte du système nerveux central, une ponction lombaire est indiquée. Une évidence de production d'anticorps intrathécaux devra être recherchée.⁴⁴ Une sérologie positive isolée n'est pas une preuve suffisante pour conclure au diagnostic de neuroborrelie et il faut bien sûr exclure d'autres causes à l'origine des symptômes. En fonction de la situation clinique des techniques d'imagerie pourront également être indiquées.

Dans d'une neuroborrelie chronique le LCR présente les anomalies suivantes :

- numération : la pléiocytose lymphocytaire peut faire défaut et la numération peut être normale ;
- protéines : augmentées ;
- glucose : normal à légèrement diminué ;
- anticorps dans le LCR : la mise en évidence de la production d'anticorps intrathécaux est obligatoire ;
- mise en évidence de borrelies de Lyme par PCR : positive dans moins de 50% des cas.

En revanche, la polyneuropathie axonale isolée présente des résultats normaux pour ce qui est de la numération, des protéines et du glucose et aucune production d'anticorps intrathécale n'est démontrable.

Imagerie et autres tests : La résonance magnétique nucléaire cérébrale et médullaire peut mettre en évidence des lésions diffuses au niveau de la substance blanche, ces lésions sont cependant compatibles avec une vaste palette de diagnostics. Ni la PET (tomographie par émission de positons) ni les tests neuropsychologiques ne présentent de spécificité suffisante pour être utiles sur le plan diagnostique.

Points à retenir

- En raison des symptômes peu spécifiques, le diagnostic peut être manqué ou posé tardivement. Ceci est un facteur de risque important de séquelles.
- La sérologie est positive dans plus de 99% des cas lors de neuroborrelie chronique.
- La production intrathécale d'anticorps est en principe obligatoire et démontre l'atteinte du SNC. Dans de très rares cas de neuroborrelie, une culture positive de borrelies ou une PCR positive ont été documentées en l'absence de production d'anticorps intrathécaux. Une atteinte isolée du système nerveux périphérique n'est pas accompagnée de production d'anticorps intrathécaux.

TRAITEMENT

Indication

La plupart des manifestations de la borrelie de Lyme régressent spontanément. Malgré cela, les antibiotiques



sont indiqués pour réduire la durée des symptômes et pour prévenir d'éventuelles complications (arthrite, cardite et neuroborréliose).

L'indication au traitement est posée lorsque les critères diagnostiques de la borréliose de Lyme (**tableau 3**, partie I) sont présents. Le syndrome post-borréliose de Lyme ne constitue pas une indication thérapeutique, pour autant qu'un traitement adéquat ait été instauré préalablement.

Le diagnostic de borréliose de Lyme est fréquemment posé à tort chez l'adulte, comme chez l'enfant. Des études épidémiologiques et cliniques montrent parmi un collectif de patients chez lesquels on a posé un diagnostic de borréliose de Lyme, 23 à 31% présentent une borréliose active et 18 à 20% présentent une borréliose ancienne, le reste des patients ne remplissent en général pas les critères d'une borréliose de Lyme.⁴⁵⁻⁴⁷

Traitement oral ou intraveineux

L'antibiotique, son mode d'administration (oral ou intraveineux) et la durée du traitement sont fonction du stade de la borréliose de Lyme. Un traitement antibiotique intraveineux n'est indiqué qu'en cas d'atteinte du SNC ou de cardite avec bloc AV du troisième degré. Pour toutes les autres manifestations, le traitement intraveineux ne présente pas d'avantages par rapport au traitement per os.

Efficacité thérapeutique

Dans l'ensemble, les résultats thérapeutiques sont excellents. Il arrive cependant assez souvent qu'en dépit d'un traitement adéquat, les symptômes ne regressent que lentement. De ce fait la réponse thérapeutique définitive ne pourra être évaluée que des semaines, voire même des mois après la fin du traitement. Dans une étude contrôlée et randomisée effectuée aux Etats-Unis, 30% des patients étaient

Tableau 4. Recommandations thérapeutiques pour les adultes

En cas d'atteintes multiples, la règle thérapeutique veut que ce soit le stade le plus avancé de la borréliose qui détermine les modalités thérapeutiques.

* Pour la doxycycline une durée de traitement de dix jours a été bien documentée comme étant efficace dans une étude randomisée. Par analogie la durée de traitement par l'amoxicilline devrait être adaptée.

Clinique	Traitement	Remarques
Erythème migrant* (sans symptôme neurologique ou cardite)	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. pendant 10 jours** • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. pendant 14-21 jours** 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) • Céfuroxime-axétil 2 x 500 mg p.o. 14-21 jours • Azithromycine 1 x 500 mg p.o. 7-10 jours • Clarithromycine 2 x 500 mg p.o. 14-21 jours	• Doxycycline contre-indiquée au cours de la grossesse et de la lactation • Céphalosporines plus onéreuses • Traitement intraveineux non indiqué • Efficacité des macrolides nettement moindre, uniquement indiqués si 1 ^{er} choix contre-indiqué
Erythème migrant avec symptômes neurologiques ou cardite	Voir sous neuroborréliose respectivement cardite	
Acrodermatite chronique atrophique (tous les stades)	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 21-28 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 21-28 jours 2^e choix (en cas d'allergies ou contre-indications) • Céfuroxime-axétil 2 x 500 mg p.o. 21-28 jours • Azithromycine 1 x 500 mg p.o. 21 jours • Clarithromycine 2 x 500 mg p.o. 21-28 jours	
Arthrite	• Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 30-60 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 30-60 jours	
Arthrite persistante après traitement adéquat	voir texte (arthrite de Lyme)	• Plus de deux cycles thérapeutiques non justifiés
Cardite sans bloc AV III	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 14-21 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 14-21 jours 2^e choix (en cas d'allergies ou contre-indications) • Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 14-21 jours	• Lors d'indications en faveur d'une atteinte du SNC la ceftriaxone est recommandée • Hospitalisation et télémétrie en cas d'intervalle P-R > 0,3 sec, bloc AV du II°, insuffisance cardiaque clinique
Cardite avec bloc AV III	• Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. pendant 28 jours	
Parésie faciale isolée	• Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 14-21 jours • Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 14-21 jours	
Neuroborréliose y compris polyneuropathie périphérique	• Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 28 jours • Pénicilline 6 x 3-4 millions UI i.v. 28 jours	• Contrôle clinique de la réponse thérapeutique • Lors de troubles persistants ou progressifs, répétition de la ponction lombaire • La sérologie n'est pas un paramètre indicatif de la progression ni dans le sérum ni dans le LCR • Désensibilisation lors d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines



encore partiellement symptomatiques à la fin d'un traitement adéquat pour érythème migrant.^{48,49} Alors que les lésions cutanées avaient disparu, les symptômes généraux tels que la fatigue et les plaintes musculo-squelettiques persistaient. Après une période d'observation de trois mois, 10% des patients restaient encore symptomatiques. De manière générale un échec thérapeutique en présence d'un érythème migrant est toutefois rare. En Suisse, la fréquence de symptômes généraux durables est plus rare qu'aux Etats-Unis. Ceci s'explique par le fait que les espèces de borrelies les plus prévalentes en Europe provoquent moins

de symptômes généraux lors d'un érythème migrant.⁵⁰

Neuf mois après traitement d'une borrelie de Lyme disséminée avec arthrite, cardite ou neuroborrelie par ceftriaxone respectivement doxycycline, 27% respectivement 14%, des patients présentent des symptômes résiduels tels qu'arthralgies ou fatigue.⁵¹ Lorsqu'une neuroborrelie a été symptomatique pendant un à trois mois avant l'instauration d'un traitement, on observe fréquemment des états résiduels.⁵² Environ 25% des patients présentent encore des symptômes cinq ans après le traitement d'une neuroborrelie. Mais parmi eux, seuls 12% sont limités dans leur acti-

Tableau 5. Recommandations thérapeutiques pour les enfants

En cas d'atteintes multiples, la règle thérapeutique veut que ce soit le stade le plus avancé de la borrelie qui détermine les modalités thérapeutiques.

Clinique	Traitement	Remarques
Erythème migrant* (sans symptôme neurologique ou cardite)	1^{er} choix - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 14-21 jours - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 100 mg/jour) 14-21 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Céfuroxime-axétil 30 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours - Azithromycine 10 mg/kg/jour en 1 dose p.o. (max 1 x 500 mg/jour) p.o. 7-10 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours	- Céphalosporines plus onéreuses - Traitement intraveineux non indiqué - Efficacité des macrolides nettement moindre, uniquement indiqués si 1^{er} choix contre-indiqué
Erythème migrant avec symptômes neurologiques ou cardite*	Voir sous neuroborrelie respectivement cardite	
Arthrite persistante après traitement adéquat	1^{er} choix - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 21-28 jours - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 100 mg/jour) 21-28 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Céfuroxime-axétil 30 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 21-28 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 21-28 jours	
Arthrite	- Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 100 mg/dose) 30-60 jours - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 30-60 jours - Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours	
Arthrite persistante après traitement adéquat	Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours	- Il n'est pas justifié de donner plus de 2 cycles - Exclure les diagnostics alternatifs
Cardite sans bloc AV III	1^{er} choix - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses (max 2 x 100 mg/jour) 14-21 jours - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 14-21 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-21 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours	- Lors d'évidence d'une atteinte du SNC la ceftriaxone est recommandée - Hospitalisation et monitoring, selon avis cardiologique



Tableau 5 (suite). Recommandations thérapeutiques pour les enfants

Clinique	Traitement	Remarques
Cardite avec bloc AV III	- Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours - Pénicilline 200 000-400 000 UI/kg/jour en 6 doses i.v. (max 18-24 millions UI/jour) 28 jours	
Parésie faciale isolée	Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-21 jours	En Europe, contrairement aux Etats-Unis, un traitement parentéral est recommandé indépendamment d'une pléiocytose dans le LCR. Cet avis n'est pas partagé par tous les experts et dans des cas exceptionnels, en l'absence d'une pléiocytose du LCR chez des enfants de plus de huit ans, un traitement par doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. pendant 28 jours sera pris en considération
Neuroborréliose y compris polyneuropathie périphérique	- Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 28 jours - Pénicilline 200 000-400 000 UI/kg en 6 doses i.v. (max 18-24 millions UI/jour) 28 jours	Contrôle clinique de la réponse thérapeutique. Lors de troubles persistants ou progressifs, répétition de la ponction lombaire. La sérologie n'est pas un paramètre indicatif de la progression ni dans le sérum ni dans le LCR. Désensibilisation lors d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines

tivité quotidienne. Une régression des symptômes aura finalement lieu chez 61% des patients au cours des cinq mois suivants.⁵³ Un quart des enfants ayant souffert d'une arthrite de Lyme présentent encore des arthralgies douze mois plus tard, en l'absence de toute infection active.³⁷ Ainsi, l'efficacité du traitement antibiotique ne pourra pas être évaluée avant un délai de trois mois après une arthrite de Lyme, ce délai sera de six mois après une neuroborréliose.³⁷

Traitement itératif

Comme décrit ci-dessus, de nombreux patients avec une borréliose de Lyme avérée présentent malgré un traitement adéquat une persistance de leurs troubles pendant une durée prolongée, déclinant au cours des semaines, voire des mois après le traitement. De tels troubles persistants ne sont donc pas une raison pour administrer un nouveau traitement.¹ Une résistance des borrélioses aux antibiotiques n'est pas connue. En cas de doute sur le diagnostic et/ou lors de troubles persistants il est plus important d'élargir le diagnostic différentiel plutôt que de recourir à un traitement itératif.

Un nouveau traitement n'est généralement indiqué que lors d'une réinfection. Les réinfections sont en effet possibles, une infection passée ne conduisant pas à une immunité durable.

Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables du traitement antibiotique n'est pas négligeable. Lors d'une prise pro-

phylactique unique de 200 mg de doxycycline après piqure de tique, 30% des personnes ont présenté des nausées et des vomissements.⁵⁴ Au cours d'un traitement de quatorze à vingt et un jours par ceftriaxone ou doxycycline, en moyenne 57% respectivement 43% des patients présentent des effets indésirables. Sous ceftriaxone, ce sont les troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée qui se situent au premier plan, alors que sous doxycycline se sont les réactions cutanées (photosensibilité) qui prédominent.⁵¹ Des effets secondaires graves, tels que des cholélithiases ou des cholestyrites sous ceftriaxone, des réactions anaphylactiques ou des complications infectieuses après pose d'un cathéter veineux central doivent être pris en considération.⁵⁵ Des cas mortels ont été décrits après traitement inadéquat ou non indiqué de borréliose de Lyme.⁵⁶ Comme pour la syphilis et la leptospirose, une réaction Jarisch-Herxheimer peut également survenir lors du traitement antibiotique d'une borréliose de Lyme.

Traitement spécifique

Les modalités thérapeutiques sont regroupées dans le **tableau 4** (adultes) et le **tableau 5** (enfants). Les recommandations sont basées sur les *Evidence-based Guidelines* de l'EUCALB,⁵⁷ de la Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁵⁸ ainsi que sur celles de la Société allemande d'inféctiologie pédiatrique.² ■

Bibliographie

- 1 Sigal LH. Pitfalls in the diagnosis and management of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:195-204.
- 2 Lyme Borreliose. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. 4. Auflage ed: Futuramed Verlag München; 2003.
- 3 Constantin C, Peter O, Cerottini J, Derighetti M, Panizzon R, Guggisberg D. Erythema migrans with multiple lesions. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:513-6.
- 4 Edlow JA. Erythema migrans. *Med Clin North Am* 2002;86:239-60.
- 5 * Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603-8.
- 6 Nocton JJ, Steere AC. Lyme disease. *Adv Intern Med* 1995;40:69-117.
- 7 Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
- 8 ** Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
- 9 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:515-23.
- 10 Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Jr., Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991;114:490-8.
- 11 Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. Borrelia lymphocytoma in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:423-6.



- 12 Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: Report of 36 cases. *Infection* 1992;20:201-6.
- 13 Halperin JJ. Neuroborreliosis (Nervous System Lyme Disease). *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:139-46.
- 14 Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:247-55.
- 15 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:505-9.
- 16 Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995;37:691-702.
- 17 Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, et al. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:970-5.
- 18 Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997;49:817-24.
- 19 Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
- 20 Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991;122:1449-55.
- 21 Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: A review. *Can J Cardiol* 1996;12:503-6.
- 22 Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:97-100.
- 23 Lardieri G, Salvi A, Camerini F, Cinco M, Trevisan G. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. *Lancet* 1993;342:490.
- 24 Gasser R, Dusleag J, Fruhwald F, Klein W, Reisinger E. Early antimicrobial treatment of dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi*. *Lancet* 1992;340:982.
- 25 Bartunek P, Mrzek V, Gorican K, Bina R, Listvanova S, Zapletalova J. *Borrelia* infection as a cause of carditis (a long-term study). *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:38-44.
- 26 Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993;386:1-75.
- 27 Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *Pediatric Lyme Disease Study Group. N Engl J Med* 1996;335:1270-4.
- 28 Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: Cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:8-16.
- 29 McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-45.
- 30 Sood SK. Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:913-25.
- 31 Sigal LH. Musculoskeletal manifestations of Lyme arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:323-51.
- 32 Massarotti EM. Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 2002;86:297-309.
- 33 Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- 34 Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557-65.
- 35 ** Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639-47.
- 36 Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:878-88.
- 37 Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and adolescents: Outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000;27:2025-30.
- 38 Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
- 39 Ostrov BE, Athreya BH. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:535-53.
- 40 Nadal D, Gundelfinger R, Flueller U, Boltshauser E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dis Child* 1988;63:72-4.
- 41 Coblyn JS, Taylor P. Treatment of chronic Lyme arthritis with hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 1981;24:1567-9.
- 42 Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1056-60.
- 43 Huppertz HI. Lyme disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:434-40.
- 44 Prasad A, Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. *Postgrad Med J* 1999;75:650-6.
- 45 Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: An observational study. *Ann Intern Med* 1998;128:354-62.
- 46 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-6.
- 47 Qureshi MZ, New D, Zulqarni NJ, Nachman S. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:12-4.
- 48 * Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.
- 49 * Steere AC. Duration of antibiotic therapy for Lyme disease. *Ann Intern Med* 2003;138:761-2.
- 50 Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130:32-6.
- 51 Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337:289-94.
- 52 * Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121:560-7.
- 53 Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.
- 54 * Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 55 Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995;171:356-61.
- 56 Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107-9.
- 57 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: Clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- 58 * Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl. 1):1-14.

* à lire

** à lire absolument