



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations/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

X. Gocko^a, C. Lenormand^b, C. Lemogne^c, K. Bouiller^d, J.-F. Gehanno^e, C. Rabaud^f, S. Perrot^g, C. Eldin^h, T. de Brouckerⁱ, F. Roblot^j, J. Toubiana^k, F. Sella^l, F. Vuillemet^l, C. Sordet^m, B. Fantinⁿ, G. Lina^p, C. Sobas^o, B. Jaulhac^p, J. Figoni^{q,r}, C. Chirouze^d, Y. Hansmann^s, V. Hentgen^t, E. Caumes^u, M. Dieudonné^v, B. Bodaghi^w, J.-P. Gangneux^x, B. Degeilh^x, H. Partouche^y, A. Saunier^z, A. Sotto^{aa}, A. Raffetin^{ab}, J.-J. Monsuez^{ac}, C. Michel^{ad}, N. Boulanger^p, P. Cathebras^{ae}, P. Tattevin^{af,*}, endorsed by the following scientific societies¹

^a Département de médecine générale, faculté de médecine, 42000 Saint-Étienne, France

^b Dermatologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg et faculté de médecine, université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^c Psychiatrie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 5, Inserm U1266, université Paris Descartes, 75015 Paris, France

^d Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalo-universitaire, UMR CNRS 6249 université Bourgogne Franche Comté, 25000 Besançon, France

^e Médecine du travail, centre hospitalo-universitaire, 76000 Rouen, France

^f Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalo-universitaire, 54100 Nancy, France

^g Centre d'étude et de traitement de la douleur, hôpital Cochin, 75014 Paris, France

^h Maladies infectieuses et tropicales, IHU Méditerranée infection, centre hospitalo-universitaire Timone, 13000 Marseille, France

ⁱ Neurologie, hôpital Delafontaine, 93200 Saint-Denis, France

^j Inserm U1070, Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalo-universitaire, 86000 Poitiers, France

^k Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, 75014 Paris, France

^l Département de neurologie, hôpitaux Civil, 68000 Colmar, France

^m Rhumatologie, centre hospitalo-universitaire, 67000 Strasbourg, France

ⁿ Médecine interne, hôpital Beaujon, université Paris Diderot, Inserm UMR 1137 IAME, 92110 Clichy, France

^o Microbiologie, centre hospitalo-universitaire, 69000 Lyon, France

^p Laboratoire de bactériologie et CNR des Borrelia, faculté de médecine et centre hospitalo-universitaire, 67000 Strasbourg, France

^q Maladies infectieuses et tropicales, hôpital Avicenne, 930222 Bobigny, France

^r Santé publique France, 94410 St.-Maurice, France

^s Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalo-universitaire, 67000 Strasbourg, France

^t Pédiatrie, centre hospitalier, 78000 Versailles, France

^u Maladies infectieuses et tropicales, hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^v Centre Max-Weber, CNRS, université Lyon 2, 69000 Lyon, France

^w Ophtalmologie, hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^x Laboratoire de parasitologie-mycologie, UMR.S 1085 Irset, université Rennes1-Inserm-EHESP, centre hospitalo-universitaire, 35000 Rennes, France

* Auteur correspondant. Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cedex, France.

E-mail address: pierre.tattevin@chu-rennes.fr (P. Tattevin).

¹ Société française de dermatologie (SFD), Société française de rhumatologie (SFR), Fédération française de neurologie (FFN), Société française de neurologie (SFN), Collège national des généralistes enseignants (CNGE), Collège de la médecine générale (CMG), Société nationale française de médecine interne (SNFMI), Société française de microbiologie (SFM), Collège national des professionnels en psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP), Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN), Société de psychologie médicale et de psychiatrie de liaison de langue française (SPMPLLF), Société française de médecine du travail (SFMT), Société française de cardiologie (SFC), Société française de pédiatrie (SFP), Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP), Société française de rhumatologie et médecine interne pédiatrique (SOFREMIP), Société française d'ophtalmologie (SFO), Société française de mycologie médicale (SFMM), Société française de parasitologie (SFP), Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), Conseil national professionnel - Fédération française d'inféctiologie (CNP-FFI), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

^y Cabinet de médecine générale, 93400 Saint-Ouen, département de médecine générale, faculté de médecine, université Paris Descartes, 75006 Paris, France

^z Médecine interne et maladies infectieuses, centre hospitalier, 24750 Périgueux, France

^{aa} Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalo-universitaire, 30000 Nîmes, France

^{ab} Maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier intercommunal, 94190 Villeneuve-St-Georges, France

^{ac} Cardiologie, hôpital René-Muret, 93270 Sevrans, France

^{ad} Médecine générale, 67000 Strasbourg, France

^{ae} Médecine interne, hôpital Nord, centre hospitalo-universitaire, 42000 Saint-Étienne, France

^{af} Maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, centre hospitalo-universitaire, 35000 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2019

Accepted 31 May 2019

Available online 27 June 2019

1. English version

1.1. Introduction

1.1.1. Context

The French Directorate-General for Health (French acronym DGS, *Direction Générale de la Santé*) published in September 2016 a national plan to address Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. The third priority defined by this national plan, i.e. “Improving and standardizing the management of patients”, included the elaboration of good practice guidelines. Under the aegis of the French National Authority for Health (French acronym HAS, *Haute Autorité de santé*), a working group of representatives from the main scientific societies involved and a few associations drafted a document that has unfortunately neither been validated by the scientific societies nor by most experts of the working group, because of major disagreement.

In September 2018 the Director-General for Health mandated us to develop new guidelines so as to provide health professionals and patients with guiding criteria for the management of situations that may sometimes be complex.

1.1.2. Method

The presidents of the French scientific societies most involved in Lyme borreliosis were contacted to appoint one or several representatives for their society. The six items addressed in our guidelines were unanimously chosen after a few adjustments. Each item was initially discussed individually by each working group, under the supervision of a project coordinator who ensured that medical specialties were well balanced in each group. The literature analysis previously performed for the working group of the HAS was updated by the same team members (AR, AS, KB). They were asked to select the most relevant references for each item developed in these guidelines, in accordance with the AGREE II template for quality control. We reviewed guidelines recently published by scientific societies from other countries and made contacts with those currently updating their guidelines, in the United States and in Europe, to ensure consistency of our propositions. A plenary session was organized on January 17, 2019 to present the major points to be developed in the guidelines by each group, to ensure complementarity and consistency. The final version of the guidelines thus took into consideration comments and suggestions made during the plenary session. The present document was approved by all participating scientific societies. Patient representatives took part in the plenary session and/or contributed to reviewing the guidelines.

1.1.3. List of items

- Item 1: effective prevention measures against Lyme borreliosis.
- Item 2: epidemiology of tick-borne diseases in France.
- Item 3: suspicion of Lyme borreliosis or other tick-borne diseases.
- Item 4: diagnostic tests for Lyme borreliosis.
- Item 5: treatment of Lyme borreliosis.
- Item 6: adequate management of patients presenting with persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis.

1.2. Item 1: effective prevention measures against Lyme borreliosis

1.2.1. Primary prevention

1.2.1.1. Physical protection measures. The best prevention measure relies on wearing full protective clothing. Long trousers should be tucked into the socks – or even gaiters – and long-sleeve shirts are recommended. Light-colored clothing is recommended to facilitate tick detection (**grade AE**) [1].

1.2.1.2. Chemical protection measures. Repellents should only be used as an additional protection for occasional exposures, because of the lack of tolerability data with long-term repeated exposures [2] (**grade B**). Repellents should not be used in pregnant women and children aged below 24 months as the benefit-risk ratio has not been assessed in these populations (**grade AE**). The recommended repellent molecules are DEET (the only molecule with a marketing authorization in France), IR3535, KBR 3023, PMDRBO (synthetic active ingredient of eucalyptus citriodora). The following instructions should be followed: 1) repellents should be applied to uncovered areas of skin (no efficacy if applied underneath clothing), 2) specified age limits and application interval should be strictly observed, 3) repellents should not be applied at the same time as sunscreen (**grade B**) [3].

Essential oils, extracted from plants (lavender, lemongrass, etc.) and highly volatile, are not recommended because of their short repellent action (<1 hour) (**grade AE**). The efficacy of repellent wristbands has not been proven and their use is therefore not recommended (**grade AE**). Clothing may be impregnated with pyrethrin-containing repellents (**grade AE**). However, their tolerability in cases of prolonged use has never been assessed and 0.5% of the applied dose is absorbed by the skin [4].

1.2.1.3. Vaccine protection. No vaccine against Lyme borreliosis is currently available for humans. The tick-borne encephalitis vaccine is recommended when visiting rural or wooded areas in endemic regions from spring to autumn (**grade A**).

1.2.2. Secondary prevention

Secondary prevention includes all measures recommended after a tick bite. Such measures should be adopted even when primary prevention measures have been implemented (**grade AE**).

People returning from high-risk areas should meticulously check their body for ticks (**grade AE**) [5], mainly warm and humid body parts, the scalp, and the ears, especially in young children. Taking a shower can provide the opportunity to check one's body more thoroughly. The size of the ticks varies depending on the stages of development. As ticks grow bigger while blood-feeding on hosts, the body check should be repeated on the day following exposure (**grade AE**).

The following measures should be adopted in cases of tick detection (**grade AE**) [5]:

- mechanical extraction of the tick should be performed as soon as possible using a tick remover or thin tweezers. Ticks should not be removed with fingers or using products such as ether, oil, or nail polish;
- the skin should be disinfected at the biting site using antiseptics, after tick removal;
- hand washing with soap is recommended;
- a photo of the tick should be taken, and the date and place of the bite should be written down. The photo may then be presented to a physician or pharmacist for tick identification;
- the skin area around the bite should be checked during the four weeks following the bite, to detect signs and symptoms of erythema migrans which would indicate Lyme borreliosis [6], or to detect a black spot. Medical advice should in that case be sought and the recent tick bite should be mentioned to the physician.

The risk of developing Lyme borreliosis after a tick bite is <5%, even in high-endemicity areas and following prolonged attachment of the tick [7]. Consequently, after a tick bite sustained in France:

- serodiagnosis [8] or a self-performed test is not recommended (**grade A**);
- performing tests on the extracted tick to look for infectious agents is not recommended (**grade A**);
- initiating an antibiotic therapy is not recommended, irrespective of the patient's age, the number of ticks attached to the skin, the attachment duration, and the development stage of the extracted tick(s) (**grade B**). This recommendation holds for the general population, pregnant women, children, and immunocompromised patients.

1.3. Item 2: epidemiology of tick-borne diseases in France

1.3.1. Epidemiology of Lyme borreliosis in France

The causative agents of Lyme borreliosis in Europe are *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii*, and *Borrelia afzelii*. In France the surveillance is based on:

- a network of family physicians (Sentinel network). The same family physicians are part of this network every year and the network thus generates reliable data for trends;
- data from the French hospital discharge database (French acronym PMSI, *Programme de médicalisation des systèmes d'information*) allowing for the surveillance of disseminated Lyme borreliosis requiring hospital admission.

The mean annual incidence of Lyme borreliosis estimated by the Sentinel network in metropolitan France was 53/100,000 inhabitants between 2009 and 2017 (all presentations). The incidence rate ranged from 41/100,000 inhabitants in 2011 and 2014, to

84/100,000 inhabitants in 2016, without any significant trend observed. The PMSI analysis reveals an incidence of 1.3 hospitalizations/100,000 inhabitants per year over the 2005–2017 period in metropolitan France. Half of these hospitalizations were for neurological presentations. The hospitalization incidence ranged from 1.1/100,000 inhabitants in 2005 to 1.5/100,000 inhabitants in 2011 and 2017, without any significant trend observed over time. Most patients are diagnosed or hospitalized between March and November [9].

Lyme borreliosis is observed in all regions of metropolitan France. Alsace, Lorraine, and Limousin are the most affected, while the Mediterranean region has the lowest incidence rates. Lyme borreliosis has never been reported in French overseas territories as the *Ixodes* vectors do not thrive in these climatic conditions. Lyme borreliosis is most frequently reported in elderly people aged over 60 years, but children are more frequently hospitalized for Lyme neuroborreliosis. The rare cases of death reported in the literature were due to cardiac manifestations of Lyme borreliosis with conduction disorders. A recent Danish study demonstrated that the long-term survival of patients presenting with Lyme neuroborreliosis was not different than that of the general population [10].

High seroprevalence rates are reported in forest rangers: 14.1% in the north-east of France [11], 15.2% in the Ile-de-France region (Paris area) [12], 21.6% in Belgium, 22% in Poland [13,14], and 28% in the Netherlands [15]. However, the incidence of symptomatic Lyme borreliosis in occupational settings is poorly documented and probably underestimated [16]. Lyme borreliosis is mentioned in two lists of occupational diseases applicable in France (List 19 of the general scheme and List 5bis of the agricultural scheme), where it is defined by clinical signs and symptoms, confirmed by serological tests.

1.3.2. Epidemiology of other tick-borne diseases in France

Other tick-borne diseases are rare or even very rare in France [11]. The tick-borne encephalitis (TBE) virus may also be transmitted by *Ixodes* ticks. TBE is endemic in several countries adjacent to France such as Switzerland, some regions of Germany, and most of the Eastern countries. The incidence of TBE in France remains low, with less than 20 cases reported per year (mainly in the Alsace region), but an increased incidence was reported in 2016 [17].

Tick-borne rickettsioses of the spotted fever group are rarely observed in France. They are mainly transmitted by *Rhipicephalus* and *Dermacentor* ticks. The most common rickettsiosis is caused by *Rickettsia conorii*, the causative agent of Mediterranean spotted fever. It is observed in the Mediterranean region between spring and summer. Approximately 10 cases per year are diagnosed. Scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite (SEN-LAT), also known as tick-borne lymphadenitis (TIBOLA), is mainly caused by *Rickettsia slovaca*. Lymphangitis-associated rickettsiosis (LAR) is due to *Rickettsia sibirica* subspecies *mongolotimonae*. Both of these rickettsioses are observed on the whole French territory; they are responsible for less than 10 cases per year in France.

Tularemia is a notifiable disease, mainly transmitted by direct skin contact with infected animals (mainly jackrabbits), contaminated plants, soil, or materials. Between 50 and 100 cases of tularemia are reported every year in France, including 20% after a tick bite.

Babesiosis is a parasitic disease transmitted by *Ixodes ricinus* ticks. The disease is very rarely reported in humans [18]. Approximately 15 cases caused by *Babesia divergens* have been reported in France.

Human granulocytic anaplasmosis (HGA) is also transmitted by *Ixodes ricinus* ticks. HGA is usually diagnosed in Eastern France and is responsible for approximately 10 cases per year [19].

Borrelia miyamotoi is present in *Ixodes ricinus* ticks in France, but no human case has ever been reported. This might be due to poor vector competence.

Only 18 cases of *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* symptomatic infections have been reported in Europe [20], including 16 cases in immunocompromised patients. No case has ever been diagnosed in France, but the bacterium has been detected in *Ixodes* ticks.

1.4. Item 3: suspicion of Lyme borreliosis or other tick-borne diseases

The diagnosis of Lyme borreliosis should be immediately considered in patients presenting with suggestive signs and symptoms. However, other diagnoses should first be considered in patients presenting with signs and symptoms very rarely observed in Lyme borreliosis (**grade AE**).

1.4.1. Cutaneous signs suggestive of Lyme borreliosis

Cutaneous manifestations are the most common in Lyme borreliosis.

1.4.1.1. Single erythema migrans (localized stage) or multiple erythema migrans (early disseminated stage [21]). Erythema migrans should be suspected when the following type of macule is observed: pinkish to reddish color, oval-shaped, central clearing (not in all cases), regular growth (often > 5 cm at the time of diagnosis), centrifugal extension, without pruritus, and with a mark at the site of the tick bite (not in all cases) (**grade B**). Several erythematous macules, especially in children, should lead physicians to suspect multiple erythema migrans, although rarely reported in France. Single and multiple erythema migrans may be associated with flu-like symptoms [22]. No laboratory investigation is required as serological tests are usually negative and histological findings are poorly specific [23] (**grade B**).

1.4.1.2. Borrelial lymphocytoma [24]. Borrelial lymphocytoma (early disseminated stage) should be suspected when the

following types of plaques or nodules are observed: single lesion, slow-growing, infiltrated, varying color (from pink to bright red, dark purple, or reddish-brown), asymptomatic (or with barely any pruritus), suggestive localizations (ear lobe in children [25], breast areola in adults, exceptionally localized on the face, thorax, or limbs) (**grade B**). A skin biopsy may be useful (dense lymphocytic infiltrate of the dermis) to rule out differential diagnoses (**grade AE**). *Borrelia* serological test results are usually positive (**grade B**).

1.4.1.3. Acrodermatitis chronica atrophicans [26,27]. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA, late disseminated stage) should be suspected in adults aged above 50 years presenting with a macule or a plaque on a limb segment, of varying color (dark red to purplish-blue), more visible where bones are close to the skin, with progression from an initial edematous stage to atrophy (**grade AE**). *Borrelia* serological test results are always positive, with high IgG levels (**grade B**). A skin biopsy may contribute to establishing the diagnosis (**grade AE**) [28].

1.4.2. Neurological manifestations suggestive of Lyme neuroborreliosis

Neurological impairment is the second most common manifestation in France (6.5%–15% of Lyme borreliosis cases), following skin manifestations. Neurological impairment is observed at the early disseminated stage (< 6 months) in more than 90% of cases [29] (**grade B**).

1.4.2.1. When should Lyme neuroborreliosis be suspected and how should it be confirmed? Any neurological manifestation following untreated erythema migrans or after a tick bite should lead physicians to suspect Lyme neuroborreliosis (**grade AE**). The diagnosis is based on two-tier serology and on cerebrospinal fluid (CSF) antibody index [30] (Table 1) (**grade B**). The intrathecal synthesis index is the ratio between CSF/serum levels for anti-*Borrelia* specific antibodies, and CSF/serum total IgG. Serological test and antibody index are always positive in patients presenting with late Lyme neuroborreliosis, and such tests are required to confirm the diagnosis [31]

Table 1

Investigations for the differential diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Lumbar puncture and anti-*Borrelia* IgG antibody index level testing are fundamental to the diagnosis after the first six weeks following a tick bite^a.

Clinical situation	Investigations	Signs indicative of Lyme neuroborreliosis	Differential diagnosis
Meningoradiculitis	Spinal MRI Lumbar puncture	Radicular or leptomeningeal contrast enhancement, lymphocytic meningitis	Nerve root compression, meningoradiculitis caused by other bacteria (inflammatory, infectious, neoplastic)
Facial palsy	Brain MRI in case of atypical findings Lumbar puncture	Frequent diplegia Facial nerve contrast enhancement, lymphocytic meningitis	Other causes of facial nerve impairment, Bell's palsy
Polyneuropathy	Electromyography	Asymmetrical, associated with acrodermatitis chronica atrophicans	Other causes of polyneuropathy: diabetes, alcohol abuse, paraprotein, inflammatory or systemic diseases, toxic causes
Acute or subacute encephalitis	Brain MRI Lumbar puncture	CSF/serum antibody index	HSV encephalitis, tick-borne encephalitis, autoimmune encephalitis
Cerebrovascular disorders	Brain MRI Lumbar puncture	Cerebral infarction or hemorrhage	Atherothrombotic or cardioembolic stroke
Spinal cord impairment	Spinal MRI Lumbar puncture	Myelitis	Spinal cord compression, myelitis with another cause
Chronic encephalopathy	Cognitive assessment Brain MRI Lumbar puncture	Spastic-ataxic gait, hydrocephalus	Degenerative dementia and related disorders, anxiety and depressive disorders

MRI: magnetic resonance imaging; CSF: cerebrospinal fluid.

^a In all situations (excluding polyneuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans).

Box 1: European criteria for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis*

- Lyme neuroborreliosis-compatible symptoms otherwise unexplained.
- CSF pleocytosis.
- Antibody index indicative of anti-*Borrelia* antibody intrathecal synthesis.

*Confirmed Lyme neuroborreliosis: presence of three criteria; possible Lyme neuroborreliosis: presence of two criteria; Lyme neuroborreliosis ruled out: ≤ 1 criterion.

(**grade B**). The sensitivity of *Borrelia* PCR in CSF is too low (10%–30%) to recommend this test beyond six weeks of symptom onset [32] (**grade B**) (Box 1).

1.4.2.2. Clinical manifestations suggestive of Lyme neuroborreliosis. Lyme neuroborreliosis mainly presents as meningoradiculitis and cranial nerve palsy, mainly of the facial nerve [29,33,34]. These manifestations should lead physicians to suspect Lyme neuroborreliosis, irrespective of the context (**grade A**):

- meningoradiculitis causes atypical, radicular, intractable pain, leading to insomnia, that may extend beyond radicular areas. Pain is often experienced on the limbs, thorax, and head. Meningoradiculitis in the body part affected by the tick bite or erythema migrans lesion is suggestive of Lyme neuroborreliosis. Sensory deficits and motor deficits, potentially delayed, may be observed. Facial palsy and headaches are common [29,31]. Lymphocytic meningitis with positive antibody index is highly suggestive of Lyme neuroborreliosis [29]. Pain may persist for several months if left untreated. Appropriate antibiotic therapy is usually rapidly effective (within a few days) on pain relief (**grade B**);
- peripheral facial palsy is reported in more than 36% of Lyme neuroborreliosis cases in Europe. Facial palsy is bilateral and asynchronous in one-third of cases. It is mostly reported in children: Lyme borreliosis accounts for 30% of facial palsies in endemic areas in this population. *Borrelia* serological testing is thus systematically indicated in this setting (**grade AE**). The need for lumbar puncture should be discussed when peripheral facial palsy is observed in children in endemic areas, especially if a tick bite occurred over the previous weeks (**grade AE**). Isolated facial palsy in adults should also lead to *Borrelia* serological testing. However, it should not delay the initiation of corticosteroid therapy as its efficacy in Bell's palsy has been proven if initiated early on (**grade AE**). A lumbar puncture should be performed when the ELISA serological test for Lyme borreliosis is positive, or in case of recent tick bite, at-risk exposure, or history of untreated erythema migrans (**grade AE**).

1.4.2.3. Clinical manifestations compatible with Lyme neuroborreliosis, although less common. Meningitis, acute myelitis, and encephalitis are much less frequently observed [34], but they should lead to Lyme neuroborreliosis suspicion in the presence of risk factors for exposure and in the absence of differential diagnosis (**grade B**).

1.4.3. Rheumatologic manifestations suggestive of Lyme borreliosis

Arthralgia is a common sign of Lyme borreliosis (50%–70%) at the early stages (**grade B**). The typical joint manifestation of disseminated Lyme borreliosis is monoarthritis (affecting the knee in 85% of cases) and more rarely oligoarthritis (**grade B**). Typical Lyme

monoarthritis is a subacute arthritis; patients can still move the affected joint, and are able to walk. Onset occurs from a few weeks to two years after the bite. In the absence of an adequate antibiotic therapy, the joint disorder progresses through successive flares interspersed with remission periods [35–37]. Ten per cent of cases progress towards a chronic presentation. Flares of arthritis persist for several weeks or months, with decreasing frequency over time. Patients are usually cured within five years, even when no antibiotic therapy is administered (**grade B**).

1.4.4. Cardiac manifestations suggestive of Lyme borreliosis

Cardiac involvement is a complication of Lyme borreliosis in 0.3%–4% of cases. Time between onset of cardiac manifestations and erythema migrans varies (median, 21 days; range 7 days–7 months) [38] (**grade B**). Outcome is favorable in 90% of cases, but conduction disorders may require temporary cardiac pacing in 30% of cases, especially in elderly patients. The most common cardiac manifestations are nodal atrioventricular (AV) blocks (44% of cases), type 3 AV blocks (49%), type 2 AV blocks (16%), and type 1 AV blocks (12%) [39] (**grade B**). The prevalence of pericarditis in Lyme carditis is 23% [40]. It should be suspected in cases of pericarditis of unknown etiology (**grade AE**). Indications for cardiac assessment in Lyme borreliosis are detailed in Table 2.

1.4.5. Ophthalmologic manifestations suggestive of Lyme borreliosis

Ophthalmologic manifestations of Lyme borreliosis are poorly known. As most reports are based on serological findings, imputability of ophthalmologic manifestations to Lyme borreliosis cannot be ascertained. Very few reports documented *Borrelia burgdorferi* tropism for the eye with positive PCR in ocular tissue samples or with ophthalmologic manifestations (uveitis) concomitant to Lyme neuroborreliosis confirmed by CSF analysis [41–43] (**grade B**).

1.4.6. Management strategies for other atypical manifestations of Lyme borreliosis

Lyme borreliosis should not be systematically suspected in patients presenting with common signs and symptoms such as fatigue, headaches, or cramps (**grade AE**). Patients consulting for such symptoms, including those living in a high-prevalence area, are more likely to have another disease than Lyme borreliosis (**grade AE**).

1.4.7. When should another tick-borne disease be suspected?

Other tick-borne diseases only cause acute clinical signs and symptoms (Table 3) (**grade B**). As these infections are rarely observed in France, the advice of an infectious disease specialist is often required (**grade B**).

1.5. Item 4: diagnostic tests for Lyme borreliosis

All national, European, or American evidence-based guidelines recommend the two-tier serology for the serodiagnosis of Lyme borreliosis. The two-tier serology is first based on an immunoenzymatic technique (ELISA) and then, if positive or equivocal, on a confirmatory immunoblot test (western blot, WB), with better specificity [23] (**grade A**) (Table 4).

Comparison studies of characteristics and performance of commercialized serological tests – with details of the antigens used, the study population, and the disease stages – are available from the website of the French Agency for the Safety of Health Products (French acronym ANSM, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) and of the national reference center for *Borrelia* (French acronym CNR, *Centre national de référence*). These studies should be used as a guiding tool for biologists and

Table 2

Cardiac assessment of Lyme borreliosis: when and how should it be performed?

Recommendations
Cardiac symptoms (chest pain, dyspnea, palpitation, syncope) are screened at anamnesis for patients with Lyme borreliosis (grade B)
When cardiac symptoms are observed, symptoms-guided cardiac assessment should be performed (grade C)
ECG changes or elevated troponin levels require the advice and follow-up of a cardiologist (grade B)
Holter monitoring is performed in patients with first- or second-degree atrioventricular blocks or with supraventricular or ventricular arrhythmia (grade A)
Patients with second- or third-degree atrioventricular blocks, PR interval ≥ 300 ms, or left ventricular dysfunction should be hospitalized with ECG monitoring (grade A)
Indication for temporary or long-term cardiac pacing depends on the severity of the atrioventricular block and outcome on antibiotic treatment (grade B)

Cardiac assessment should be considered either because of the patient's symptoms (palpitations, syncope, chest pain, dyspnea) or to detect subclinical impairment.

Table 3

Management of patients presenting with symptoms within four weeks of a tick bite sustained in France.

Clinical presentation	Pathologies to consider	Exposure/clinical features	Biological parameters	Diagnostic strategy	Treatment to consider
Fever + signs of meningitis OR encephalitis	Tick-borne encephalitis	Eastern France, French region of Savoie (travelers returning from endemic areas)	Lymphocytic meningitis	IgM and IgG serology in serum and CSF	Symptomatic
Fever + lymphadenopathy + black spot	TIBOLA, SENLAT	Localization on the scalp		PCR/culture of pus from a lymph node; black spot swab; serology	Ciprofloxacin or doxycycline
	Lymphangitis-associated Rickettsia	Lymphangitis signs $\pm$ maculopapular rash		PCR on black spot swab, lymph node aspiration PCR, serology	Doxycycline
Fever + splenomegaly	Babesiosis			Blood smear, PCR	Doxycycline
					Combination of an antibiotic and an antiparasitic treatment ^a
Fever + maculopapular rash	Rickettsioses	Mediterranean region, localization on the palms of the hands and on the soles of the feet	Cytopenia	Lymph node aspiration PCR, serology	Doxycycline
	Anaplasmosis	Rash not always observed	Cytopenia + lymphocyte activation + cytolytic hepatitis	Blood PCR, serology	Doxycycline
Skin ulcer with or without fever	Mediterranean spotted fever	Mediterranean region	Cytopenia	PCR on black spot swab, lymph node aspiration PCR, serology	Doxycycline
	Tularemia			PCR/culture of pus from a lymph node; black spot swab; serology	Ciprofloxacin OR doxycycline
	TIBOLA, SENLAT	Scalp		PCR on black spot swab, lymph node aspiration PCR, serology	Doxycycline

All infections transmitted by ticks can present as isolated fever; less specific symptoms are often associated with fever: myalgia, sore muscles, and digestive disorders. They may be observed in most febrile patients and should not be considered in that context as signs suggestive of a more specific cause; fatigue/asthenia is often observed in reported clinical presentations; however, when no other objective sign is observed, fatigue is not suggestive of a tick-borne disease.

^a Treatment requiring advice from an infectious disease specialist; SENLAT: scalp eschar associated with neck lymphadenopathy after tick bite; TIBOLA: tick-borne lymphadenitis; CSF: cerebrospinal fluid; PCR: polymerase chain reaction.

as reference documents to standardize the use of these tests and to maximize diagnostic performances.

No screening test is available for active *Borrelia* infection as asymptomatic seropositivity is common [44]: seropositivity alone is not enough to establish the diagnosis of Lyme borreliosis (**grade A**).

Lyme serology is not recommended at the erythema migrans stage, because clinical signs are pathognomonic and serology results are usually negative at this stage (**grade A**).

Serology results only positive for IgM – without any significant levels of IgG – more than six weeks after symptom onset, should be considered negative because of the high risk of non-specific cross-reactions (**grade B**).

An ELISA serological test should be performed when disseminated Lyme borreliosis is suspected (**grade A**). Western blot serology should be performed when the ELISA test result is positive or equivocal (**grade A**). The test should be repeated three weeks later in cases of negative results but high suspicion of early disseminated Lyme borreliosis (**grade B**).

The diagnosis of Lyme neuroborreliosis should be based on simultaneous serological testing in blood and CSF (ELISA $\pm$ WB), to test for intrathecal synthesis of anti-*B. burgdorferi* sensu lato IgG (**grade B**).

The diagnosis of Lyme borreliosis should be questioned in patients presenting with persistent symptoms (> 3 months) and

Table 4
Performance of diagnostic tests (sensitivity/specificity) in European Lyme borreliosis.

Clinical suspicion	ELISA	Sensitivity ELISA	Specificity ELISA	PCR	Other useful examinations
Tick bite	Not useful	/	/	/	No
Erythema migrans	Not recommended	IgG: 36% (29–43) IgM: 42% (36–49)	IgG: 96% (94–97) IgM: 95% (92–97)	PCR on skin biopsy: sensitivity 69% (35–81) PCR in CSF: variable sensitivity	PCR on skin biopsy
Early Lyme neuroborreliosis <6 weeks	IgG + IgM	67–85%	92–97%		Intrathecal synthesis (antibody index) CSF cytology (lymphocytosis)
Semi-early neuroborreliosis, 6 weeks–6 months	IgG + IgM	90–99%	92–97%	PCR in CSF: not useful	Intrathecal synthesis CSF cytology (lymphocytosis)
Borrelial lymphocytoma	IgG + IgM	≥ 80%	92–97%	PCR on skin biopsy	Histology
Late Lyme neuroborreliosis >6 months	IgG	99%	92–97%	PCR in CSF: not useful	/
Lyme arthritis	IgG	IgG: 94% (86–98) IgM: 39% (28–52)	IgG: 97% (94–98) IgM: 95% (88–98)	PCR in synovial fluid: sensitivity 36–85% PCR in aqueous humor, CSF (variable sensitivity)	PCR in synovial fluid and/or synovial biopsy Intrathecal synthesis CSF cytology (lymphocytosis)
Ocular symptoms	IgG + IgM	Variable depending on the manifestations	92–97%		CSF cytology (lymphocytosis)
Cardiac symptoms	IgG + IgM	> 80%	92–97%	/	No
Acrodermatitis chronica atrophicans	IgG	IgG: 99% (82–99) IgM: 18% (9–34)	IgG: 97% (95–98) IgM: 97% (93–98)	PCR on skin biopsy: sensitivity 16–92%	Histology

CSF: cerebrospinal fluid.

a negative Lyme serology for IgG. Other diagnoses, infectious or non-infectious, should be investigated (**grade A**).

Serological monitoring is not required after completion of Lyme borreliosis treatment. Treatment success should be assessed based on clinical signs and symptoms (**grade A**). High levels of antibodies can be observed in treated patients several years after recovery. The treatment should in that case not be resumed (**grade A**). No serological test can distinguish an active infection from a serological scar (**grade A**).

Further investigations and antibiotic therapy are not recommended in case of incidental detection of positive Lyme serology, without any sign suggestive of Lyme borreliosis, as clinical signs are fundamental (**grade A**).

Specific antibodies do not protect against new *B. burgdorferi* sensu lato infections (**grade B**).

Borrelia PCR testing may be performed on skin biopsy in cases of ACA, and in synovial fluid/synovial biopsy in cases of joint manifestations to assist in establishing the diagnosis, even though serology is usually highly positive at these stages (**grade B**).

B. burgdorferi sensu lato PCR should not be performed in urine or blood (**grade A**). Studies should be performed to determine the sensitivities and specificities of commercialized PCR tests (**grade AE**).

Culture is the reference biological diagnostic method, with 100% specificity but with limited sensitivity because of the small number of bacteria at the sampling sites (50% in erythema migrans biopsy specimens, 10% in CSF specimens, <5% in synovial fluid specimens, 10–20% in ACA biopsy specimens). As culture is difficult to perform, it should not be performed in routine practice (**grade B**).

Histology is useful for the diagnosis of ACA and for borrelial lymphocytoma, especially for differential diagnoses, but the result is not indicative of active Lyme borreliosis (**grade B**).

Severe inflammation should lead to questioning the Lyme borreliosis diagnosis and to considering other tick-borne diseases (**grade A**).

1.6. Item 5: treatment of Lyme borreliosis

1.6.1. Skin manifestations

Erythema migrans spontaneously resolves without treatment (within a few weeks), but *Borrelia burgdorferi* sensu lato may persist in the skin [45] and new manifestations may occur later on. An antibiotic therapy is therefore required, with documented efficacy, irrespective of symptom duration before treatment. Considering the continuum between early localized and disseminated manifestations, and the efficacy of doxycycline in patients with Lyme neuroborreliosis [46], doxycycline is preferred as first-line treatment (**grade B**) (Table 5).

Erythema migrans is usually cured after 7 to 13 days of an appropriate antibiotic therapy. Clinical follow-up is required (**grade A**). The diagnosis of erythema migrans should be questioned if lesions persist (**grade A**) [46,47]. Initial non-specific signs may however persist for several months [21,36]. Their persistence should not lead to prescribing a new antibiotic therapy (**grade A**). However, patients should be informed that they should consult in case of new symptoms as the infection is not immunizing (**grade A**). A 14-day treatment duration is recommended in cases of erythema migrans or multiple erythema migrans, whether or not associated with non-specific symptoms (**grade B**).

The first-line treatment of borrelial lymphocytoma is doxycycline (alternative: amoxicillin), at the same dosage as for erythema migrans, but for 21 days (**grade B**). Children below 8 years of age should be treated with amoxicillin. They can alternatively be treated with azithromycin for 10 days, only in cases of known allergy to beta-lactams.

ACA should be treated with doxycycline 200 mg/day for 28 days. Another option is IV ceftriaxone 2 g/day for 28 days (**grade B**). ACA-associated neuropathic pain should not impact treatment choice (**grade AE**). Support stockings may be suggested to patients presenting with ACA-related edema on a lower limb (**grade AE**). Slow resolution of inflammatory cutaneous signs (erythema, edema),

Table 5
Treatment of erythema migrans (single or multiple) and of borrelial lymphocytoma.

Antibiotics		Dosing regimen	Duration
Adults and children from 8 years of age	1 st line	Doxycycline 100 mg twice daily Children: 4 mg/kg/day as two intakes (maximum 100 mg/intake, and 200 mg/day)	14 days for erythema migrans, 21 days for borrelial lymphocytoma
	2 nd line	Amoxicillin 1 g thrice daily Children: 50 mg/kg/day as three intakes, every 8 hours if possible ^a (maximum 1 g per intake)	
Children < 8 years of age	1 st line	Amoxicillin 50 mg/kg/day as three intakes, every 8 hours if possible ^a	14 days for erythema migrans, 21 days for borrelial lymphocytoma
	2 nd line	azithromycin 20 mg/kg/day without exceeding 500 mg/day	
			5 days for erythema migrans, 10 days for borrelial lymphocytoma

^aIf the 8-hour interval between each intake is not possible, 25 mg/kg every 12 hours.

that may take more than six months, does not provide grounds for the initiation of a new antibiotic treatment (**grade AE**).

1.6.2. Lyme neuroborreliosis

Literature data suggests that doxycycline and ceftriaxone show equivalent efficacy for the treatment of Lyme neuroborreliosis, including in cases of central nervous system involvement. Adverse effects of ceftriaxone, mainly due to the parenteral route of administration or its broad spectrum, lead to favor doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis [48] (**grade AE**). Adjuvant corticosteroid therapy is not recommended for patients presenting with radiculalgia and may even be harmful to patients presenting with facial palsy associated with early Lyme neuroborreliosis [49] (**grade B**). Jarisch-Herxheimer reaction has not been reported in European studies of Lyme neuroborreliosis since 1990. Corticosteroids are not recommended in patients presenting with neurological manifestations of Lyme borreliosis (**grade B**) (Table 6).

Cyclines are usually contraindicated in children below 8 years of age, because of the risk of permanent tooth coloration and enamel hypoplasia reported with tetracycline. This adverse effect has not been reported with doxycycline, and some studies reported its good tolerability in children [50]. Treatment with doxycycline may thus be discussed, especially when beta-lactams are contraindicated or when the IV line is difficult to insert or manage, after having informed the parents that such treatment does not have a marketing authorization in France for use in children below 8 years of age (**grade AE**).

1.6.3. Joint manifestations of Lyme borreliosis

Few studies have been performed to evaluate the treatment of joint manifestations of Lyme borreliosis. Most of these studies are not recent, observational, and/or with limited sample size. The analysis of published studies comparing doxycycline and ceftriaxone using efficacy, tolerability, and cost criteria, leads to favoring doxycycline for Lyme arthritis (**grade AE**) (Table 7).

Several studies suggested that corticosteroid administration was harmful to patients, although with a low level of scientific evidence. Intra-articular injections of corticosteroids are possible, provided appropriate antibiotic therapy has already been initiated [51] (**grade AE**). Studies rarely reported an initial treatment success rate of 100%. A second antibiotic therapy course may be required in cases of relapsing arthritis (**grade B**).

Patients presenting with persistent arthritis after two lines of appropriate treatment and with a negative PCR in synovial fluid, should be referred to a rheumatologist or a pediatrician for the

management of arthritis and to discuss progression to inflammatory rheumatism (**grade AE**).

1.6.4. Ophthalmologic manifestations of Lyme borreliosis

Treatment of lesions localized on the surface of the eyes (except for keratitis) is based on doxycycline (200 mg/day) or ceftriaxone (2 g/day) for 14 days (**grade AE**). Treatment of keratitis and intraocular, orbital, or neuro-ophthalmologic presentations is based on data originating from Lyme neuroborreliosis, but with ceftriaxone for 21 days as the preferred regimen, because of the poor intraocular penetration of doxycycline (**grade AE**).

Adjuvant corticosteroid therapy may be prescribed if the ocular inflammation persists. The administration route depends on the type of impairment (**grade AE**).

1.6.5. Cardiac manifestations of Lyme borreliosis

Patients presenting with syncope, type 2 or 3 AVB, or type 1 AVB > 30 ms (**grade C**) should be treated with IV ceftriaxone (2 g daily for adults), with a switch to oral doxycycline (100 mg twice daily for adults) or amoxicillin (1 g thrice daily for adults) as soon as continuous cardiac monitoring is no longer required, for a total duration of 21 days (**grade AE**). Doxycycline or amoxicillin may be used for the first-line treatment of patients presenting with other manifestations (**grade C**).

The use of temporary cardiac pacing may be indicated. Long-term cardiac pacing is not recommended in the first-line setting (**grade AE**). Chronic dilated cardiopathy associated with a history of Lyme borreliosis should not be treated with antibiotics (**Grade C**).

1.6.6. Specific situations (sexual transmission, pregnant women, breastfeeding women)

Sexual transmission of Lyme borreliosis has been suggested, but has never been proven [52]. Mother-to-fetus transmission of Lyme borreliosis has been suggested based on autopsy results, but no causal link has been evidenced with pregnancy outcome [53].

Pregnant women presenting with Lyme borreliosis should be treated as per the same modalities as the general population, without any delay (**grade A**). Amoxicillin or ceftriaxone is to be favored as first-line treatment, depending on the disease stage (**grade B**). Doxycycline administered after the first trimester of pregnancy is associated with a risk of coloration of deciduous teeth, without any impact on permanent teeth (<http://www.lecrat.fr>) (**grade B**).

Table 6
Treatment of Lyme neuroborreliosis.

Antibiotics	Adults	Children	Duration (days)
Early Lyme neuroborreliosis (symptom onset < 6 months)			
Doxycycline	100 mg twice daily	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes	14
IV ceftriaxone	2 g once daily	80 mg/kg once daily (maximum 2 g)	14
Late Lyme neuroborreliosis (symptom onset > 6 months)			
Doxycycline ^a	100 mg twice daily 200 mg twice daily in case of central nervous system impairment ^b	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes 8 mg/kg/day in case of central nervous system impairment ^b (maximum 400 mg/day), as two intakes	21
IV ceftriaxone	2 g once daily 80 mg/kg once daily, as one or two administration(s)	80 mg/kg once daily (maximum 2 g) 80 mg/kg once daily, as one or two administration(s)	21

^a Some studies showed the good tolerability of doxycycline as a short treatment (≤ 14 days) in children below 8 years of age. Treatment with doxycycline could be discussed on a case-by-case basis in children, especially when beta-lactams are contraindicated or when the IV line is difficult to insert or manage, in neuroborreliosis, after having informed the parents that such treatment does not have a marketing authorization in France for use in children aged below 8 years.

^b Central nervous system impairment = encephalitis, myelitis, vasculitis.

Table 7
Treatment of joint manifestations of Lyme borreliosis.

Antibiotics	Adults	Children	Duration
Oral doxycycline ^a as first-line treatment	100 mg twice daily	From 8 years of age: 4 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) as two intakes	28 days ^a
IV ceftriaxone, 2 nd line, in case of failure or contraindication to doxycycline	2 g once daily, IV	80 mg/kg once daily (maximum 2 g)	
Oral amoxicillin as third-line treatment	1 g thrice daily	80 mg/kg/day as three intakes (maximum 3 g)	

^a When the first-line antibiotic therapy has failed, the parenteral route should be favored for the second-line antibiotic therapy.

1.6.7. Prolonged treatment or re-treatment

Five placebo-controlled randomized trials have been performed with patients presenting with prolonged symptoms (asthenia, arthralgia, neuropathic pain, cognitive disorders, etc.) following adequately treated Lyme borreliosis [54–59]. The assessed treatments, sometimes as part of a combination, were IV ceftriaxone for two to four weeks ($n=4$), doxycycline ($n=4$), and clarithromycin-hydroxychloroquine combination ($n=1$). All these trials demonstrated the lack of benefit of the antibiotic therapy in terms of quality of life, pain, or fatigue.

Patients presenting with persistent symptoms after adequately treated Lyme borreliosis should not receive repeated or prolonged courses of antibiotics (**grade A**).

1.7. Item 6: adequate management of patients presenting with persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis

Some patients present with persistent and pleomorphic symptoms with functional impact, attributed to Lyme borreliosis, other tick-borne diseases, or a co-infection. This category of patients includes patients who have been adequately treated for documented Lyme borreliosis but who no longer present objective signs

of an active infection, as well as treated or untreated patients consulting for a suspicion of Lyme borreliosis (unconfirmed). Symptoms are attributed to Lyme borreliosis by a relative or by the patient himself. Northern American studies initially made a distinction between these two types of patients, but we believe they should be grouped together as they share the same signs and symptoms, some underlying pathophysiological mechanisms, and management modalities (**grade AE**) [60–62].

1.7.1. Epidemiological approach

Six studies performed in the United States ([60,61]), Netherlands [62], and France [63–65] included more than 2,000 patients consulting for a suspicion of Lyme borreliosis and reported similar results. The three French studies – the most recent – included more than 1000 patients, of whom only 12% (Besançon), 13% (Paris), and 15% (Nancy) were finally diagnosed with confirmed or probable Lyme borreliosis following investigations. Up to 80% of patients actually received another diagnosis, with a potential loss of chance for appropriate care because of diagnostic delay, and up to 85% of patients received a pointless antibiotic therapy (sometimes for years). The care pathway of patients presenting with a suspicion of Lyme borreliosis has already been properly assessed in Nancy [64]. Following the initial consultation, 75% of patients were referred to

specialists for the diagnosed disease and 25% underwent further investigation.

The three French studies confirmed the wide range of differential diagnoses already described in the United States in the 1990s [66]: neurological diseases (12–19%), rheumatologic diseases (15–43%), psychiatric or psychological diseases such as burn out syndrome (13–25%), or systemic/autoimmune diseases. The proportion of undetermined diagnoses is higher when the diagnosis of “persistent somatic symptoms” is not taken into consideration. Persistent somatic symptom disorder has long been recognized, although under various names [67]. It is characterized by: i) chronic and incapacitating physical symptoms that cannot be attributed to anatomical lesions, and ii) specific cognitive and behavioral symptoms.

1.7.2. Diagnostic strategy

1.7.2.1. Initial consultation. Thorough anamnesis and comprehensive clinical examination are necessary. A global strategy is required to take into consideration the context, the patient's environment, and pathway (**grade AE**). Sufficient time should be dedicated to this initial consultation, and/or it should be divided into several consultations (**grade AE**). The anamnesis should go through the following steps:

- let the patient tell the disease story that led him to suspect he may have Lyme borreliosis;
- list all arguments developed by the patient in favor of Lyme borreliosis diagnosis;
- assess the patient's conviction related to the Lyme borreliosis diagnosis;
- try to understand if alternative hypotheses have been suggested by the patient's physicians, relatives, or by the patient, and why the patient believes these alternative hypotheses are less likely;
- assess the reported symptoms, their progression over time, aggravating or relieving factors, and list in order of importance those with the strongest negative impact on the patient's quality of life (**grade AE**).

The clinical examination should be thorough and comprehensive. It should focus on rheumatologic, neurological, dermatological, and psychiatric signs and symptoms (**grade AE**). Emotional distress should be assessed, mainly anxious and depressive symptoms. Patients should be informed that at this stage the aim is not to find a causal link between physical and psychological symptoms, that may either be causes or consequences – or even both – because of circular causality. Vicious circles contributing to the persistence of symptoms involve brain mechanisms (central sensitization, psychological conditioning), somatic mechanisms (physical deconditioning), and social mechanisms (healthcare system organization, role of the media, conspiracy theories). These mechanisms may be targeted by different treatments.

Physicians should verify that the initial examinations have been performed before deciding on further examinations. However, biological and radiological examinations aiming at ruling out unlikely diagnoses should not be prescribed in excess – at the risk of fortuitous discoveries (results with no clinical significance) – as they are likely to lead to wrong diagnoses and to reinforce the patient's worries (**grade AE**). Tests previously performed should not be ruled out or disregarded, because the patient invested faith and money in them: he should not be held responsible or be considered a stakeholder in the current medical and media controversies. The diagnostic work-up should be guided by symptoms and by the physical examination and investigations already performed (**grade AE**).

1.7.2.2. Diagnostic process. Fever or inflammation is not suggestive of Lyme borreliosis diagnosis and should rather lead to suspect other chronic infectious or systemic diseases (**grade AE**). Numerous pathologies may be responsible for widespread pain. Persistent somatic symptoms should be considered when no objective signs are observed (**grade AE**). This diagnosis should however not be an exclusion diagnosis. It should be a truly positive diagnosis based on the identification of cognitive and behavioral symptoms (**grade AE**). Patients often find it difficult to hear that “as their test results are absolutely fine, the diagnosis should be...”. It is much better to explain that the clinical symptoms are “highly suggestive of persistent somatic symptoms”.

1.7.3. Treatment strategy

The management of rheumatologic, neurological, cardiac, dermatological, inflammatory, and psychiatric diseases should be performed by the corresponding specialists or by physicians specialized in pain management, jointly with the patient's family physician (**grade AE**).

The management of persistent somatic symptoms is based on various elements (**grade AE**):

- patients should be informed that the reported symptoms are non-specific and that they may be due to several causes;
- physicians should avoid excessive and stigmatizing simplifications as they may be understood as “it's all in your head”. They should rather focus on more elaborated and customized explanations, drawing on circular causal links [68];
- physicians should clearly identify the patient's predisposing factors, precipitating factors, and factors contributing to the persistence of symptoms involving avoidance mechanisms and social reinforcing factors;
- physicians should clearly explain why, from a medical standpoint, the hypothesis of Lyme borreliosis can only be considered as a potential precipitating factor in case of a history of Lyme borreliosis, to explain the patient's current symptoms;
- physicians should explain the lack of benefit of prolonged antibiotic therapies (disappearance of the triggering factor, no proof of efficacy in high-quality controlled studies). To remain consistent and credible, physicians should not suggest an antibiotic therapy just to give the impression of having heard the patient, and even less with the intent to show that the antibiotic therapy is pointless. Such treatments may lead to improvement, but it will be incomplete and not different from that observed with a placebo [54]. Besides, these treatments are associated with risks and with the selection of bacterial resistance;
- physicians should suggest alternative customized explanations for the patient's symptoms. The following factors contributing to the persistence of symptoms should be addressed: difficult relations with the healthcare system and worrying doubts conveyed by the Internet;
- physicians should suggest a positive diagnosis. As there is no consensus on the preferred term, the choice should be based on the term compatibility with the patient's ideas and should aim to putting an end to medical nomadism. Physicians should strive to achieve a joint decision with the patient. The term of “persistent somatic symptoms” is accepted at the European level [69]. The generic term of “functional disorder” is also well-accepted [70]. Besides the positive wording of the diagnosis, the patient is more likely to accept it when physicians mention that such disorder is quite frequent. Physicians should acknowledge the grueling nature of the patient's symptoms as well as the resulting incapacity when no diagnosis is established. The focus should also be put on the availability of various treatments, resulting from various researches. Physicians should however remain cautious about treatment effects and emphasize that the treatment aims

at relieving symptoms and improving the patient's quality of life. However, complete resolution may be obtained, especially for disorders of recent onset;

- physicians should write a detailed letter [71], that will be sent to the patient and his physician(s). The letter should include all items discussed with the patient, arguments related to alternative causes of the symptoms, the final diagnosis, and the benefit in limiting further investigations;
- physicians should suggest a follow-up consultation to establish a joint therapeutic agenda between the patient and his physician(s), and clearly explain that they are ready to take responsibility for the choices and decisions taken, and even for the risk of making a mistake;
- if the patient is not reluctant to the potential role of cognitive and behavioral factors in the persistence of symptoms, physicians should suggest a behavioral and cognitive therapy [72]. Patients should however be informed that such treatment is not reimbursed in France when performed by psychologists.

1.7.4. Endorsed by the following scientific societies

- Société française de dermatologie (SFD).
- Société française de rhumatologie (SFR).
- Fédération française de neurologie (FFN).
- Société française de neurologie (SFN).
- Collège national des généralistes enseignants (CNGE).
- Collège de la médecine générale (CMG).
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI).
- Société française de microbiologie (SFM).
- Collège national des professionnels en psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP).
- Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN).
- Société de psychologie médicale et de psychiatrie de liaison de langue française (SPMPLLF).
- Société française de médecine du travail (SFMT).
- Société française de cardiologie (SFC).
- Société française de pédiatrie (SFP).
- Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP).
- Société française de rhumatologie et médecine interne pédiatrique (SOFREMIP).
- Société française d'ophtalmologie (SFO).
- Société française de mycologie médicale (SFMM).
- Société française de parasitologie (SFP).
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT).
- Conseil national professionnel-fédération française d'inféctiologie (CNP-FFI).
- Collège national des obstétriciens et gynécologues (CNOG) should be replaced by Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) (CNOG).
- Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD).
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

Disclosure of interest

C. Lemogne contributed to a scientific committee for Lundbeck, was granted funding from Lundbeck and Otsuka Pharmaceutical for congresses or research activities, and received payment from Daiichi-Sankyo, Janssen-Cilag, Lundbeck, and Servier for specific contribution or work. V. Hentgen contributed to scientific committees for Novartis pharma, SOBI, and ABBVIE, was granted funding from Novartis pharma for congresses or research activities, and received payment from Novartis pharma for specific contribution. A. Saunier was granted funding from Novartis, Gilead, ViiV Healthcare, Genzyme, and LFB Médicaments for congresses or

research activities, and received payment from Novartis for specific contribution. P. Cathebras was granted funding from Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis, and LFB for congresses, and received payment from MSD, ADEPUL, and MG-Form for specific contribution. C. Eldin was granted funding from Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis, and LFB for congresses, and received payment from MSD, ADEPUL, and MG-Form for specific contribution. B. Jaulhac acted as one-off expert speaker for the ANSM, HAS, and ECDC. He contributed to developing the patent for a vaccine against Lyme disease in dogs (N° 1551182). B. Fantin contributed to a scientific committee for Novartis and was granted funding for research/congress purposes from Eumedica. B. Bodaghi contributed to a scientific committee for AbbVie and Allergan, and was granted funding from Santen, AbbVie, Allergan, Bayer, and Thea for congress or research activity purposes. J.-P. Gangneux contributed to a scientific committee for Pfizer and MSD, and was granted funding from Pfizer and MSD for congress or research activity purposes. H. Partouche was granted funding from Pfizer for congress and research activity purposes. F. Sellal was granted funding from Biogen-Idec, Roche, TEVA, Sanofi, and Elivie for congresses or research activities, and received payment from Novartis-Pharma, Sanofi, Lundbeck, Eisai, and TEVA. C. Chirouze was granted funding from Astellas, Gilead, ViiV Helathcare, MSD, and Janssen for congresses or research activities, and received payment from BMS for specific contribution. Thomas de Broucker was granted funding from Novartis Pharma for congresses or research activities, and received payment from Biogen France, Sanofi, Novartis Pharma, and Roche for specific contribution. A. Rafetin was granted funding from MSD and Elivie for congresses or research activities, and received payment from MSD for one-time contributions. E. Caumes received payment from Takeda Pharmaceuticals International AG and Zambon for one-time contributions. C. Rabaud contributed to scientific committees for MSD, GSK, Pfizer, AstraZeneca, Janssen, Astellas, Gilead, and ViiV Healthcare, and was granted funding from Mylan, Astellas, Janssen, MSD, and Gilead for congresses or research activities. A. Sotto contributed to scientific committees for Sanofi and BioFilm Control, and received payment from Astellas and MSD for congresses. Y. Hansmann was granted funding from Pfizer, Astellas, Jansen, Gilead, and Eumedica for congresses, teaching, or research activities. F. Roblot contributed to scientific committees for Janssen, was granted funding from Astellas, Eumedica, Novartis, Pfizer, Sanofi, and MSD for congresses and research activities, and received payment from GSK, MSD, and Astellas for one-time contributions. P. Tattevin contributed to scientific committees for Gilead, Astellas, Coreviome, MSD, Mylan, and Pfizer, was granted funding from Astellas, BioMérieux, Gilead, Pfizer, and MSD for congresses and research activities, and received payment from Mylan, MSD, Pfizer, BioMérieux, Gilead, and Astellas for one-time contributions. C. Sordet was granted funding from AbbVie, MSD, Pfizer, BMS, Roche-Chugai, Lilly, Mylan, Biogen for congress, expertise, or research activities.

2. Version française

2.1. Introduction

2.1.1. Contexte

La Direction générale de la santé (DGS) a publié en septembre 2016 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques, dont l'axe stratégique 3 « Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades » prévoyait l'élaboration de recommandations de bonne pratique. Un groupe de travail réuni sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), comportant des représentants des principales sociétés savantes concernées et de quelques associations, a abouti à un document qui n'a malheureusement pas été

validé par les sociétés savantes, ni par la majorité des experts du groupe de travail, compte tenu de désaccords importants.

Dans ce contexte, la DGS nous a confié en septembre 2018 la mission d'élaborer de nouvelles recommandations afin de ne pas laisser les professionnels de santé et les patients sans repère pour la prise en charge de situations parfois complexes.

2.1.2. Méthode

Les présidents des sociétés savantes ont été contactés pour désigner un ou plusieurs représentants au sein de leur société. Le choix des six questions qui sont abordées dans nos recommandations (cf. section suivante) a été adopté à l'unanimité après quelques ajustements. Chaque question a été initialement traitée de manière indépendante, sous la direction d'un(e) coordonnateur(trice), en veillant pour chaque groupe à un bon équilibre des spécialités. La revue bibliographique qui avait été réalisée pour le groupe de travail de la HAS a été remise à jour par la même équipe (AR, AS, KB), chargée de sélectionner pour chaque question les références les plus pertinentes, en accord avec la grille méthodologique de qualité AGREE II. Les recommandations récentes des sociétés savantes des autres pays ont été analysées et des contacts ont été pris auprès des sociétés en cours de révision de leurs recommandations, aux États-Unis et en Europe, afin de s'assurer de la cohérence de nos propositions. Une séance plénière a été organisée le 17 janvier 2019 pour présenter les propositions de réponses aux 6 questions, afin de s'assurer de la complémentarité et de la cohérence des réponses. Les textes ont été finalisés en tenant compte des questions soulevées lors de la séance plénière et fusionnés dans le présent document, qui a été validé par toutes les sociétés savantes participantes. Des représentants des patients ont participé à la séance plénière et/ou à la relecture du texte.

2.1.3. Liste des questions posées

- Question 1 : quelles sont les mesures de prévention efficaces ?
- Question 2 : quelle est l'épidémiologie des maladies vectorielles à tiques en France ?
- Question 3 : dans quelles circonstances faut-il évoquer une borréliose de Lyme ou une autre maladie transmise par les tiques ?
- Question 4 : quels tests diagnostiques ?
- Question 5 : quels traitements selon les situations ?
- Question 6 : quelle prise en charge pour les patients présentant des symptômes persistants au décours d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée ?

2.2. Question 1 : Quelles sont les mesures de prévention efficaces ?

2.2.1. Prévention primaire

2.2.1.1. Protection mécanique. La meilleure prévention est le port de vêtements couvrants : pantalon long mis dans les chaussettes – voire guêtres – et chemise à manches longues, de préférence de couleur claire, pour mieux repérer les tiques (**grade AE**) [1].

2.2.1.2. Protection chimique. Les répulsifs ne sont qu'un complément à la protection mécanique pour des expositions occasionnelles, du fait de l'absence de données de tolérance pour les expositions répétées sur le long terme [2] (**grade B**). Chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 24 mois, les répulsifs ne sont pas recommandés en l'absence d'évaluation du rapport bénéfices/risques (**grade AE**). Les molécules répulsives recommandées sont les suivantes : DEET (seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché, AMM), IR3535, KBR 3023, PMDRBO (principe actif synthétique de l'eucalyptus citronné). Plusieurs règles sont à respecter : appliquer sur peau découverte (inutile sous les vêtements), respecter l'âge indiqué dans la notice

et le rythme des applications, ne pas appliquer en même temps qu'une protection antisolaire (**grade B**) [3].

Les huiles essentielles, extraites de plantes (lavande, citronnelle, etc.), volatiles, ne sont pas recommandées en raison de leur durée répulsive brève (<1 h) (**grade AE**). Les bracelets insecticides n'ont pas fait preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandés (**grade AE**). Il est possible d'imprégner les vêtements avec des répulsifs à base de pyrèthrine (**grade AE**). Toutefois, leur tolérance en cas d'utilisation prolongée n'a pas été évaluée et 0,5 % de la dose appliquée sur la peau est absorbée [4].

2.2.1.3. Protection vaccinale. Il n'existe pas de vaccin contre la borréliose de Lyme pour l'Homme. Le vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandé avant un séjour en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie, du printemps à l'automne (**grade A**).

2.2.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire regroupe les mesures recommandées après exposition aux piqûres de tique. Ces mesures s'appliquent même si les mesures de prévention primaire ont été observées (**grade AE**).

Au retour de zones à risque, l'inspection corporelle minutieuse est recommandée (**grade AE**) [5], tout particulièrement les zones chaudes et humides, le cuir chevelu et les oreilles, surtout chez les jeunes enfants. La douche peut être l'occasion de compléter l'inspection corporelle. La taille des tiques est variable selon la stase. La tique grossissant avec son repas sanguin, il est recommandé de répéter l'inspection le lendemain de l'exposition (**grade AE**).

Si une tique est détectée, il est recommandé de (**grade AE**) [5] :

- pratiquer une extraction mécanique avec un crochet à tique ou une pince fine, le plus rapidement possible. Il est déconseillé d'extraire la tique avec les doigts ou d'utiliser des substances telles qu'éther, huile, vernis ;
- désinfecter la peau au point de piqûre avec un antiseptique, après retrait de la tique ;
- se laver les mains avec du savon ;
- réaliser une photographie de la tique et noter la date et le lieu de piqûre : cette photographie pourra être montrée à un médecin ou pharmacien pour identification ;
- surveiller la zone au cours des 4 semaines qui suivent afin de détecter un érythème migrant (EM) qui signifierait une borréliose de Lyme [6], ou une escarre d'inoculation. Il convient alors de prendre un avis médical en précisant la piqûre récente.

Après piqûre de tique, le risque de borréliose de Lyme est < 5 %, même en zone de forte endémie et après fixation prolongée de la tique [7]. Par conséquent, après piqûre de tique en France :

- il n'est pas recommandé de réaliser un sérodiagnostic [8] ou un autotest (**grade A**) ;
- il n'est pas recommandé de tester la tique extraite pour rechercher des agents infectieux (**grade A**) ;
- il n'est pas recommandé d'instaurer une antibiothérapie, quel que soit l'âge de la personne piquée, le nombre de tiques attachées, le temps d'attachement et la stase de la(les) tique(s) retirée(s) (**grade B**). Cette recommandation s'applique de la même façon pour la population générale, les femmes enceintes, les enfants et les patients immunodéprimés.

2.3. Quelle est l'épidémiologie des maladies vectorielles à tiques en France ?

2.3.1. Épidémiologie de la borréliose de Lyme en France

Les bactéries responsables de la borréliose de Lyme en Europe sont *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii*. En France, la surveillance repose sur :

- le Réseau Sentinelle, stable dans le temps, basé sur un réseau de médecins généralistes volontaires ;
- les données du Programme de médicalisation du système informatique (PMSI), qui permet une surveillance des formes disséminées de borréliose de Lyme.

L'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme en France métropolitaine, estimée par le Réseau Sentinelles, était de 53/100 000 habitants entre 2009 et 2017, toutes formes confondues, avec des extrêmes à 41/100 000 (2011, 2014) et 84/100 000 (2016), sans tendance significative. L'analyse du PMSI montre une incidence de 1,3 hospitalisations/100 000 habitants/an sur la période 2005–2017 en France métropolitaine dont la moitié pour des formes neurologiques. Ce taux fluctuait de 1,1 (2005) à 1,5 (2011, 2017) pour 100 000 habitants/an, sans tendance temporelle significative. La majorité des cas sont diagnostiqués ou hospitalisés entre mars et novembre [9].

La borréliose de Lyme est présente sur l'ensemble du territoire métropolitain. L'Alsace, la Lorraine et le Limousin sont les régions les plus touchées, alors que les incidences les plus basses sont observées sur le pourtour méditerranéen. La borréliose de Lyme n'a jamais été documentée dans les DOM-TOM : les conditions climatiques sont peu propices au vecteur *Ixodes*. La maladie est plus fréquente chez les personnes de plus de 60 ans, mais les enfants sont plus souvent hospitalisés pour une neuroborréliose. Les rares décès rapportés dans la littérature étaient liés à des formes cardiaques avec troubles de la conduction. Une étude danoise récente a montré que la mortalité à long terme des patients atteints de neuroborréliose n'était pas différente de celle de la population générale [10].

Des séroprévalences élevées ont été rapportées chez les forestiers : 14,1 % dans le nord-est de la France [11], 15,2 % en Ile de France [12], 21,6 % en Belgique, 22 % en Pologne [13,14], et 28 % aux Pays-Bas [15]. Toutefois, l'incidence des borrélioses de Lyme avec manifestations cliniques en milieu professionnel est mal connue, probablement sous-estimée [16]. En France, la borréliose de Lyme est mentionnée dans 2 deux tableaux de maladie professionnelle (tableau 19 du régime général et 5bis du régime agricole), définie par des manifestations cliniques, et confirmée par sérologies.

2.3.2. Épidémiologie des autres maladies transmises par les tiques en France

Les autres maladies transmises par les tiques sont rares, voire exceptionnelles [11]. Le virus de l'encéphalite à tique (tick-borne encephalitis [TBE]), également transmis par *Ixodes*, est endémique dans plusieurs pays limitrophes de la France, dont la Suisse, certaines régions d'Allemagne et la plupart des pays d'Europe de l'Est. En France, l'incidence reste faible (<20 cas/an, essentiellement en Alsace), mais une augmentation a été notée en 2016 [17].

Les rickettsioses du groupe 'boutonneux' transmises par les tiques sont rares en France, majoritairement transmises par *Rhipicephalus* et *Dermacentor*. La plus fréquente est due à *Rickettsia conorii*, agent de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (FBM), présente sur le pourtour du bassin méditerranéen entre le printemps et l'été. Une dizaine de cas sont diagnostiqués chaque année. Le *Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy after Tick bite* (SENLAT), également appelé *Tick-Borne Lymphadenitis* (TIBOLA), est causé principalement par *Rickettsia slovaca*. Les

Lymphangitis-associated Rickettsia (LAR), sont dues à *Rickettsia sibirica* sous-espèce *mongolotimonae*. Ces 2 rickettsioses sont présentes sur l'ensemble du territoire, à l'origine de moins de 10 cas/an en France.

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire, principalement transmise par contact de la peau avec des animaux infectés (lièvres notamment), des végétaux, un sol ou du matériel contaminé. Chaque année, entre 50 et 100 cas de tularémie sont déclarés en France, dont 20 % après une piqûre de tique.

La babésiose est une maladie parasitaire transmise par *Ixodes ricinus*, exceptionnelle chez l'homme [18]. Une quinzaine de cas liés à *Babesia divergens* ont été décrits en France.

L'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH) est également transmise par *Ixodes ricinus*. Essentiellement diagnostiquée dans le Grand Est, elle est à l'origine d'une dizaine de cas par an [19].

Borrelia miyamotoi est présente dans les tiques *Ixodes ricinus* en France, mais aucun cas humain n'a été documenté, probablement du fait d'une mauvaise compétence vectorielle.

Seulement 18 cas d'infections symptomatiques à *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* ont été rapportés en Europe [20], dont 16 chez des immunodéprimés. Aucun cas n'a été diagnostiqué en France, mais la bactérie y a été détectée dans les tiques *Ixodes*.

2.4. Question 3 : Dans quelles circonstances faut-il évoquer une borréliose de Lyme ou une autre maladie transmise par les tiques ?

Pour les symptômes évocateurs de borréliose de Lyme, le diagnostic doit être évoqué d'emblée. En revanche, devant des symptômes exceptionnellement décrits au cours de la borréliose de Lyme, d'autres diagnostics doivent prioritairement être évoqués (**grade AE**).

2.4.1. Quels signes cutanés doivent faire évoquer une borréliose de Lyme ?

Ce sont les manifestations les plus fréquentes de la borréliose de Lyme.

2.4.1.1. Érythème migrant unique (phase localisée) ou multiple (phase disséminée précoce [21]). Un EM doit être évoqué devant les arguments suivants : macule de couleur rose à rouge, ovulaire, avec éclaircissement central (inconstant), de croissance régulière (taille souvent > 5 cm au moment du diagnostic), d'extension centrifuge, non prurigineuse, avec trace de la piqûre centrale (inconstante) (**grade B**). La présence de plusieurs macules érythémateuses, notamment chez un enfant, évoque un EM multiple (EMM), rare en France. L'EM et l'EMM peuvent s'accompagner de signes généraux [22]. Aucun examen complémentaire ne doit être réalisé : la sérologie est le plus souvent négative et l'histologie peu spécifique [23] (**grade B**).

2.4.1.2. Lymphocytome borrélien [24]. Un lymphocytome borrélien (phase disséminée précoce) doit être évoqué devant les arguments suivants : plaque ou nodule solitaire, de croissance lente, infiltré, de couleur variable (du rose au rouge soutenu, violine ou rouge-brun), asymptomatique (ou un peu prurigineux), de siège particulier (lobule de l'oreille chez l'enfant [25], plaque aréolaire chez l'adulte, exceptionnellement visage, tronc ou membre) (**grade B**) (Tableau 1). Une biopsie cutanée est utile (infiltrat lymphocytaire dense du derme), pour éliminer les diagnostics différentiels (**grade AE**). La sérologie *Borrelia* est généralement positive (**grade B**) (Encadré 1).

2.4.1.3. Acrodermatite chronique atrophique (ACA) [26,27]. L'ACA (phase tardive disséminée) doit être évoquée chez un adulte de plus de 50 ans, devant une macule ou plaque, sur un segment de membre, de couleur variable (rouge sombre ou violacé), se renforçant en

Tableau 1

Examens complémentaires utiles pour le diagnostic différentiel des neuroborrélioses. La ponction lombaire avec établissement de l'index anticorps IgG anti-*Borrelia* est un élément essentiel du diagnostic différentiel après les 6 premières semaines post piqûre de tique^a.

Situation clinique	Examens complémentaires	Signes dans les neuroborrélioses	Diagnostic différentiel
Méningoradiculite	IRM médullaire Ponction lombaire	Prise de contraste radiculaire ou leptoméningée, méningite lymphocytaire	Compression de racine(s) nerveuse(s), méningoradiculite due à d'autres causes (inflammatoires, infectieuses, néoplasiques)
Paralysie faciale	IRM cérébrale en cas d'atypie(s) Ponction lombaire	Diplégie fréquente Prise de contraste du nerf facial, méningite lymphocytaire	Autres causes d'atteinte du nerf facial, Paralysie faciale <i>a frigore</i>
Polyneuropathie	EMG	Asymétrique, Association à une acrodermatite chronique atrophique	Autres causes de polyneuropathies : diabète, alcool, paraprotéine, maladie inflammatoire ou systémique, toxiques
Encéphalites aiguës ou subaiguës	IRM cérébrale Ponction lombaire	Index anticorps LCS/sérum	Encéphalite herpétique, encéphalite à tiques, encéphalites auto-immunes
Atteintes cérébro-vasculaires	IRM cérébrale, Ponction lombaire	Infarctus cérébraux ou hémorragies	Accident vasculaire cérébral athéromateux ou cardio-embolique.
Atteintes médullaires	IRM médullaire, Ponction lombaire	Myélite	Compression médullaire, myélite d'autres causes
Encéphalopathie chronique	Évaluation cognitive IRM cérébrale Ponction lombaire	Syndrome ataxospasmodique, Hydrocéphalie	Démence dégénérative et troubles apparentés, Troubles anxiodépressifs

IRM : imagerie par résonance magnétique ; EMG : électromyogramme ; TDM : tomodensitométrie.

^a Dans tous les cas (sauf la polyneuropathie accompagnant l'acrodermatite atrophique chronique).

Encadré 1: Critères européens du diagnostic de neuroborréliose de Lyme*

- Symptômes compatibles avec une neuroborréliose non expliqués par ailleurs.
- Pléiocytose du liquide cérébro-spinal.
- Index anticorps témoignant d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia*.

*Neuroborréliose de Lyme certaine : trois critères présents ; possible: deux critères présents ; exclue: ≤ 1 critère.

regard des surfaces osseuses, évoluant d'une phase initiale œdémateuse (empatement) vers l'atrophie (**grade AE**). La sérologie *Borrelia* est toujours positive, avec des titres d'IgG élevés (**grade B**). La biopsie cutanée peut contribuer au diagnostic (**grade AE**) [28].

2.4.2. Quelles manifestations neurologiques doivent faire évoquer une neuroborréliose ?

Les atteintes neurologiques sont, après les manifestations cutanées, les plus fréquentes en France (6,5–15 % des borrélioses de Lyme). Elles surviennent durant la phase disséminée précoce (<6 mois) dans plus de 90 % des cas [29] (**grade B**).

2.4.2.1. Quand évoquer et comment confirmer une neuroborréliose ? Toute manifestation neurologique dans les suites d'un EM non traité ou d'une piqûre de tique avérée doit faire évoquer une neuroborréliose (**grade AE**). Le diagnostic repose sur la sérologie en deux temps et sur l'index anticorps du liquide cérébrospinal (LCS) [30] (Tableau 2) (**grade B**). L'index de synthèse intrathécale est un rapport qui prend en compte les taux d'Ac spécifiques anti-*Borrelia* LCS/sérum et d'IgG totales LCS/sérum. Dans les neuroborrélioses tardives, la sérologie et l'index anticorps sont toujours positifs et indispensables au diagnostic [31] (**grade B**). La PCR *Borrelia* dans le LCS présente une sensibilité trop faible (10–30 %) pour être

recommandée au-delà de 6 semaines d'évolution des symptômes [32] (**grade B**).

2.4.2.2. Formes cliniques évocatrices de neuroborréliose. Les principales formes sont les méningoradiculites et les atteintes de nerfs crâniens, principalement du nerf facial [29,33,34]. Ces manifestations doivent faire envisager une neuroborréliose quel que soit le contexte (**grade A**) :

- les méningoradiculites sont responsables de douleurs radiculaires atypiques, rebelles, insomniantes, qui peuvent dépasser le territoire radiculaire. Elles touchent souvent les membres, le tronc ou la région céphalique. Leur localisation dans la région d'une piqûre de tique ou d'un EM est évocatrice. Un déficit sensitif et un déficit moteur éventuellement retardés sont possibles. Une paralysie faciale est fréquemment associée, ainsi que des céphalées [29,31]. La présence d'une méningite lymphocytaire avec index anticorps positif est un élément déterminant du diagnostic [29]. Les douleurs peuvent durer des mois en l'absence de traitement. L'antibiothérapie est typiquement très efficace en quelques jours sur la symptomatologie douloureuse (**grade B**) ;
- la paralysie faciale périphérique représente plus de 36 % des neuroborrélioses en Europe. Elle est bilatérale dans un tiers des cas, asynchrone. Elle touche surtout l'enfant chez lequel la borréliose de Lyme représente 30 % des causes de paralysies faciales en zone d'endémie. Une sérologie *Borrelia* doit être systématique (**grade AE**). Une ponction lombaire doit être discutée devant toute paralysie faciale périphérique chez l'enfant en zone d'endémie, surtout en cas d'exposition aux piqûres de tiques dans les semaines précédentes (**grade AE**). Chez l'adulte, devant une paralysie faciale isolée, la sérologie *Borrelia* doit également être systématique, mais ne doit pas retarder l'instauration de la corticothérapie, dont l'efficacité dans la paralysie faciale *a frigore* n'a été montrée que si elle est précoce (**grade AE**). En cas de sérologie Elisa positive, ou de facteurs de risque de neuroborréliose (piqûre

Tableau 2

Bilan cardiaque d'une borréliose de Lyme : quand, comment ?

Recommandations
Des symptômes cardiaques (douleur thoracique, dyspnée, palpitation, syncope) sont recherchés à l'interrogatoire d'un patient atteint de borréliose de Lyme (grade B)
En présence de symptômes cardiaques, un bilan cardiaque orienté par le type de symptômes est réalisé (grade C)
La présence de modifications ECG ou d'élévation de la troponine nécessite un avis et un suivi cardiologique (grade B)
Un Holter ECG est enregistré chez les malades présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier ou second degré, ou des troubles rythmiques supra-ventriculaires ou ventriculaires (grade A)
Les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2° ou 3° degré, un intervalle PR $\geq$ 300 ms, ou une dysfonction ventriculaire gauche sont hospitalisés avec monitoring ECG (grade A)
L'indication de la stimulation cardiaque temporaire ou définitive est portée en fonction de la sévérité du bloc auriculo-ventriculaire et de son évolution sous traitement antibiotique (grade B)

Un bilan cardiaque est envisagé soit en raison de symptômes (palpitations, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée), soit pour déceler une atteinte infraclinique.

de tique récente, forte exposition, ou antécédent d'EM non traité), une ponction lombaire sera réalisée (**grade AE**).

2.4.2.3. Formes cliniques compatibles avec une neuroborréliose, mais beaucoup plus rares. Les méningites, les myélites aiguës et les encéphalites, beaucoup plus rares [34], ne doivent faire évoquer une neuroborréliose qu'en cas de facteur de risque d'exposition et en l'absence de diagnostic différentiel (**grade B**).

2.4.3. Quelles manifestations rhumatologiques doivent faire évoquer une borréliose de Lyme ?

Des arthralgies surviennent fréquemment (50–70 %) durant les phases précoces (**grade B**). Lors de la phase disséminée, la manifestation articulaire caractéristique de la borréliose de Lyme est une monoarthrite, touchant dans 85 % des cas le genou, plus rarement une oligoarthrite (**grade B**). C'est une arthrite subaiguë avec mise en charge possible, voire compatible avec la marche. Elle

survient quelques semaines à deux ans après la piqûre. En l'absence d'antibiothérapie adaptée, l'atteinte articulaire évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission [35–37], et 10 % évoluent vers une forme chronique. Les poussées d'arthrites persistent quelques semaines ou mois, avec une fréquence diminuant au cours du temps. La guérison survient dans les 5 ans, même en l'absence d'antibiothérapie (**grade B**).

2.4.3.1. Quelles manifestations cardiologiques doivent faire évoquer une borréliose de Lyme ? Une atteinte cardiaque complique la borréliose de Lyme dans 0,3–4 % des cas, avec un délai variable (de 7 jours à 7 mois, avec une médiane de 21 jours après l'EM) [38] (**grade B**). L'évolution est favorable dans 90 % des cas, mais les troubles de conduction peuvent nécessiter une stimulation cardiaque temporaire dans 30 % des cas, en particulier chez des patients âgés. Les manifestations cardiaques les plus fréquentes sont les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) de siège nodal (44 % des cas), à type

Tableau 3

Stratégie de prise en charge en cas de symptômes débutant dans les 4 semaines suivant une piqûre de tique en France.

Présentation clinique	Pathologies à évoquer	Exposition/éléments clinique	Éléments biologiques	Stratégie diagnostique	Traitement à envisager
Fièvre + signes méningés OU encéphalitiques Fièvre + Adénopathie + Escarcelarémie d'inoculation	TBE	Est de la France, Savoie, (voyageur zone d'endémie)	Méningite lymphocytaire	Sérologie IgM et IgG sérum et LCS	symptomatique
	Senlat/Tibola	Localisation cuir chevelu		PCR/culture pus ganglionnaire ; écouvillon escarce ; Sérologie PCR écouvillon d'escarce, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Ciprofloxacine ou Doxycycline Doxycycline
	LAR	Trainée de lymphangite ± éruption maculo-papuleuse			Doxycycline
Fièvre + splénomégalie	Babésiose			Frottis sanguin, PCR	Association ATB + ATP ^a
Fièvre + éruption maculo-papuleuse	Rickettsioses	Bassin méditerranéen, localisation palmo-plantaire	Cytopénies	PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline
	Anaplasmose	Eruption inconstante	Cytopénies + Lymphocytes activés + Cytolyse hépatique	PCR sanguine, sérologie	Doxycycline
Ulcération cutanée avec ou sans fièvre	FBM	Bassin méditerranéen	Cytopénies	PCR écouvillon d'escarce, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Doxycycline
	Tularémie			PCR/culture pus ganglionnaire ; écouvillon escarce ; Sérologie PCR écouvillon d'escarce, PCR ponction ganglionnaire, Sérologie	Ciprofloxacine OU Doxycycline
	TIBOLA, SENLAT	Cuir chevelu			Doxycycline

Toutes les infections transmises par les tiques peuvent se manifester par une fièvre isolée ; Des symptômes moins spécifiques sont souvent associés à la fièvre : myalgies, courbatures, troubles digestifs. Ils peuvent être présents chez la plupart des patients fébriles et ne constituent pas dans ce contexte des signes orientant vers une cause plus précise ; La fatigue/asthénie est souvent retrouvée dans les présentations cliniques décrites, néanmoins, sans aucun autre signe objectif associé, elle n'est pas évocatrice d'une maladie transmise par les tiques

^a Traitement après avis spécialisé d'infectiologie ; TBE : encéphalite à tique ; FBM : fièvre boutonnière méditerranéenne ; ATB : antibiotique ; ATP : antiparasitaire, SENLAT = Scalp Eschar associated with Neck Lymphadenopathy after Tick bite ; TIBOLA : Tick-Borne Lymphadenitis ; LAR : Lymphangitis associated Rickettsia.

de BAV-3 (49 %), de BAV-2 (16 %) et de BAV-1 (12 %) [39] (**grade B**). Une péricardite serait observée dans 23 % des atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme [40], et une sérologie doit être réalisée en cas de péricardite d'étiologie indéterminée (**grade AE**). Les indications de bilan cardiologique au cours de la borréliose de Lyme sont détaillées dans le [Tableau 3](#).

2.4.4. Quelles manifestations ophtalmologiques doivent faire évoquer une borréliose ?

Les manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme sont mal connues. La plupart des observations reposent sur des arguments sérologiques, ce qui rend incertaine l'imputabilité des manifestations ophtalmologiques à une borréliose. De rares observations confirment le tropisme de *Borrelia burgdorferi* pour l'œil avec PCR positive dans un tissu oculaire, ou manifestations ophtalmologiques (uvéites) concomitantes d'une neuroborréliose confirmée par l'analyse du LCS [41–43] (**grade B**).

2.4.5. Devant une autre manifestation non typiquement évocatrice de borréliose de Lyme : quelle est la conduite à tenir ?

Il n'est pas licite d'envisager systématiquement une borréliose de Lyme devant des symptômes non spécifiques tels que fatigue, céphalées, crampes ou douleurs musculaires (**grade AE**). Un patient consultant pour ces motifs, y compris dans une région à forte prévalence, a nettement plus de probabilité de souffrir d'une autre maladie (**grade AE**).

2.4.6. Dans quelles circonstances faut-il évoquer une autre maladie vectorielle à tiques ?

Les autres maladies vectorielles à tiques provoquent des tableaux cliniques aigus ([Tableau 3](#)) (**grade B**). Ces infections étant rares en France, il est conseillé de prendre l'avis d'un infectiologue (**grade B**).

2.5. Question 4 : Quels tests diagnostiques pour la borréliose de Lyme ?

Toutes les recommandations à niveau de preuve, nationales, européennes ou américaines, préconisent un sérodiagnostic de borréliose de Lyme en deux temps : une technique immuno-enzymatique (Elisa) puis, en cas de positivité, une confirmation par une technique d'immuno-empreinte (*western-blot*, WB), dont la spécificité est meilleure [23] (**grade A**) ([Tableau 4](#)).

Des études de comparaison des caractéristiques et performances des tests sérologiques commercialisés, avec le détail des antigènes utilisés, de la population étudiée et des stades de la maladie, sont publiées sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et du Centre national de référence (CNR) *Borrelia*, dans le but de guider le choix des biologistes, harmoniser l'utilisation des tests en France et optimiser le diagnostic des patients.

Il n'y a pas de test de dépistage d'infection active à *Borrelia*, la séropositivité asymptomatique étant très fréquente [44] : la séropositivité ne peut suffire à elle seule pour diagnostiquer une infection (**grade A**).

Il n'est pas recommandé de réaliser une sérologie de Lyme au stade d'EM, car la clinique est pathognomonique et la sérologie généralement négative à ce stade (**grade A**).

Au-delà de 6 semaines d'évolution, une sérologie montrant uniquement des IgM positifs sans IgG à taux significatif doit être considérée comme négative, en raison du risque élevé de réactions croisées non spécifiques (**grade B**).

Devant une suspicion de phase disséminée de borréliose de Lyme, il est recommandé de réaliser une sérologie Elisa (**grade A**). En cas d'Elisa positif ou équivoque, il est recommandé de réaliser une sérologie *western-blot* (**grade A**). En cas de négativité et de forte suspicion d'une forme disséminée précoce, le test sera répété 3 semaines plus tard (**grade B**).

Tableau 4

Performances des tests diagnostiques (sensibilité/spécificité) dans la borréliose de Lyme européenne.

Suspicion clinique	Elisa	Sensibilité Elisa	Spécificité Elisa	PCR	Autres examens utiles
Piqûre de tique Erythème migrant	Pas d'intérêt Non recommandé	/ IgG : 36 % (29–43) IgM : 42 % (36–49)	/ IgG : 96 % (94–97) IgM : 95 % (92–97)	/ PCR biopsie cutanée : Se 69 % (35–81) PCR LCS : Sensibilité variable	Non PCR biopsie cutanée
Neuroborréliose précoce < 6 semaines	IgG + IgM	67–85 %	92–97 %		Synthèse intra-thécale (index Ac) Cytologie du LCS (lymphocytose)
Neuroborréliose semi-précoce, 6 semaines–6 mois	IgG + IgM	90–99 %	92–97 %	PCR LCS : Pas d'intérêt	Synthèse intra-thécale Cytologie du LCS (lymphocytose) Histologie
Lymphocytome borrélien	IgG + IgM	≥ 80 %	92–97 %	PCR biopsie cutanée	/
Neuroborréliose tardive > 6 mois	IgG	99 %	92–97 %	PCR LCS : pas d'intérêt	
Arthrite de Lyme	IgG	IgG : 94 % (86–98) IgM : 39 % (28–52)	IgG : 97 % (94–98) IgM : 95 % (88–98)	PCR liquide articulaire : Sensibilité 36–85 %	PCR liquide articulaire et/ou biopsie synoviale Synthèse intra-thécale Cytologie du LCS (lymphocytose) Non
Atteintes oculaires	IgG + IgM	Variable selon les manifestations	92–97 %	PCR humeur acquiesce, LCS (sensibilité variable) ?	
Atteintes cardiaques	IgG + IgM	>80 %	92–97 %		
Acrodermatite chronique atrophique	IgG	IgG : 99 % (82–99) IgM : 18 % (9–34)	IgG : 97 % (95–98) IgM : 97 % (93–98)	PCR biopsie cutanée : Sensibilité 16–92 %	Histologie

IB/WB : immunoblot/Western-blot ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; LCS : liquide cérébro-spinal.

Tableau 5

Traitement de l'érythème migrant, unique ou multiple, et du lymphocytome borrélien.

Antibiotique		Posologie	Durée
<i>Adultes et enfants à partir de 8 ans</i>			
1 ^{re} ligne	Doxycycline	100 mg × 2/j Enfant : 4 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/prise, et 200 mg/j)	14 j pour érythème(s) migrant(s), 21 j pour lymphocytome borrélien
2 ^e ligne	Amoxicilline	1 g × 3/j Enfant : 50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 h si possible ^a (max 1 g par prise)	
<i>Enfants < 8 ans</i>			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 h si possible ^a	14 j pour érythème migrant, 21 j pour lymphocytome borrélien
2 ^e ligne	Azithromycine	20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j	5 j pour érythème migrant, 10 j pour lymphocytome borrélien

^a Si l'intervalle de 8 h entre les prises n'est pas réalisable, 25 mg/kg toutes les 12 h.

Pour le diagnostic de neuroborréliose de Lyme, il est recommandé de réaliser simultanément une sérologie dans le sang et dans le LCS (Elisa ± WB), avec recherche de synthèse intrathécale d'IgG anti-*B. burgdorferi* sensu lato (**grade B**).

Une sérologie de Lyme négative pour les IgG en cas de symptômes prolongés (> 3 mois) doit remettre en cause le diagnostic de borréliose de Lyme, et incite à rechercher d'autres diagnostics, infectieux ou non (**grade A**).

Après traitement d'une borréliose de Lyme, aucun suivi sérologique n'est recommandé. Le succès thérapeutique est évalué sur la clinique (**grade A**). Chez les patients traités, des taux élevés d'anticorps peuvent être observés plusieurs années après la guérison. Ils ne doivent pas conduire à une reprise du traitement (**grade A**). Il n'existe pas de test sérologique permettant de faire la différence entre une cicatrice sérologique et une infection active (**grade A**).

Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe évocateur de borréliose de Lyme, il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations ni de traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale (**grade A**).

Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à *B. burgdorferi* sensu lato (**grade B**).

La PCR *Borrelia* peut être effectuée dans les biopsies cutanées en cas d'ACA et dans le liquide articulaire/biopsie synoviale en cas d'atteinte articulaire pour aider au diagnostic, même si la sérologie est en général très positive à ces stades (**grade B**).

La PCR *B. burgdorferi* sensu lato n'est pas recommandée dans les urines et le sang (**grade A**). Des études doivent être encouragées pour préciser les sensibilités et spécificités des PCR commercialisées (**grade AE**).

La culture est le diagnostic biologique de référence, avec une spécificité de 100 %, mais sa sensibilité est médiocre, compte tenu du faible nombre de bactéries présentes aux sites de prélèvement (50 % dans une biopsie d'EM, 10 % dans le LCS, < 5 % dans le liquide articulaire, 10–20 % dans une biopsie d'ACA). Sa réalisation étant difficile, elle n'est pas recommandée en pratique courante (**grade B**).

L'histologie est utile au diagnostic d'ACA ou de lymphocytome borrélien, notamment pour le diagnostic différentiel, mais ne constitue pas une preuve diagnostique de borréliose de Lyme (**grade B**).

Un syndrome inflammatoire marqué doit faire reconsidérer le diagnostic ou évoquer d'autres MVT (**grade A**).

2.6. Question 5 : Quels traitements de la borréliose de Lyme selon les situations ?

2.6.1. Manifestations cutanées

En l'absence de traitement, l'EM disparaît spontanément en quelques semaines, mais *B. burgdorferi* sensu lato peut persister dans la peau [45], et de nouvelles manifestations peuvent apparaître ultérieurement. Un traitement antibiotique est donc nécessaire, avec une efficacité documentée, quelle que soit la durée d'évolution avant traitement. Compte tenu de la continuité entre les formes localisées et disséminées précoces, et de l'efficacité de la doxycycline en cas de neuroborréliose [46], cette molécule est privilégiée en première intention (**grade B**) (Tableau 5).

L'EM guérit en moyenne 7 à 13 jours après le début d'une antibiothérapie adaptée. Le suivi doit être clinique (**grade A**). L'absence de régression des lésions doit remettre en question le diagnostic (**grade A**) [46,47]. Les signes généraux initiaux peuvent cependant persister plusieurs mois [21,36]. Leur persistance ne doit pas donner lieu à un nouveau traitement antibiotique (**grade A**). En revanche, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter en cas de nouveau(x) symptôme(s), notamment parce que l'infection n'est pas immunisante (**grade A**). En cas d'EM ou d'EMM, associé ou non à des signes généraux, il est recommandé une durée de traitement de 14 jours (**grade B**).

En cas de lymphocytome borrélien, il est recommandé de traiter en première intention par doxycycline (alternative, amoxicilline), aux mêmes posologies que l'EM, pendant 21 jours (**grade B**). Chez l'enfant de moins de 8 ans, le traitement est l'amoxicilline. L'azithromycine pendant 10 jours est une alternative seulement en cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines.

Dans l'ACA, il est recommandé de traiter par doxycycline, 200 mg/j × 28 jours. L'alternative est la ceftriaxone IV, 2 g/j × 28 jours (**grade B**). La présence de douleurs neuropathiques en regard de l'ACA n'influence pas le choix thérapeutique (**grade AE**). Une contention veineuse peut être prescrite en cas d'œdème lié à une ACA sur un membre inférieur (**grade AE**). La lente régression des signes cutanés inflammatoires (érythème, œdème), qui peut parfois dépasser 6 mois, ne justifie pas un nouveau traitement (**grade AE**).

2.6.2. Neuroborrélioses

Les données de la littérature suggèrent une efficacité équivalente de la doxycycline et de la ceftriaxone pour le traitement des

Tableau 6
Traitement des neuroborrélioses.

Antibiotique	Adultes	Enfants	Durée
<i>Neuroborréliose précoce</i> (Symptômes < 6 mois)			
Doxycycline	100 mg × 2/j	À partir de 8 ans : 4 mg/kg/j (maximum 200 mg/j) en 2 prises	14 j
Ceftriaxone i.v.	2 g × 1/j	80 mg/kg × 1/j (maximum 2 g)	14 j
<i>Neuroborréliose tardive</i> (symptômes > 6 mois)			
Doxycycline ^a	100 mg × 2/j 200 mg × 2/j en cas d'atteinte du système nerveux central ^b	À partir de 8 ans : 4 mg/kg/j (maximum 200 mg/j), en 2 prises ; 8 mg/kg/j en cas d'atteinte du système nerveux central ^b (maximum 400 mg/j), en 2 prises	21 j
Ceftriaxone i.v.	2 g × 1/j	80 mg/kg × 1/j (maximum 2 g)	21 j

^a Il existe des études en faveur d'une bonne tolérance de la doxycycline lors de traitement court (≤ 14 jours) chez l'enfant de moins de 8 ans. Un traitement par doxycycline pourrait être discuté au cas par cas chez l'enfant, notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines ou de difficultés de voie d'abord veineuse, au cours de la neuroborréliose, après information des parents de l'absence d'AMM en France de cette molécule chez l'enfant de 8 ans ou moins.

^b Atteintes du système nerveux central = encéphalite, myélite, vascularite.

neuroborrélioses, y compris en cas d'atteinte du système nerveux central. Les effets secondaires de la ceftriaxone, notamment en lien avec son administration parentérale, ou son large spectre, conduisent à privilégier la doxycycline pour le traitement des neuroborrélioses [48] (**grade AE**). Une corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée dans les radiculalgies et sans doute délétère dans les paralysies faciales des neuroborrélioses précoces [49] (**grade B**). La réaction de Jarish-Herxheimer n'est rapportée dans aucune série de neuroborrélioses européennes depuis 1990. Il n'est pas recommandé d'utiliser des corticoïdes dans les formes neurologiques de la borréliose de Lyme (**grade B**) (Tableau 6).

Chez l'enfant de moins de 8 ans, les cyclines sont classiquement contre-indiquées en raison du risque observé sous tétracycline de coloration permanente des dents et de l'hypoplasie de l'émail dentaire. Cet effet secondaire n'a pas été décrit avec la doxycycline et il existe des études en faveur de sa bonne tolérance chez l'enfant [50]. Ainsi, un traitement par doxycycline peut être discuté, notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines ou de voie d'abord veineuse difficile, après information des parents de l'absence d'AMM en France chez l'enfant de moins de 8 ans (**grade AE**).

2.6.3. Manifestations articulaires de la borréliose de Lyme

Les études évaluant le traitement des formes articulaires sont peu nombreuses, souvent anciennes, observationnelles, et/ou de faible effectif. L'analyse de la littérature comparant la doxycycline et la ceftriaxone sur des critères d'efficacité, de tolérance et de coût, conduit à privilégier la doxycycline pour les arthrites de Lyme (**grade AE**) (Tableau 7).

Plusieurs études suggèrent le caractère délétère des corticoïdes, avec un faible niveau de preuve. Des injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent être envisagées uniquement après une antibiothérapie adaptée [51] (**grade AE**). Dans les études randomisées, le taux de succès du traitement initial est rarement de 100 %. Une seconde cure d'antibiothérapie est parfois nécessaire pour les arthrites récidivantes (**grade B**).

En cas d'arthrite persistante après deux lignes de traitements conformes aux recommandations et avec une PCR négative dans le liquide articulaire, le patient doit être adressé à un rhumatologue ou un pédiatre pour la prise en charge de cette arthrite et discuter l'évolution vers un rhumatisme inflammatoire (**grade AE**).

2.6.4. Manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme

Le traitement des atteintes de surface (à l'exclusion des kératites) repose sur la doxycycline (200 mg/j) ou la ceftriaxone (2 g/j) pendant 14 jours (**grade AE**). Celui de la kératite, des formes intraoculaires, orbitaires et neuro-ophtalmologiques, est calqué sur la stratégie proposée au cours des neuroborrélioses, mais en privilégiant la ceftriaxone pendant 21 jours, compte tenu de la mauvaise pénétration intraoculaire de la doxycycline (**grade AE**).

Une corticothérapie adjuvante est proposée en cas de persistance de l'inflammation oculaire. La voie d'administration dépend du type de l'atteinte (**grade AE**).

2.6.5. Manifestations cardiaques de la borréliose de Lyme

En cas de syncope, BAV-2 ou 3, ou BAV-1 > 30 ms (**grade C**), il est recommandé un traitement initial par ceftriaxone IV (2 g × 1/j chez l'adulte), avec relais per os dès que le monitoring cardiaque en unité de soins continus n'est plus nécessaire par doxycycline (100 mg × 2/j chez l'adulte) ou amoxicilline (1 g × 3/j chez l'adulte) pour une durée totale de 21 jours (**grade AE**). La doxycycline ou l'amoxicilline peuvent être prescrites en première intention dans les autres cas (**grade C**).

Le recours à un pacemaker temporaire peut être indiqué. La pose d'un pacemaker définitif n'est pas recommandée en première intention (**grade AE**). Les cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de borréliose de Lyme ne doivent pas être traitées par antibiotique (**Grade C**).

2.6.6. Cas particuliers (transmission sexuelle, femme enceinte, allaitement)

La transmission sexuelle est une hypothèse évoquée, jamais prouvée [52]. La transmission materno-fœtale de la borréliose de Lyme a été suggérée par des autopsies, mais il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité avec le décès du fœtus [53].

Une femme enceinte présentant une borréliose de Lyme doit être traitée selon les mêmes modalités qu'en population générale, sans retard (**grade A**). L'amoxicilline ou la ceftriaxone selon le stade de la maladie sont privilégiées en première intention (**grade B**). La doxycycline après le premier trimestre expose au risque de coloration des dents de lait, sans atteinte des dents définitives (<http://www.lecrat.fr>) (**grade B**).

2.6.7. Traitement prolongé ou retraitement

Cinq essais randomisés contre placebo ont porté sur les patients présentant des symptômes prolongés subjectifs (asthénie,

Tableau 7

Traitement des manifestations articulaires de la borréliose de Lyme.

Antibiotique	Adultes	Enfants	Durée
Doxycycline ^a PO en 1 ^{re} ligne	100 mg × 2/j	À partir de 8 ans : 4 mg/kg/j (maximum, 200 mg) en 2 prises	28 j ^a
Ceftriaxone i.v., 2 ^e ligne, en cas d'échec ou de contre-indication à la doxycycline	2 g × 1/j IV	80 mg/kg × 1/j (max 2 g)	
Amoxicilline PO en 3 ^e ligne	1 g × 3/j	80 mg/kg/j en trois prises (max 3 g)	

^a Il est recommandé en cas d'échec à une première ligne d'antibiotique, de recourir à une deuxième antibiothérapie en privilégiant la voie parentérale.

arthralgies, douleurs neuropathiques, troubles cognitifs, etc.) après une borréliose de Lyme bien traitée [54–59]. Les traitements évalués, parfois combinés, comportaient la ceftriaxone IV pendant 2 à 4 semaines ($n=4$), la doxycycline ($n=4$) et l'association clarithromycine et hydroxychloroquine ($n=1$). Tous ces essais ont mis en évidence l'absence de bénéfice de l'antibiothérapie, que ce soit sur la qualité de vie, les douleurs ou la fatigue.

En cas de symptômes persistants après une borréliose de Lyme traitée selon les recommandations, il est recommandé de ne pas répéter ou prolonger les cures d'antibiothérapie (**grade A**).

2.7. Question 6 : quelle prise en charge pour les patients présentant des symptômes persistants au décours d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée ?

Certains patients présentent des symptômes persistants polymorphes à l'origine d'un retentissement fonctionnel, attribués à une borréliose de Lyme, une autre infection transmise par les tiques, voire une co-infection. Cette situation regroupe les patients ayant été traités de manière adaptée pour une borréliose de Lyme documentée, mais ne présentant plus de signe objectif d'infection active et ceux, traités ou non traités, consultant pour une borréliose de Lyme supposée mais non confirmée. Les symptômes sont attribués à la borréliose de Lyme par un tiers ou par le patient lui-même. Ces deux types de patients ont été initialement distingués dans les études nord-américaines, mais il paraît logique de les regrouper car ils partagent la même symptomatologie, certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les principes de prise en charge [60–62] (**grade AE**).

2.7.1. Approche épidémiologique

Six études réalisées aux États-Unis ([60,61]), aux Pays-Bas [62], et en France [63–65] ont été publiées. Elles portent sur plus de 2000 patients consultant pour une borréliose de Lyme supposée et obtiennent des résultats convergents. Les trois études françaises, les plus récentes, ont inclus plus de 1000 patients, dont seulement 12 % (à Besançon), 13 % (à Paris) et 15 % (à Nancy) présentaient une borréliose de Lyme confirmée ou probable à l'issue des investigations. Jusqu'à 80 % des patients relevaient d'un autre diagnostic, avec potentielle perte de chances du fait d'un retard diagnostique, et jusqu'à 85 % ont reçu une antibiothérapie inutile, parfois très prolongée (plusieurs années). Le parcours patient, pour une borréliose de Lyme supposée, a été bien évalué à Nancy [64]. Au terme de la consultation initiale, 75 % des patients étaient réorientés vers le spécialiste concerné par la pathologie diagnostiquée et 25 % vers une approche plus approfondie justifiant une hospitalisation de jour.

Les trois études françaises confirment le large spectre des diagnostics différentiels déjà décrit aux États-Unis dans les années 90 [66], la plupart correspondant à des maladies neurologiques (12–19 %), rhumatologiques (15–43 %), psychiatriques ou psychologiques, telles que le syndrome d'épuisement professionnel (13–25 %), ou systémiques/auto-immunes. La part des diagnostics indéterminés s'élève lorsque le diagnostic de symptomatologie

somatique persistante (SSP) n'est pas pris en compte. Ce trouble, reconnu de longue date sous diverses appellations [67], est caractérisé par :

- des symptômes physiques chroniques et invalidants qui ne peuvent être totalement attribués à une cause lésionnelle ;
- des symptômes cognitifs et comportementaux spécifiques (voir plus bas).

2.7.2. Approche diagnostique

2.7.2.1. Consultation initiale. Elle nécessite un interrogatoire minutieux et un examen clinique complet, avec une approche globale tenant compte du contexte, de l'environnement du patient, de son parcours (**grade AE**). Il est indispensable de se réserver un temps prolongé pour une première consultation, ou d'en prévoir plusieurs (**grade AE**). L'interrogatoire comprend les temps suivants :

- laisser se dérouler le récit de maladie ayant abouti chez le patient à l'hypothèse qu'il souffre d'une borréliose de Lyme ;
- lister les arguments que retient le patient en faveur d'une borréliose de Lyme ;
- évaluer son degré de conviction de souffrir d'une borréliose de Lyme ;
- rechercher si des hypothèses alternatives ont été évoquées par ses médecins, ses proches ou lui-même et pourquoi il les juge moins plausibles ;
- explorer les symptômes rapportés, leur évolution dans le temps, les facteurs d'aggravation ou de soulagement, et lister par ordre d'importance ceux qui ont le plus d'impact négatif sur la qualité de vie du patient (**grade AE**).

L'examen clinique doit être attentif et complet, en particulier rhumatologique, neurologique, dermatologique et psychiatrique (**grade AE**). La détresse psychique est notamment explorée, en particulier les symptômes anxieux et dépressifs. Il est indiqué au patient qu'à ce stade, il n'est pas question d'établir un lien de causalité entre les symptômes physiques et psychologiques, qui peuvent constituer aussi bien des causes que des conséquences, voire les deux en raison d'une causalité circulaire. Les cercles vicieux contribuant à la perpétuation des symptômes impliquent des mécanismes cérébraux (sensibilisation centrale, conditionnement psychologique), mais aussi somatiques (déconditionnement physique) et sociaux (organisation du système de soins, rôle des médias, complotisme) qui sont la cible des traitements proposés.

En ce qui concerne les examens complémentaires, il faut s'assurer qu'un bilan minimal ait été réalisé. En revanche, il ne faut pas multiplier les investigations biologiques ou radiologiques destinées à éliminer des diagnostics improbables, au risque de découvertes fortuites (incidentalomes), susceptibles d'induire des diagnostics erronés et de renforcer les convictions et inquiétudes du patient (**grade AE**). Il ne faut pas rejeter ou délégitimer les investigations réalisées précédemment, car le patient les a investies, au sens affectif comme au sens pécuniaire. Il ne doit pas être tenu *a priori* responsable ou acteur des controverses dans le monde médical

et médiatique. Le bilan est orienté selon les symptômes et l'examen clinique ainsi que les examens déjà réalisés (**grade AE**).

2.7.2.2. Orientation diagnostique. La présence de fièvre ou d'un syndrome inflammatoire est peu évocatrice du diagnostic de borréliose de Lyme et doit faire rechercher d'autres maladies infectieuses chroniques, mais aussi des maladies de système (**grade AE**). De multiples pathologies peuvent être à l'origine de douleurs diffuses. En l'absence de signe objectif, le diagnostic de SSP doit être envisagé (**grade AE**). Il est toutefois primordial pour l'alliance thérapeutique que ce diagnostic ne soit pas présenté comme un diagnostic d'élimination, mais bien comme un diagnostic positif, basé sur la mise en évidence de symptômes cognitifs et comportementaux (**grade AE**). En d'autres termes, il est souvent inacceptable pour un patient de s'entendre dire « les examens sont normaux, donc cela doit être... » et il est préférable d'expliquer que le tableau clinique est très évocateur d'une SSP.

2.7.3. Approche thérapeutique

La prise en charge du patient souffrant de maladies rhumatologiques, neurologiques, cardiaques, dermatologiques, inflammatoires et psychiatriques caractérisées relève des spécialistes concernés ou des médecins de la douleur, en concertation avec le médecin traitant (**grade AE**).

De façon générale, la prise en charge d'une SSP repose sur différents éléments (**grade AE**) :

- indiquer au patient que les symptômes rapportés sont spécifiques et qu'ils peuvent relever de plusieurs causes ;
- éviter les simplifications abusives et stigmatisantes, susceptibles d'être comprises comme « c'est dans la tête », au profit d'explications plus détaillées et surtout personnalisées, faisant intervenir des causalités circulaires [68] ;
- bien distinguer chez un patient donné les facteurs prédisposants, précipitants et d'entretien, qui font notamment intervenir des conduites d'évitement et des renforçateurs sociaux ;
- exposer pourquoi, du point de vue médical, l'hypothèse de la borréliose de Lyme ne peut être retenue autrement que comme un facteur précipitant éventuel en cas d'antécédent de borréliose de Lyme, pour expliquer les symptômes présents ;
- expliquer l'absence d'intérêt des antibiothérapies prolongées (disparition du facteur déclenchant, aucune preuve d'efficacité dans des études contrôlées de qualité). Pour rester cohérent et crédible, il est recommandé de ne pas proposer de traitement antibiotique pour donner le sentiment d'avoir entendu la demande du patient, et encore moins pour lui montrer que cela ne marchera pas. Si de tels traitements peuvent s'accompagner d'une amélioration, celle-ci est très incomplète et pas différente de celle observée sous placebo [54]. Par ailleurs, ces traitements ne sont pas sans risque et sélectionnent des résistances bactériennes ;
- proposer des explications alternatives personnalisées pour les symptômes. De puissants facteurs de pérennisation à aborder avec le patient sont les relations souvent conflictuelles avec le système de soins, ainsi que les incertitudes angoissantes véhiculées par internet ;
- proposer un diagnostic positif. En l'absence de terminologie consensuelle, le choix du terme sera guidé par sa compatibilité avec les représentations du patient et par l'objectif de mettre un terme à l'errance diagnostique, en s'efforçant d'aboutir à une décision partagée. La terminologie de SSP est proposée au niveau européen [69]. Le terme générique de troubles fonctionnels est également bien accepté [70]. Outre la formulation positive du diagnostic, on augmentera son acceptabilité en indiquant qu'il s'agit de troubles fréquents. On veillera à reconnaître le caractère pénible des symptômes et l'invalidité qu'ils sont susceptibles de

générer lorsque le diagnostic n'est pas posé. On insistera aussi sur la possibilité de thérapeutiques diverses, objets de nombreuses recherches. On restera toutefois modeste dans les ambitions thérapeutiques en visant l'atténuation des symptômes et de leur retentissement sur la vie quotidienne. Une résolution complète peut être espérée, en particulier lorsque le trouble est récent ;

- rédiger un courrier détaillé [71], qui sera adressé au patient et à ses médecins, reprenant les différents points discutés, les arguments pour les causes alternatives aux symptômes, le diagnostic retenu et l'intérêt de limiter les explorations complémentaires ;
- proposer une consultation de suivi pour établir autant que faire se peut une alliance thérapeutique et montrer que l'on est prêt à assumer les choix faits et les décisions prises, et même le risque de s'être trompé ;
- évoquer, si le patient est réceptif à l'idée de facteurs d'entretien cognitifs et comportementaux, l'intérêt potentiel d'une thérapie cognitive et comportementale [72], en sachant qu'elle n'est malheureusement pas prise en charge par l'assurance maladie quand elle est assurée par un psychologue clinicien ;

Déclaration de liens d'intérêts

C. Lemogne a participé à un conseil scientifique pour Lundbeck, a bénéficié de financements de Lundbeck et Otsuka Pharmaceutical pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Daiichi-Sankyo, Janssen-Cilag, Lundbeck et Servier pour une intervention ou un travail ciblé. V. Hentgen a participé à des conseils scientifiques pour Novartis pharma, SOBI et ABBVE, a bénéficié de financements de Novartis pharma pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis pharma pour une intervention. A. Saunier a bénéficié de financements de Novartis, Gilead, ViiV Healthcare, Genzyme, LFB Médicaments, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis pour des interventions. P. Cathebras a bénéficié de financements de Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis et LFB pour des congrès, et d'une rémunération personnelle de MSD, ADEPUL, et MG-Form pour des interventions. C. Eldin a bénéficié de financements de Sanofi-Genzyme, GSK, Novartis et LFB pour des congrès, et d'une rémunération personnelle de MSD, ADEPUL, et MG-Form pour des interventions. B. Jaulhac est intervenu comme expert ponctuel pour l'ANSM, la HAS, l'ECDC. Il a participé au développement d'un brevet de vaccin contre la maladie de Lyme canine (N° 1551182). B. Fantin a participé à un conseil scientifique pour Novartis, et bénéficié de financements recherche/congrès de Eumedica. B. Bodaghi a participé à un conseil scientifique pour AbbVie, Allergan, et a bénéficié de financements de Santen, AbbVie, Allergan, Bayer, et Thea, pour des congrès ou des activités de recherche. J.-P. Gangneux a participé à un conseil scientifique pour Pfizer, MSD, et a bénéficié de financements de Pfizer, MSD, pour des congrès ou des activités de recherche. H. Partouche a bénéficié de financements de Pfizer, pour un congrès et un projet de recherche. F. Sellal a bénéficié de financements de Biogen-Idec, Roche, TEVA, Sanofi, Elivie, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de Novartis-Pharma, Sanofi, Lundbeck, Eisai, et TEVA pour des interventions ponctuelles. C. Chirouze a bénéficié de financements de Astellas, Gilead, ViiV Healthcare, MSD et Janssen pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération personnelle de BMS pour une intervention. Thomas de Broucker a bénéficié de financements de Novartis Pharma pour des congrès et de rémunérations personnelles pour des activités de conseil et des interventions de Biogen France, Sanofi, Novartis Pharma et Roche. A. Raffetin a bénéficié de financements de MSD et Elivie pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération de MSD pour des interventions ponctuelles. E. Caumes a reçu une rémunération personnelle des laboratoires

Takeda Pharmaceuticals International AG et Zambon pour des interventions ponctuelles. C. Rabaud a participé à des conseils scientifiques pour MSD, GSK, Pfizer, AstraZeneca, Janssen, Astellas, Gilead, et Viiv Healthcare, et bénéficié de financements de Mylan, Astellas, Janssen, MSD, et Gilead, pour des congrès ou des activités de recherche. A. Sotto a participé à des conseils scientifiques pour Sanofi et BioFilm Control, et a bénéficié de financements de Astellas et MSD pour des congrès. Y. Hansmann a bénéficié de financements par les laboratoires Pfizer, Astellas, Janssen, Gilead et Eumedica pour des activités de recherche, de formation, ou de participation à des congrès. F. Roblot a participé à des conseils scientifiques pour Janssen, bénéficié de financements de Astellas, Eumedica, Novartis, Pfizer, Sanofi et MSD, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération de GSK, MSD et Astellas pour des interventions ponctuelles. P. Tattevin a participé à des conseils scientifiques pour Gilead, Astellas, Coreviome, MSD, Mylan, et Pfizer, bénéficié de financements de Astellas, Biomérieux, Gilead, Pfizer, et MSD, pour des congrès ou des activités de recherche, et d'une rémunération de Mylan, MSD, Pfizer, Biomérieux, Gilead, et Astellas pour des interventions ponctuelles. C. Sordet a bénéficié de financements de Abbvie, MSD, Pfizer, BMS, Roche-Chugai, Lilly, Mylan, Biogen pour la participation à des congrès, de la recherche, ou des expertises.

References

- [1] Eisen L, Dolan MC. Evidence for personal protective measures to reduce human contact with blacklegged ticks and for environmentally based control methods to suppress host-seeking blacklegged ticks and reduce infection with Lyme disease spirochetes in tick vectors and rodent reservoirs. *J Med Entomol* 2016.
- [2] Pages F, Dautel H, Duvallet G, Kahl O, de Gentile L, Boulanger N. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;14:85–93.
- [3] Montemmarano AD, Gupta RK, Burge JR, Klein K. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet* 1997;349:1670–1.
- [4] van der Rhee HJ, Farquhar JA, Vermeulen NP. Efficacy and transdermal absorption of permethrin in scabies patients. *Acta Derm Venereol* 1989;69:170–3.
- [5] Due C, Fox W, Medlock JM, Pietzsch M, Logan JG. Tick bite prevention and tick removal. *BMJ* 2013;347:f7123.
- [6] Boulanger N, Lipsker D. Protection against tick bites. *Parasit Vectors* 2015;142:245–51.
- [7] Schwameis M, Kundig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weissner R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:322–9.
- [8] Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461–73.
- [9] Vandenesch A, Turbelin C, Couturier E, Arena C, Jaulhac B, Ferquel E, et al. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19.
- [10] Obel N, Dessau RB, Kroghfelt KA, Bodilsen J, Andersen NS, Moller JK, et al. Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1988.
- [11] Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Femenia F, Huet D, et al. Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect* 2016;22, 735.e731–e739.
- [12] Zhioua E, Rodhain F, Binet P, Perez-Eid C. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers of Ile de France, France. *Eur J Epidemiol* 1997;13:959–62.
- [13] De Keukeleire M, Robert A, Luyasu V, Kabamba B, Vanwambeke SO. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors. *Parasit Vectors* 2018;11:277.
- [14] Kiewra D, Szymanowski M, Zalewska G, Dobracka B, Dobracki W, Klakocak J, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in forest workers from inspectorates with different forest types in Lower Silesia, SW Poland: preliminary study. *Int J Environ Health Res* 2018;28:202–10.
- [15] Kuiper H, van Dam AP, Moll van Charante AW, Nauta NP, Dankert J. One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:413–8.
- [16] Piacentino JD, Schwartz BS. Occupational risk of Lyme disease: an epidemiological review. *Occup Environ Med* 2002;59:75–84.
- [17] Velay A, Solis M, Kack-Kack W, Gantner P, Maquart M, Martinot M, et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): a marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9:120–5.
- [18] Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schettters TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:489–501.
- [19] Edouard S, Koebel C, Goehring F, Socolovschi C, Jaulhac B, Raoult D, et al. Emergence of human granulocytic anaplasmosis in France. *Ticks Tick Borne Dis* 2012;3:403–5.
- [20] Portillo A, Santibanez P, Palomar AM, Santibanez S, Oteo JA. 'Candidatus *Neorhlichia mikurensis*' in Europe. *New Microbes New Infect* 2018;22:30–6.
- [21] Stupica D, Maraspin V, Bogovic P, Ogrinc K, Blagus R, Cerar T, et al. Comparison of clinical course and treatment outcome for patients with early disseminated or early localized Lyme borreliosis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1050–6.
- [22] Strle F, Lusa L, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric Furlan S, Cimperman J, et al. Clinical characteristics associated with *Borrelia burgdorferi* sensu lato skin culture results in patients with erythema migrans. *PLoS One* 2013;8:e82132.
- [23] Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* 2019;49:121–32.
- [24] Maraspin V, Nahtigal Klevisar M, Ruzic-Sabljic E, Lusa L, Strle F. Borrelial lymphocytoma in adult patients. *Clin Infect Dis* 2016;63:914–21.
- [25] Arnez M, Ruzic-Sabljic E. Borrelial lymphocytoma in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1319–22.
- [26] Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998;78:207–13.
- [27] Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): a prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:685–92.
- [28] Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goerttler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:376–84.
- [29] Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:262–72.
- [30] Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmuthard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17, 8–16, e11–14.
- [31] Ogrinc K, Lusa L, Lotric-Furlan S, Bogovic P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and outcome of early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): clinical and laboratory findings. *Clin Infect Dis* 2016;63:346–53.
- [32] Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:3375–9.
- [33] Ackermann R, Horstrup P, Schmidt R. Tick-borne meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). *Yale J Biol Med* 1984;57:485–90.
- [34] Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985/1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115(Pt 2):399–423.
- [35] Grillon A, Scherlinger M, Boyer PH, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A, et al. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018.
- [36] Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, Tranchant C, Grunenberger F, et al. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:225–30.
- [37] Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725–31.
- [38] Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR. Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Lab Invest* 2004;84:1439–50.
- [39] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115–25.
- [40] van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:81–4.
- [41] Mahne J, Kranjc BS, Strle F, Ruzic-Sabljic E, Arnez M. Panuveitis caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:102–4.
- [42] Wallet F, Labalette P, Herwegh S, Loiez C, Margaron F, Courcol R. Molecular diagnosis of a bilateral panuveitis due to *Borrelia burgdorferi* sensu lato by cerebral spinal fluid analysis. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:214–5.
- [43] Dietrich T, Geissdorfer W, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach L, Schoerner C, Seitz B. *Borrelia*-associated crystalline keratopathy with intracorneal detection of *Borrelia garinii* by electron microscopy and polymerase chain reaction. *Cornea* 2008;27:498–500.
- [44] Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol* 1998;14:117–23.
- [45] Kuiper H, van Dam AP, Spanjaard L, de Jongh BM, Widojokusumo A, Ramseelaar TC, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:715–20.
- [46] Stupica D, Veluscek M, Blagus R, Bogovic P, Rojko T, Cerar T, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1352–8.
- [47] Eliassen KE, Reiso H, Berild D, Lindbaek M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1290–6.

- [48] Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis – a systematic review. *Eur J Neurol* 2015;22:1249–59.
- [49] Wormser GP, McKenna D, Scavarda C, Karmen C. Outcome of facial palsy from Lyme disease in prospectively followed patients who had received corticosteroids. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91:336–8.
- [50] Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:238–42.
- [51] Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham 3rd JH, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:878–88.
- [52] Stricker RB, Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1303–6.
- [53] MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:657–77.
- [54] Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209–20.
- [55] Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992–1003.
- [56] Klemperer MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85–92.
- [57] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923–30.
- [58] Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:571–81.
- [59] Berende A, Ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AWM, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology* 2019;92, e1447–e1455.
- [60] Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *Jama* 1993;269:1812–6.
- [61] 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.
- [62] Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, et al. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2015;21, 368.e311–320.
- [63] Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis* 2018.
- [64] Jaquet C, Goehring F, Baux E, Conrad JA, Ganne Devonec MO, Schmutz JL, et al. Multidisciplinary management of patients presenting with Lyme disease suspicion. *Med Mal Infect* 2019;49:112–20.
- [65] Bouiller K, Klopfenstein T, Chirouze C. Consultation for presumed Lyme borreliosis: the need for a multidisciplinary management. *Clin Infect Dis* 2018.
- [66] Sigal LH. The Lyme disease controversy. Social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement. *Arch Intern Med* 1996;156:1493–500.
- [67] Cathébras P, Goutte J. Intrications somato-psychiques : repères pour l'interniste. In: Seve PLJ, Broussolle C, Rousset H, editors. *Diagnostics difficiles en médecine interne*. Paris: Maloine; 2018. p. 449–76.
- [68] Henningsen P, Zipfel S, Sattel H, Creed F. Management of functional somatic syndromes and bodily distress. *Psychother Psychosom* 2018;87:12–31.
- [69] Weigel A, Husing P, Kohlmann S, Lehmann M, Shedden-Mora M, Toussaint A, et al. A European research network to improve diagnosis, treatment and care for patients with persistent somatic symptoms: work report of the EURONET-SOMA conference series. *J Psychosom Res* 2017;97:136–8.
- [70] Stone J, Wojcik W, Durrance D, Carson A, Lewis S, MacKenzie L, et al. What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The “number needed to offend”. *BMJ* 2002;325:1449–50.
- [71] Hoedeman R, Blankenstein AH, van der Feltz-Cornelis CM, Krol B, Stewart R, Groothoff JW. Consultation letters for medically unexplained physical symptoms in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. Cd006524.
- [72] van Dessel N, den Boeft M, van der Wouden JC, Kleinstaub M, Leone SS, Terluin B, et al. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. Cd011142.