Borréliose de Lyme (infection à *Borrelia*)

Transmission et épidémiologie
Prévention et prophylaxie
Manifestations cliniques
- Réactions sur morsure de tique
- Manifestations précoces localisées
- Manifestations précoces disséminées
- Manifestations plus tardives
- Situations particulières
- Découverte fortuite d'une sérologie positive
- Infection persistante ou réinfection

Diagnose en fonction des manifestations cliniques
Traitement
Test diagnostiques
- La sérologie
- L'analyse du LCR et de la production intrathécale d'anticorps
- La culture et l'examen direct
- PCR
- Les analyses immunologiques

Date de publication: janvier 2015

Groupe de travail: Leïla Belkhir, Michiel Costers, Bénédicte Delaere, Geert De Loof, Paul De Munter, Fréderic Frippiat, Jean-Baptiste Giot, Stefaan Heytens, Frederique Jacobs, Benoît Kabamba Mukadi, Patrick Lacor, Tinne Lernout, Koen Magerman, Willy Peetermans, Sophie Quoilin, Camelia Rossi, Veroniek Saegeman, Evelyne Van Gastel, Fons Van Gompel, Dirk Vogelaers.

Validé par la Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC), la Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique (SBIMC), Domus Medica, la Société Royale Belge de Rhumatologie (SRBR) et la Vlaamse Vereniging voor Neurologie (VVN).

BAPCOC

Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee

Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique

Belgische vereniging voor infectiologie en klinische microbiologie

KBVR · SRBR

domus medica

vereniging van huisartsen

Transmission et épidémiologie

La bactérie responsable de la maladie de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, est transmise à l'homme par piqure d'une tique infectée du complexe *Ixodes ricinus*. L'homme peut être piqué par une tique à tout stade de son développement (larve, nymphe, adulte). Néanmoins, la plupart des transmissions de bactéries semblent être liées à des piqures de nymphes, qui sont plus nombreuses et passent plus facilement inaperçues (taille < 2mm). **Différents facteurs influencent le risque de transmission, tels que la durée du repas sur l'hôte** (fixation sur la peau pendant au moins 12 à 24 heures)**, la densité des tiques dans l'environnement, la prévalence de l'infection à Borrelia dans les tiques** (13.7% en moyenne en Europe, mais avec une grande variation et plus que 20 à 30% dans certains régions)**, les conditions climatiques, le type de végétation ainsi que le comportement de l'hôte**[1]. En égard aux activités extérieures pratiquées entre le printemps et l'automne, et la période d'activité naturelle des nymphes (maximale de mai à octobre), le risque de contracter la maladie est plus élevé pendant cette période.

La surveillance de la maladie de Lyme en Belgique se base principalement sur le nombre de tests sérologiques positifs rapporté par le Centre national de Référence de la borréliose et par un réseau de laboratoires vigies, composé d'une quarantaine de laboratoires répartis sur le territoire national qui couvrent 67% des tests sérologiques réalisés en Belgique. **L'épidémiologie de la maladie de Lyme présente une saisonnalité marquée, avec une augmentation du nombre de sérologies positives rapportées chaque année entre juin et octobre** (Figure 1). Depuis le début de la surveillance, **des variations annuelles du nombre de sérologies positives sont observées**. Ces variations peuvent êtres dues à différents facteurs, notamment des changements dans la capacité diagnostique de la maladie, des modalités de surveillance et de la sensibilisation du corps médical (avec une demande plus fréquente de sérologies). Ainsi, une augmentation du nombre de tests sérologiques positifs a été observée à la fin des années '90, quand les tests ont été introduits dans la nomenclature INAMI. Des facteurs climatiques influençant l'abondance des tiques et la présence d'hôtes peuvent également expliquer une partie des variations. En 2013 et 2014, une nouvelle augmentation du nombre de tests sérologiques positifs est observée, potentiellement liée à une attention plus importante pour la maladie dans les medias (avec plus de demandes d'analyses) et des facteurs climatiques. **De façon globale, il n'y a pas d'importante tendance à l'augmentation observée, et le taux de positivité des sérologies** (nombre de résultats positifs/nombre de tests réalisés) **reste stable** (2 à 3% de positivité, années 2007-2013).

La borréliose peut s'observer partout en Belgique, mais l'incidence varie selon les régions et par années. Rare au littoral, elle est plus fréquente dans la région de Louvain, en Campine et dans les Ardennes (Figure 2). A noter que la répartition géographique présentée ici est basée sur le lieu de résidence du patient, la carte n'illustre donc pas nécessairement le lieu d'exposition. Toutefois, elle est consistante avec les zones décrites comme les plus infestées par les tiques en Belgique[2].

Il y a une légère prédominance des infections chez les hommes, possiblement liée aux activités professionnelles et de loisir en plein air, plus fréquemment pratiquées par ceux-ci. **Des tests sérologiques sont réalisés dans tous les groupes d'âge** (Figure 3).

Figure 1: Nombre hebdomadaire de tests sérologiques positifs pour Borrelia effectués par les laboratoires vigies, Belgique, 1993-2014

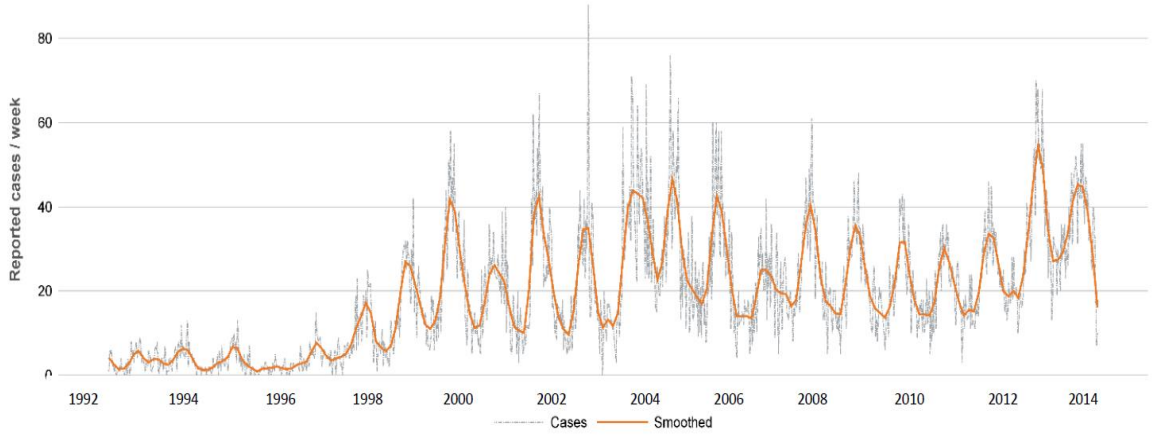


Figure 2: Répartition géographique du nombre de tests sérologiques positifs (/100 000 habitants) effectués par les laboratoires vigies, par zone administrative, Belgique, 1993-2013

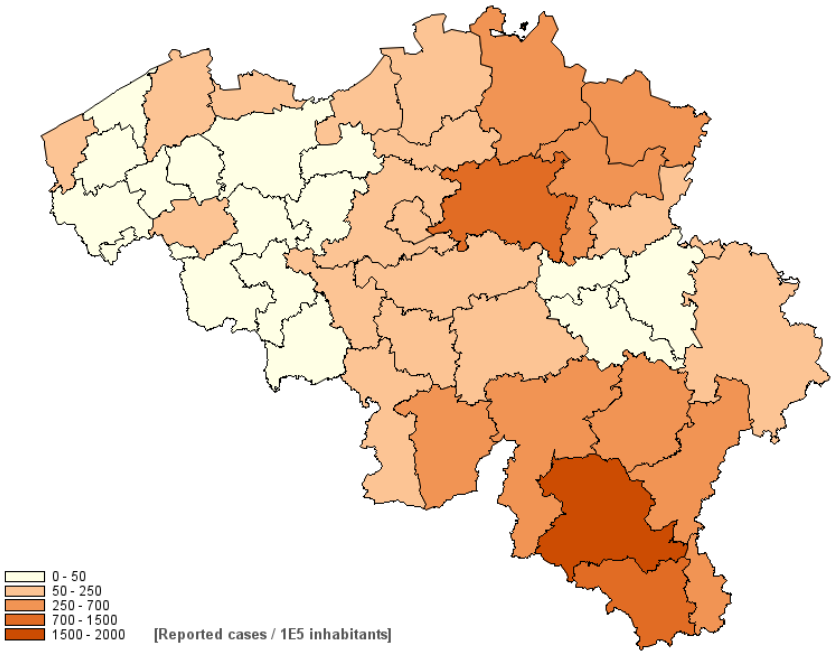
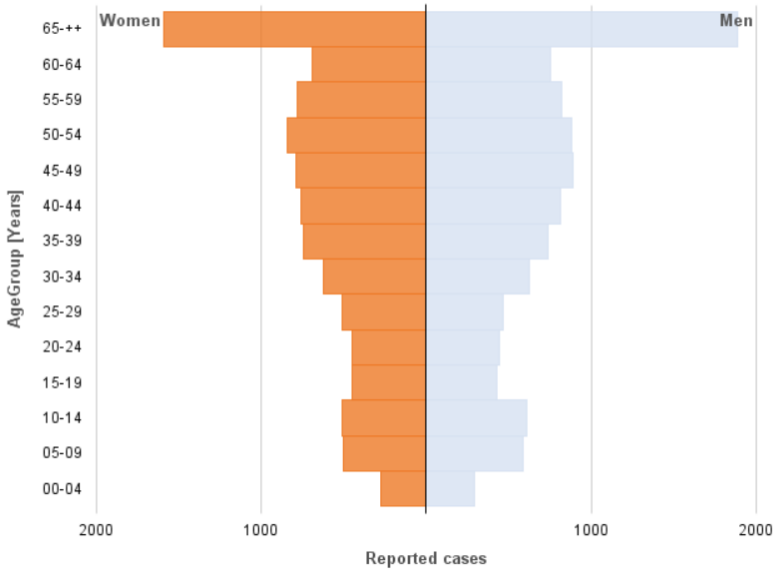


Figure 3: Nombre de tests sérologiques positifs effectués par les laboratoires vigies, par groupe d'âge et par sexe, Belgique, 1993-2013



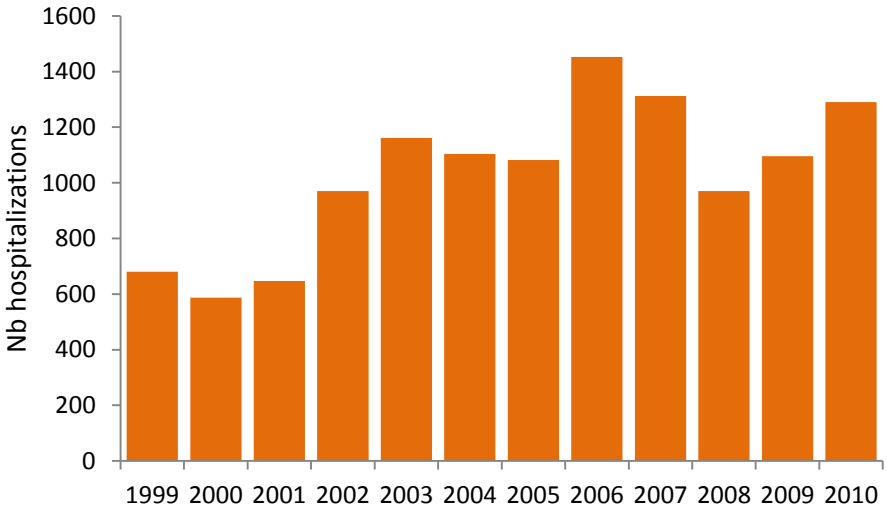
Afin de disposer d'une image plus complète de l'épidémiologie de la maladie de Lyme en Belgique, la surveillance sérologique est complétée par une surveillance clinique, basée sur une estimation du nombre de patients qui consultent un médecin pour la présence d'un érythème migrant (études ponctuelles), ainsi qu'un suivi du nombre d'hospitalisations pour une maladie de Lyme en Belgique.

En 2003-2004 et 2008-2009, une étude prospective a été réalisée par un réseau de médecins vigies. **L' incidence de consultations pour morsure de tiques était de 18,6 par 10.000 personnes pour les 2 périodes**. **L'incidence des consultations pour érythème migrant était de 8,3 par 10.000 en 2003-2004 et de 9,0 par 10.000 en 2008-2009**[3]. Sur base de ces chiffres, on peut estimer qu'il y a eu entre 7.360 et 9.270 cas d'érythème migrant en Belgique en 2003 et entre 8.080 et 10.003 cas en 2009. La différence entre les deux périodes n'est pas statistiquement significative.

De 1999 à 2010 (dernières données disponibles)**, en moyenne un millier de personnes par an ont été hospitalisées pour maladie de Lyme** (écarts 587 à 1453) (Figure 4). Une augmentation du nombre d'hospitalisations est rapportée début des années 2000, correspondant à l'observation issue du réseau des laboratoires vigies et indiquant probablement une meilleure identification de la maladie par le développement et la disponibilité des tests diagnostiques. Depuis 2002, des variations annuelles sont observées, mais la tendance n'est pas à la hausse.

Les résultats issus de trois sources indépendantes d'informations en Belgique indiquent donc une stabilité du nombre de cas au cours des 10 dernières années.

Figure 4: Nombre d'hospitalisations pour maladie de Lyme (ICD9), registre hospitalier minimum, Belgique, 1999-2010.



Prévention et prophylaxie

Lors d'activités extérieures, plus particulièrement pendant les saisons à risque,

- port de vêtements couvrants (pantalon, chaussettes, longues manches, ...) ;
- utilisation d'un répulsif de type DEET 20-50% sur la peau exposée, non protégée par un vêtement en évitant le visage et les mains (à renouveler toutes les 2-3h) ;
- inspection corporelle dans le décours de l'activité, afin d'exclure la présence de tiques ;
- retrait de la tique dès que possible (selon procédure ad hoc, ne pas utiliser d'éther ou de pince à épiler) ; et
- utilisation éventuelle de perméthrine pour les vêtements de travail pour les professions a risque.

L'attitude actuellement défendue est de ne pas donner de prophylaxie antibiotique post-morsure (documentée) en Belgique. Si l'administration de 200 mg de doxycycline diminue le risque d'atteinte clinique (3,2 à 0,4%), ce bénéfice n'a été démontré que si le taux d'infestation des tiques (*I. scapularis*) par *Borrelia* spp. dépasse 20%, si la tique est enlevée après 36h sur la peau, si la tique est au stade de nymphe et si l'antibiotique est donné endéans les 72h de la morsure (chez l'adulte)[4].
En Belgique, en moyenne 12% (écarts 2.8% à 21.6%) des tiques sont infestées par *Borrelia* spp[5].
Une méta-analyse de quatre études américaines a démontré que pour éviter un épisode d'EM, il faudrait traiter préventivement 50 personnes[6].
Il est par contre recommandé, en cas de morsure documentée ou suspectée, d'assurer un suivi clinique de la zone autour de la morsure dans les 30 jours qui suivent, afin de s'assurer de l'absence de développement de manifestations cliniques de borréliose de Lyme. **Il n'y a pas de place pour un suivi sérologique dans le décours d'une morsure de tiques, en l'absence de symptômes cliniques**.

Manifestations cliniques

Les présentations cliniques des formes européennes peuvent diverger des formes américaines, car aux Etats-Unis, seul *Borrelia burgdorferi* sensu stricto est décrit comme pathogène, contrairement à l'Europe. Nous ne détaillerons dans ce document que les formes cliniques rencontrées en Europe.

Le diagnostic clinique, s'il est évoqué, **doit tenir compte de la présence du *risque* de morsure de tiques** (activités extérieures, régions visitées, ...) **mais pas obligatoirement d'une morsure *documentée*** car plus de la moitié des patients qui présenteront des symptômes cliniques n'ont pas de souvenir de morsure[7].

Il est important de souligner qu'une proportion importante de patients exposés à *Borrelia* ne développeront jamais de symptômes cliniques. Des anticorps spécifiques seront cependant produits, expliquant le nombre important de patients séropositifs asymptomatiques.

La distribution des manifestations cliniques varie selon certaines régions en Europe, mais en Europe centrale, l'atteinte cutanée (érythème migrant) prédomine (77-85% des manifestations cliniques), notamment parce que l'espèce la plus souvent incriminée, *B. afzelii*, a un tropisme plus particulier (mais pas exclusif) pour la peau[8-12].

Réactions sur morsure de tique

C'est une réaction érythémateuse apparaissant endéans les 2 jours de la morsure de la tique, de moins de 5 cm de diamètre, souvent prurigineuse et mal délimitée. Il n'y a pas de signes d'accompagnement. Cette réaction n'est pas une manifestation de la borréliose, mais est une réaction inflammatoire ou d'hypersensibilité à la morsure.

Cette lésion disparaît spontanément en deux ou trois jours. En cas de doute il est donc conseillé d'observer l'évolution de la lésion. Une extension de la lésion après 4 à 5 jours est suspecte de borréliose, bien qu'il faut garder à l'esprit l'hypothèse d'une surinfection bactérienne (p.ex. érysipèle) éventuellement favorisée par la morsure ou les manipulations d'extraction de la tique.

Manifestations précoces localisées

Erythème migrant (EM)

L'érythème migrant est l'atteinte clinique la plus fréquente dans nos régions. **Lorsqu'il est présent, il apparaît entre 3 jours et 30 jours après la morsure de la tique (généralement 7-14 jours)**. **C'est une lésion cutanée érythémateuse ou en cible *qui s'étend progressivement* à partir du site de la morsure, mesurant le plus souvent plus de 5 cm de diamètre mais pouvant atteindre plus de 30 cm**. **Le centre de la lésion peut s'éclaircir** mais ce n'est pas une règle absolue, en particulier en Europe où la présentation pourrait varier selon l'espèce[13]. Dans de rares cas, des lésions vésiculeuses, pustuleuses, nécrotiques ou purpuriques peuvent être présentes. **Les lésions sont fréquemment asymptomatiques, mais peuvent parfois s'accompagner de douleurs locales, sensations de brûlure ou de prurit modérés**. **Des symptômes systémiques** (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies) **peuvent accompagner l'érythème migrant dans 10 à 30% des cas**.

L'EM est souvent localisé dans les plis (creux axillaires, poplités, aine, périnée, dos, fesses) **ainsi qu'au niveau de la tête**, en particulier chez les enfants (nuque, cuir chevelu, région

rétro-auriculaire). On décrit très rarement des lésions qui restent de petites tailles, souvent alors localisées au niveau des extrémités[14].
Même sans traitement les lésions disparaissent, le plus souvent dans le mois.
La plupart des cas d'EM sont décrits entre le milieu du printemps et le début de l'automne.

Le lymphocytome

C'est une lésion bénigne et rare (1-3% des manifestations cliniques) **qui apparaît en général 1 à 6 mois suivant la morsure**. **Elle est nodulaire, de couleur rouge-violacée et mesure de 1 à 5 cm de diamètre, sans autre symptôme local**.
Elle touche plus particulièrement les enfants, notamment au niveau du lobe de l'oreille, mais peut aussi se voir au niveau des mamelons ou du scrotum, en particulier chez l'adulte[15-17].
Si le diagnostic est équivoque, une biopsie peut-être indiquée, en particulier dans les localisations autres que l'oreille (seins notamment) pour exclure un lymphome ou une néoplasie.
La lésion peut régresser spontanément en plusieurs mois. L'antibiothérapie accélère la résolution qui survient alors, en moyenne, en un mois[16].

Manifestations précoces disséminées

Ces manifestations apparaissent dans les semaines voire les mois qui suivent la morsure. Elles peuvent se développer même en l'absence d'un EM préalable. Ces manifestations sont la conséquence d'une dissémination hématogène du spirochète et peuvent atteindre les organes suivants : la peau, le système nerveux, les articulations, le cœur et exceptionnellement d'autres localisations (atteinte oculaire, hépatique, …).

Erythèmes migrants multiples

Il s'agit de lésions cutanées dites « secondaires », habituellement plus petites que la lésion primaire, apparaissant dans les jours ou semaines suivants la morsure. **Les lésions apparaissent, croissent et disparaissent spontanément rapidement**. **Elles sont plus fréquemment associées à des symptômes systémiques** (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies)[18-20].
Selon les séries, 4 à 20% des érythèmes migrants sont multiples.

Atteintes neurologiques précoces ou neuroborreliose aiguë

En Europe centrale, cela représente 3 à 15% des manifestations cliniques de la borréliose de Lyme chez les patients non traités[8,9,20]. **Elles surviennent dans les semaines (ou premiers mois) qui suivent la morsure et peuvent être concomitantes à un EM.** Ce sont des atteintes aiguës, à savoir présentes depuis moins de 6 mois. Différentes atteintes sont possibles. **La triade classique (triade de Bannwarth) comprend : la radiculonévrite, l'atteinte des nerfs crâniens** (essentiellement le nerf facial) **et la méningite**, l'ensemble du tableau n'étant néanmoins pas forcément complet chez un patient donné. Il peut y avoir de la fièvre.
Chez l'enfant, au moins 50% des atteintes neurologiques se manifestent sous la forme d'une paralysie aigue du nerf facial, parfois bilatérale. On observe **plus rarement une atteinte des autres nerfs crâniens avec une méningite lymphocytaire** (un quart des cas) **avec souvent syndrome méningé à bas bruit** (céphalées)[21,22].

Chez l'adulte, l'atteinte neurologique la plus fréquente est la méningoradiculite caractérisée par une douleur de type radiculaire (plus de 75% des patients) **et/ou une parésie** (environ 60%). La radiculite se caractérise par des douleurs, souvent de topographie neurologique et est typiquement exacerbée la nuit, pouvant évoluer sur plusieurs semaines. Elle répond mal aux AINS. La parésie peut atteindre les nerfs crâniens, surtout le VII avec une paralysie faciale, la paroi abdominale ou les membres inférieurs. Les atteintes des autres nerfs crâniens sont plus rares: le III ou VI (diplopie), le V (douleurs faciales), le VIII (troubles auditifs et syndrome vestibulaire), IX ou X (troubles de déglutition). Si des atteintes de type uvéite sont possibles, l'atteinte du nerf optique est débattue et, si elle existe, semble rarissime[23]. **Les céphalées sont fréquentes dans la neuroborreliose** (>40%) mais les céphalées intenses sans douleur radiculaire ou parésie sont rares chez l'adulte[21].
D'autres atteintes périphériques sont possibles mais rares (plexites, mononeuropathies multiples). L'encéphalite, la méningite isolée (lymphocytaire), la myélite ou une atteinte vasculaire cérébrale sont des manifestations neurologiques rares[24,25].
Il n'y a pas d'évidence d'association entre pathologies psychiatriques et/ou troubles comportementaux et borréliose de Lyme.
L'antibiothérapie influence peu l'évolution en cas de paralysie faciale isolée, mais la plupart des études montrent une amélioration significative avec traitement dans les autres atteintes (en quelques semaines à quelques mois). La récupération complète est le plus souvent obtenue ; cependant, pour 5-10% des patients correctement traités des séquelles sont signalées[21].

L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare (1-5% des manifestations cliniques) **et se manifeste essentiellement par un trouble de conduction atrio-ventriculaire**, le plus souvent sous la forme d'un BAV 1er degré[26-28]. **Elle survient généralement dans les jours ou les semaines** (4 à 6) **qui suivent l'apparition** (éventuelle) **d'un érythème migrant**.
Des BAV de degrés plus sévères peuvent plus rarement être décrits (hommes < 45 ans le plus souvent) de même que des myocardites ou péricardites symptomatiques. La résolution spontanée est fréquente, mais une antibiothérapie sera quand même administrée. Un pacing temporaire peut être requis. La résolution se fait en général endéans les 7 jours du début du traitement.

Manifestions plus tardives

L'atteinte articulaire

L'arthrite est une manifestation qui apparaît dans les mois voire les années après la morsure de tique. **C'est une manifestation inflammatoire avec une synovite, comprenant douleur souvent modérée et gonflement articulaire**. **Elle peut se présenter en épisodes récurrents ou de façon persistante**. **Elle est mono ou pauci-articulaire (asymétrique), touchant essentiellement les grosses articulations, mais le plus souvent le genou**. Non traitée, elle peut persister des mois ou des années.
L'analyse du liquide articulaire révèle en moyenne 25 000 GB/mm^3 (500-100 000/mm^3) à prédominance neutrophilique.
Cette atteinte *inflammatoire* est à distinguer des arthralgies, myalgies ou syndrome de fibromyalgie, qui ne sont pas des critères d'atteinte musculo-squelettique de la borréliose de Lyme.

La réponse au traitement est généralement complète, mais peut prendre plusieurs mois. Un petit nombre de patients (<10%) vont présenter une synovite persistante qui ne sera plus améliorée par une deuxième ligne antibiotique. Nommée « arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques », elle est surtout décrite dans les formes américaines: il s'agit d'un phénomène inflammatoire et non plus infectieux, qui peut être amélioré par les AINS ou les corticoïdes in loco (diagnostic rhumatologique).

L'Acrodermatite chronique atrophiante (ACA ou maladie de Pick-Herxeimer)

Cette atteinte, peu fréquente (< 5%), touche surtout les femmes et n'est quasiment rapportée qu'en Europe[9]. **Elle se caractérise par des lésions cutanées touchant initialement les zones d'extension des extrémités qui peuvent apparaître jusque 10 ans après la morsure**. **Les lésions sont, au départ, rouge-bleuâtres et œdématiées mais deviennent ensuite atrophique** (« peau en papier à cigarette »). **Les lésions, le plus souvent unilatérales mais parfois bilatérales, tendent à s'étendre**.
Une neuropathie périphérique associée (avec PL normale) **est fréquente** (30-60%) **de même que des atteintes musculo-squelettiques sont possibles** (arthrite, subluxations des articulations des mains et des pieds, tendinites achilléennes, épaississements du périoste,…). La sérologie (IgG) est toujours positive et le diagnostic peut être confirmé par biopsie cutanée[29].

La neuroborreliose tardive

C'est une atteinte rare (< 5% des atteintes neurologiques), **se caractérisant par une encéphalomyélite ou radiculomyélite *évoluant depuis plus de 6 mois*** (myélopathie lentement progressive, ataxie, tétra-parésie spastique, perte de l'audition, ...). Ces atteintes tardives sont le continuum d'une infection précoce non traitée. La sérologie, la ponction lombaire et l'imagerie sont *toujours* pathologiques. On ne peut pas considérer la fatigue et des plaintes de douleur isolées comme une manifestation de neuroborreliose tardive.

Maladie de Lyme chronique et syndrome post Lyme

Le terme « maladie de Lyme chronique » est mal défini et ne devrait plus être utilisé puisqu'il n'y a pas d'évidence d'infection résistante à un traitement antibiotique bien conduit[30].
Certains patients gardent néanmoins des symptômes après traitement. Il peut s'agir de séquelles de l'infection mais dans bon nombre de cas il s'agit néanmoins de plaintes aspécifiques telles que de la fatigue, des douleurs musculo-squelettiques, des troubles de concentrations, des céphalées et des troubles mnésiques. **Le terme « syndrome post-Lyme » a été proposé pour les patients présentant ce type de plaintes évoluant depuis plus de six mois dans le décours d'un diagnostic initial bien posé et un traitement adéquat**. **Ce terme doit néanmoins être utilisé avec prudence.** Outre que son existence même est débattue, tenant compte de l'implication possible de diagnostics erronés de borréliose de Lyme et de l'absence de preuve que ces plaintes sont plus fréquentes que dans la population générale, il n'y a, actuellement, pas de mécanisme physiopathologique clairement établi sous-tendant cette entité. Diverses pistes ont été évoquées (auto-immunité, perturbations cytokiniques, déficit de résilience, …) sans conclusions claires actuellement[31,32].
Il n'y a en tout cas aucune évidence démontrant le bénéfice d'antibiothérapies prolongées ou répétées, qui exposent le patient à un risque de toxicité, d'effets secondaires et de sélection de bactéries résistantes[33].

Situations particulières

Immunodéficience : Il n'y a pas d'évidence qu'une immunodéficience constitue un facteur de risque d'acquisition ou de gravité de la borréliose de Lyme.

Grossesse : Contrairement à ce que laissaient craindre les premières publications, il n'y a pas d'association évidente entre la borréliose de Lyme et prématurité, décès in utero ou malformations congénitales[34-36]. **Les femmes enceintes qui présentent une atteinte clinique (et non pas une sérologie isolément positive) doivent être traitées avec des antibiotiques** comme les autres patients, en évitant les tétracyclines, contre-indiquées en cas de grossesse et d'allaitement.

Découverte fortuite d'une sérologie positive

La séroprévalence pour *Borrelia* peut être significative dans certaines régions et dans certaines catégories de personnes et peut atteindre 50% chez des personnes à risque (forestiers, travail/hobbies en extérieur, ...). **Une sérologie positive en l'absence de symptômes caractéristiques décrits ci-dessus n'est pas indicative d'une infection active**. **Un traitement antibiotique ne sera donc jamais proposé sur base d'une seule sérologie positive**.
Il faut donc éviter de réaliser une sérologie *Borrelia* en l'absence de signes cliniques spécifiques (comme par exemple en cas de fatigue persistante, polyalgies diffuses aspécifiques de longue durée, ...).
En cas de sérologie positive avec symptômes peu spécifiques, un suivi clinique sera assuré dans les semaines qui suivent pour exclure l'apparition de signes caractéristiques. En cas de doute sur la possibilité d'une atteinte neurologique, une ponction lombaire devrait être réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic. La survenue d'une symptomatologie articulaire objectivable indiquera la réalisation d'explorations complémentaires spécifiques (ponction articulaire). En cas de doute, le patient peut être référé vers une consultation de maladies infectieuses.
La sérologie reste positive de façon prolongée, y compris après un traitement antibiotique**, il ne faut donc pas la contrôler**.

Infection persistante ou réinfection

Les IgG n'ont pas un pouvoir neutralisant pour éviter des réinfections[37].
Il est difficile de montrer la différence entre persistance ou échec du traitement antibiotique et réinfection. On doit être sûr que le patient a été compliant au traitement. on peut extraire l'ADN du spirochète avant et après le traitement antibiotique et ensuite montrer par séquençage que les souches sont liées. Dans le cas où un patient a une sérologie positive de Borrelia (IgG), on peut objectiver une réinfection par une augmentation des IgG associée à des manifestations de borréliose de Lyme[38-41].

Diagnose en fonction des manifestations cliniques

Erythème migrant

Le diagnostic est clinique et épidémiologique, il n'est pas basé sur la sérologie. **La sérologie n'est donc pas indiquée**. Celle-ci peut être négative si la lésion est précoce : à ce stade la sensibilité de la sérologie *Borrelia* IgM et IgG est d'environ 50%. Un contrôle de sérologie après au moins 4 semaines augmente la sensibilité jusqu' à 70%. Le traitement d'un EM avec des antibiotiques au moment où il n'y a pas encore de réponse immunitaire, abolit dans un nombre des cas non négligeables le développement des anticorps[42-44]. De plus, les patients ayant des anticorps IgM/IgG au début du traitement antibiotique peuvent garder ces anticorps pendant des mois ou des années.

En cas de doute (présentation aspécifique, non réponse au traitement)**, une biopsie cutanée peut être proposée**, l'aspect anatomopathologique étant assez suggestif et permettant aussi d'exclure d'autres diagnostics.

Différents diagnostics différentiels doivent être évoqués: réaction sur piqure d'insecte, eczéma de contact, granulome annulaire, urticaire, folliculite, tinea corporis, éruption médicamenteuse, ...

Le lymphocytome

La sérologie (IgM et IgG) est souvent positive car c'est une lésion plus tardive que l'EM et qui peut persister longtemps. La sensibilité est d' environ 70%[45]. Pour les cas séronégatifs au moment du diagnostic, la séroconversion apparait dans le décours en peu de temps. La présentation clinique étant assez caractéristique, **la biopsie cutanée n'est envisagée que quand le diagnostic est incertain**; l'aspect histologique est typique. Le diagnostic direct par la PCR a une sensibilité de l'ordre de 67%[46].

L'atteinte neurologique précoce

La sérologie sanguine (IgM et IgG) est habituellement positive sauf chez les patients présentant une atteinte neurologique très précoce dans le décours de la morsure. En début des symptômes, la sensibilité est faible de l'ordre de 21% (<3 semaines d'évolution) et augmente avec le temps pour atteindre 90% après 6 semaines[47]. Un contrôle au moins 4 semaines après la première sérologie augmente la sensibilité en cas de neuroborreliose aiguë jusqu'à plus de 98%. Il est donc recommandé de répéter la sérologie après quelques semaines en cas de suspicion de neuroborreliose aiguë avec une durée de la maladie de 6 à 8 semaines maximum et en absence des anticorps spécifiques anti-*Borrelia*.

La ponction lombaire est indiquée devant une suspicion d'atteinte neurologique précoce à *Borrelia* (sauf si le tableau est très suggestif comme une paralysie faciale concomitante ou dans le décours d'un érythème migrant) car elle permet le plus souvent de confirmer le diagnostic. **La pléiocytose (lymphocytose) est caractéristique avec une protéinorachie discrète**. **On recherchera la présence d'une sécrétion intra-thécale d'anticorps spécifiques**. La sérologie sur le LCR peut être positive avant la sérologie sanguine, principalement dans les atteintes précoces chez l'enfant[48,49]. La PCR est peu utile car peu sensible sur le LCR (10-50%).

Le patient sera traité empiriquement en cas de tableau clinique suggestif, de sérologie sanguine positive et de la présence d'une méningite lymphocytaire, dans l'attente de la sérologie du LCR[50]. Le diagnostic sera réévalué si la sérologie du LCR est négative.

En cas de paralysie faciale, avec sérologie positive, chez l'enfant (surtout si bilatérale), le diagnostic d'infection à *Borrelia* est le plus probable et un traitement peut être administré sans réalisation de la ponction lombaire. Les étiologies de la paralysie faciale sont plus diverses

chez l'adulte avec en parallèle une séroprévalence significative dans certaines régions, raison pour laquelle la PL est indiquée.

L'atteinte cardiaque

La sérologie est habituellement positive (> 80% des cas) avec des taux élevés des IgG. En cas de troubles de conduction, il faut d'abord rechercher d'autres étiologies. Le diagnostic peut cependant être évoqué chez un patient jeune masculin avec une sérologie positive, ayant des facteurs d'exposition ou d'autres signes cliniques et pour lequel d'autres étiologies ont été exclues. Une sérologie isolément positive ne suffit pas au diagnostic.

L'atteinte articulaire

Etant une manifestation plus tardive, **la sérologie est toujours positive avec des taux élevés des IgG**[51,52]**. La ponction articulaire est inflammatoire. La détection directe par PCR peut être indiquée** sur le liquide de ponction si la présentation clinique et les caractéristiques épidémiologiques du patient ne sont pas classiques (plus sensible sur une biopsie synoviale, 60-80% de sensibilité).

L'atteinte neurologique tardive

La sérologie sanguine est toujours positive et le LCR est toujours pathologique, de même que l'imagerie radiologique (en dehors de la polyneuropathie associée à l'ACA).

ACA

La sérologie est toujours positive, souvent avec des taux élevés des IgG[53]. L'examen anatomopathologique montre des lésions histologiques caractéristiques et permet d'éliminer un autre diagnostic[7].

Traitement

Toutes les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme doivent faire l'objet d'une antibiothérapie ciblée. **Par contre, une sérologie positive sans symptomatologie caractéristique** est une séquelle sérologique ou un faux positif qui **ne doit pas être traitée**, évitant ainsi une exposition inappropriée aux antibiotiques. En cas de présentation aspécifique, le patient sera réévalué dans les semaines suivantes afin d'exclure l'apparition de symptômes évocateurs ou être adressé en consultation de maladies infectieuses.

***Borrelia spp*. est une bactérie pour laquelle on ne rapporte pas d'émergence de résistance aux antibiotiques à ce jour**. Un traitement antibiotique bien mené ne permettant pas d'améliorer nettement ou complètement (le plus souvent) la situation doit remettre le diagnostic en question. **La prolongation de la durée du traitement ou l'association d'antibiotiques n'est pas indiquée**, n'a pas démontré son efficacité, est potentiellement toxique et est onéreuse pour le patient, l'exposant inutilement à des antibiotiques.

Erythème migrant

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1er choix: Doxycycline[1]	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	10 jours[2]
2è choix: Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours[3]
3è choix: Céfuroxime axétil	500 mg 2x/j	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours[3]
4è choix: Macrolides[4]	Azithromycine[5] 1g le premier jour puis 500 mg/j pendant 4 jours ou 500 mg/j pendant 7 jours	20 mg/kg en une prise le premier jour puis 10 mg/kg/j en une prise pendant 4 jours	5 ou 7 jours
	Clarithromycine 500 mg 2x/j	15 mg/kg/j en 2 prises	14 jours[3]

[1]Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.
[2]Dans les études, il n'y a pas de différence entre 10 et 14 jour de traitement par doxycycline[54].
[3]Certains experts préconisent jusqu'à 21 jours en cas d'EM multiples, mais il n'y a pas d'études établissant la supériorité par rapport à 14 jours.
[4]L'équivalence d'efficacité est controversée. Certaines études ont montré une efficacité équivalente aux comparateurs, d'autres un taux d'échecs cliniques plus important[55-58]. Les méthodologies de ces études n'étaient pas similaires.
[5]Deux schémas sont rapportés pour l'azithromycine, non évalués en études comparatives.

Neuroborreliose aigue

Les récentes études scandinaves ont montré une efficacité similaire de la doxycycline dans les atteintes neurologiques précoces, comparativement à la ceftriaxone parentérale[21,59-62]. Le nombre de patients étudiés présentant une atteinte sévère (encéphalite, encéphalomyélite) étant limité, certains experts préconisent la ceftriaxone en premier choix en cas d'atteinte sévère en attente de données plus robustes.

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline[1]	100 mg 2x/j	4-8 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/prise)	14 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max.2 g)	14 jours

[1]Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

Neuroborreliose tardive

Dans les atteintes de neuroborreliose tardive (hors polyneuropathie liée à l'ACA), la ceftriaxone sera administrée en premier choix. La durée du traitement n'est pas clairement établie mais 4 semaines est proposée.

Molécule	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max.2 g)	4 semaines

L'atteinte articulaire

La réponse au traitement peut être lente et se poursuivre sur plusieurs mois dans le décours de l'antibiothérapie[63]. La ceftriaxone n'est en général pas donnée en première intention, mais en cas de réponse incomplète, à distance du traitement initial pour une durée de 14 à 28 jours, l'alternative étant de prescrire un nouveau traitement po de 28 jours[64,65].

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline[1]	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	28 jours
Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 à 28 jours

[1]Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

Dans « l'arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques » (rare en Europe) - c'est-à-dire persistante deux mois après un traitement complet de 14 jours de ceftriaxone ou deux lignes de traitement oral de 30 jours et PCR sur le liquide articulaire négatif - les antibiotiques n'ont plus leur place. La réponse aux AINS et aux corticoïdes in loco est généralement bonne.

Cardite

La voie parentérale sera préférée dans les atteintes plus sévères (BAV 3è degré, myopéricardite sévère).

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline[1]	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 jours

[1]Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

ACA (et polyneuropathie périphérique associée)

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline[1]	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 à 28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1prise (max.2g)	14 jours

[1]Contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de < 8 ans.

Tests diagnostiques

La sérologie

La sérologie est la méthode de diagnostic de préférence et dans la plupart des cas la seule technique disponible pour le diagnostic de borréliose de Lyme.
Les données cliniques et épidémiologiques sont essentielles pour le diagnostic de la borréliose de Lyme dans la phase précoce. Elles augmentent aussi la probabilité pré-test.
La sérologie trouve sa place dans les phases ultérieures de la maladie.
La réponse immunitaire à l'infection à *Borrelia* est humorale et cellulaire, bien qu'en routine, c'est la détection d'anticorps qui est réalisée. C'est une méthode indirecte qui mesure la réponse immunitaire contre *B. burgdorferi* sensu lato. Elle ne mesure pas l'activité de la maladie. Il est important d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats sérologiques.
Le développement des anticorps d'isotype IgM précède les IgG excepté pour les IgG contre la protéine VlsE qui peuvent être détectées tôt. **Les IgM ne peuvent être interprétées que dans les 6 à 8 semaines suivant une exposition**. Chez un patient non traité, avec des IgM isolément positifs, des IgG doivent apparaitre dans les semaines qui suivent. Dans le cas contraire, la présence d'un faux positif en IgM Borrelia doit être suspectée. **Chez les patients traités dans la phase précoce de l'infection, on trouve dans un pourcentage substantiel des cas une séronégativation ou une baisse significative des anticorps**. **Les anticorps** (IgG et/ou IgM) **peuvent rester positifs pendant des années**. Au cours des années suivant le traitement, la sérologie baissera dans la plupart des cas. La mesure d'une baisse de titre après traitement n'a pas de relation claire avec le succès clinique de la thérapie et n'est donc pas indiquée dans le suivi du patient.

Les tests enzyme-immunoassays (EIA) et immunoblot

Les méthodes utilisées mises sur le marché doivent répondre aux recommandations européennes de performance (EUCALB) et il est conseillé de faire en plus une validation locale qui tient compte des spécificités locales, notamment le niveau de séroprévalence élevée dans certaines régions. Les difficultés d'interprétation de la sérologie proviennent du manque de sensibilité au stade précoce, du manque de standardisation des kits commercialisés et des critères communs d'interprétation des tests d'immunoempreinte en Europe.
On distingue des tests EIA de trois différentes générations. Ceux de la 1^{ière} génération contiennent un sonicat des bactéries *Borrelia burgdorferi* sensu lato et des bactéries intactes. Ces kits contiennent aussi des antigènes présents dans d'autres bactéries et spirochètes avec la possibilité de nombreuses réactions faussement positives. Dans les EIA de 2ième génération, la possibilité de réactions aspécifiques est diminuée par une adsorption préalable du sérum avec un spirochète appartenant à *B. burgdorferi* s.l. et/ou des extraits de protéines ou de la flagelline de *B. burgdorferi*. C'est surtout le composant IgG qui a plus de spécificité dans ces EIA de 2ième génération. Les EIA de 3ième génération contiennent des antigènes recombinants spécifiques de *B. burgdorferi* s.l. ou le peptide synthétique C6. Il existe également des EIA de 2ième génération dans lesquelles on a ajouté des antigènes recombinants pour augmenter la sensibilité.
La spécificité du composant IgG des EIA de 2ième génération (avec des antigènes recombinants) pour la détection des anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* s .l. varie entre 80 et 95%. La spécificité du composant IgM de ces EIA est plus basse dans la plupart des cas à cause de réactions faussement positives des sérums positifs pour le facteur rhumatoïde, des infections à Borrelia non pathogènes ou à d'autres spirochètes, des infections aigues à EBV ou CMV et des patients avec une sclérose en plaques ou d'autres maladies auto-immunes.

La spécificité des EIA de 3ième génération est très haute et plus haute que celle des EIA de 2ième génération (avec des antigènes recombinants), mais plus bas que celle des immunoblots.
En Europe, dans les stades précoces de la borréliose de Lyme, la sensibilité des IgM/IgG ou IgG EIA de 3ième génération est un peu plus basse que celle des IgM/IgG EIA de 2ième génération (avec des antigènes recombinants).
Dans les stades secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme, la sensibilité des IgM/IgG ou IgG EIA de 3ième génération est comparable et un peu plus basse que celle des IgM/IgG EIA de 2ième génération (avec des antigènes recombinants).
Dans un western blot ou immunoblot, les antigènes de la bactérie sont séparés et déposés sur une membrane de nitrocellulose. Les antigènes sélectionnés doivent permettre la détection des anticorps contre au moins les espèces de Borrelia considérées comme pathogènes (*B. burgdorferi, B afzelii, B. garinii, B. spielmanii* et *B. bavariensis*). Ainsi, on peut distinguer la présence des anticorps spécifiques d'une infection à Borrelia des réactions aspécifiques détectées au dépistage. **La spécificité d'un immunoblot comme analyse de confirmation est plus haute que celle des EIA**. Un immunoblot négatif avec un EIA positif rend la maladie de Lyme improbable, mais ne peut pas exclure la maladie de Lyme précoce.

L' analyse du LCR et de la production intrathécale d'anticorps

Il est recommandé de faire une ponction lombaire et une détermination de synthèse intrathécale d'anticorps quand la sérologie de Lyme est positive dans le sérum ou quand la sérologie sanguine est négative avec une forte suspicion de neuroborreliose. Le même jour de la ponction lombaire on doit prélever un échantillon de sérum pour la détermination des anticorps dans le sang et le calcul de l'index de production intrathécale.
Pour confirmer une neuroborreliose, il faut montrer qu'il y a une synthèse intrathécale d'anticorps et non pas une diffusion passive d'anticorps du sérum vers le liquide céphalorachidien ou un artéfact dû à une ponction traumatique. Pour démontrer la production intrathécale des anticorps, la concentration des IgG anti-Borrelia par gramme d'IgG totales dans le LCR doit être supérieure à la concentration des IgG anti-Borrelia par gramme d'IgG totales dans le sérum. Le même principe est à utiliser pour démontrer la production intrathécale des IgM. On peut évaluer cela avec un test EIA ou avec l'immunoblot. Il est à noter que dans des rares cas (atteinte précoce, particulièrement chez l' enfant), une production intrathécale d'anticorps anti-Borrelia peut s'accompagner d'une absence d'anticorps sanguins.
La sensibilité de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps est 38-89% pour la neuroborreliose précoce. Surtout en cas de neuroborreliose avec des symptômes de courte durée, la production intrathécale d'anticorps peut être absente. Dans la neuroborreliose évoluant depuis plus de 6-8 semaines, les patients ont tous une production intrathécale d'anticorps spécifiques anti-Borrelia.
Il est à noter que l'index de synthèse intrathécale d'anticorps ne permet pas de différencier une infection active d'une convalescence ou d'une infection passée. Après un traitement efficace, les anticorps de type IgG restent positifs dans un pourcentage substantiel.

La culture et l'examen direct

La culture des biopsies de peau a une sensitivité entre 40 et 80%. Pour le sang et le LCR, la sensibilité est très basse : 1.2-13%. La culture doit être ensemencée très rapidement dans le milieu spécifique BSK quasi au lit du patient. De plus, la technique n'est pas disponible partout et elle demande 2 à 6 semaines.

L'examen direct à frais ou après coloration peut permettre la mise en évidence de spirochètes mais il est très peu sensible à cause de la charge faible des bactéries dans les tissus et dans les liquides[66].

PCR

En théorie, la PCR est une technique très sensible. Pourtant pour le diagnostic de la Borréliose de Lyme, les résultats des études cliniques sont très variables à cause de l'existence de faux-positifs à cause de contamination. L'utilisation des PCR en temps réel réduit considérablement le risque de contamination.
La PCR peut être une aide au diagnostic en cas de manifestations cutanées et articulaires de Lyme. Pour les biopsies de peau suite à un doute sur le diagnostic d'un EM après un avis spécialisé, la sensitivité est, en moyenne de 68% avec une spécificité de 100%[67].
Le prélèvement réalisé en bordure de lésion semble augmenter la sensibilité des cultures, mais aussi près du centre de morsure de la tique et à l'extérieur proche du bord de l'érythème[68,69].
Concernant le liquide articulaire et les biopsies synoviales, les sensibilités rapportées sont correctes (76-85%) mais ont été étudiées avec peu d'échantillons[70].
La PCR a peu de place dans les atteintes neurologiques (sensibilité entre 10 et 50%). Dans la plupart des cas la détermination de synthèse intrathécale d'anticorps est plus sensible.
La valeur diagnostique de la PCR pour le sang, le sérum et le plasma ou l'urine n'est pas claire et le test n'est pas recommandé.

Les analyses immunologiques

Les analyses de prolifération des cellules T (Lymphocyte transformation test LTT)

Cette analyse détecte la réponse des cellules T sur *B. burgdorferi* par stimulation des lymphocytes (STL) avec des antigènes de Borrelia. Les études sont difficiles à comparer parce qu'elles utilisent des groupes de patients, des groupes contrôle, des antigènes et des méthodes différents. Comme pour la sérologie, la STL ne montre pas directement l'activité de la maladie puisque c'est la réponse immunitaire qu'on mesure. Les résultats des tests STL correspondent en majorité aux résultats de la sérologie. En général, le test STL est considéré comme moins sensible et moins spécifique que la sérologie. **Les tests STL ne sont pas standardisés et validés pour *B. burgdorferi* et ne sont donc pas recommandés**[71,72].

Les marqueurs immunologiques

La détermination du taux de **CXCL13** dans le LCR a été décrite. Dans les cas de neuroborreliose précoce, 88-100% des patients avaient un taux de CXCL13 élevé. Ce marqueur n'est pas spécifique d'une infection avec *B. burgdorferi*. Une infection avec d'autres spirochètes et d'autres maladies neurologiques ont montré des taux de CXCL13 élevés. Le taux de CXCL13 semble diminuer vite après le traitement d'une neuroborreliose précoce. **Il n'est pas clair si ce marqueur a une valeur diagnostique pour la neuroborreliose tardive et il n'est donc pas recommandé**.
Pour le moment, il n' y a pas suffisamment de données pour l'utilisation d'autres marqueurs immunologues (CD57, C3a, C4a).

REFERENCES

1. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. Parasit Vectors 2013;6:1.
2. Obsomer V, Wirtgen M, Linden A, Claerebout E, Heyman P, Heylen D, et al. Spatial disaggregation of tick occurrence and ecology at a local scale as a preliminary step for spatial surveillance of tick-borne diseases: general framework and health implications in Belgium. Parasit Vectors 2013;6:190.
3. Vanthomme K, Bossuyt N, Boffin N, Van C. Incidence and management of presumption of Lyme borreliosis in Belgium: recent data from the sentinel network of general practitioners. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31(9):2385-90.
4. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, Welch P, Marcus R, Agüero-Rosenfeld ME, Dennis DT, Wormser GP; Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med. 2001;345(2):79-84.
5. Kesteman T, Rossi C, Bastien P, Brouillard J, Avesani V, Olive N, Martin P, Delmée M. Prevalence and genetic heterogeneity of Borrelia burgdorferi sensu lato in Ixodes ticks in Belgium. Acta Clin Belg. 2010;65(5):319-22.
6. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2010;65(6):1137-44.
7. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011;17(1):69-79.
8. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc H G, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill 2011;16(27).
9. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringér A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg C, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med. 1995;333(20):1319-27.
10. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(10):697-703.
11. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. Epidemiol Infect 2005;133(5):935-42.
12. Mehnert WH, Krause G. Surveillance of Lyme borreliosis in Germany, 2002 and 2003. Euro Surveill 2005;10(4):83-5.
13. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in Borrelia afzelii and Borrelia garinii infections. Scand J Infect Dis. 2003;35(1):31-3.
14. Weber K, Wilske B. Mini erythema migrans: a sign of early Lyme borreliosis. Dermatology 2006;212(2):113-6.
15. Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. Borrelia lymphocytoma in childhood. Pediatr Infect Dis J. 1998;17(5):423-6.
16. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, Strle F. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):515-23.
17. Palmen C, Jamblin P, Florkin B, Hoyoux C. Le lymphocytome borrélien du lobe de l’oreille. Arch Pediatr. 2010;17(8):1159-61.

18. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13-14):505-9.
19. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Ahcan J, Ruzić-Sabljić E, Strle F. Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. Wien Klin Wochenschr 2001;113(3-4):98-101.
20. Sunil K Sood (editor). Lyme Borreliosis in Europe and North America: Epidemiology and Clinical Practice. 2011, Wiley-Blackwell.
21. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010;17(1):8-16, e1-4.
22. Tuerlinckx D, Glupczynski Y. Lyme neuroborreliosis in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(4):455-63.
23. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. J Neuroophthalmol 2005;25(2):71-82.
24. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. Muscle Nerve 2003;28(2):133-43.
25. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. Brain. 1990;113(Pt 4):1207-21.
26. Forrester JD and Mead P. Third-degree heart block associated with Lyme carditis: Review of published cases. Clin Infect Dis 2014;59(7):996-1000.
27. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: Presentation, predictive factors, and clinical course. Pediatrics 2009;123:5 e835-e841.
28. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. Med Clin North Am 2002;86(2):285-296.
29. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the Borrelia burgdorferi flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1989;27(3):545-51.
30. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Failure of Borrelia burgdorferi to survive in the skin of patients with antibiotic-treated Lyme disease. J Am Acad Dermatol 1992;27(1):34-7.
31. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43(9):1089-134.
32. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. Clin Infect Dis 2014;58(9):1267-72.
33. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345(2):85-92.
34. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. Am J Obstet Gynecol 1999;180(3 Pt 1):711-6.
35. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. Am J Obstet Gynecol 1993;169(2 Pt 1):367-74.
36. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. Pediatr Neurol 1994;11(1):41-3.

37. Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cheng Y, Picken MM, Trenholme GM, Picken RN. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. Clin Infect Dis 1996;23(1):61-5.
38. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, Brisson D, Cooper D, Bittker S, Madison G, Holmgren D, Schwartz I, Wormser GP. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. N Engl J Med 2012;367(20):1883-90.
39. Hassler D, Maiwald M. Reinfection with Borrelia burgdorferi in an immunocompetent patient. Dtsch Med Wochenschr 1994;119(10):338-42.
40. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J, Kondrusik M, Swierzbińska R, Moniuszko A, Pawlak-Zalewska W. Re-infection with Borrelia burgdorferi s.l. in a patient with a history of neuroborreliosis - case report. Pol Merkur Lekarski 2008;25(147):254-6.
41. Vanousová D, Hercogová J. Lyme borreliosis treatment. Dermatol Ther 2008;21(2):101-9.
42. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serological response to Borrelia burgdorferi in treated patients with culture-confirmed Erythema Migrans. J Clin Microbiol 1996;34:1-9.
43. Luft B, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW et al. Azithromycine compared with amoxicillin in the treatment of Erythema Migrans. An Intern Med 1996;124:785-91.
44. Lomholt H, Lebech AM, Hansen K, Brandup F, Halkier-Sorensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive Erythema migrans. Acta Derm Venereol 2000;80:362-6.
45. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Cheng Y, Picken MM. Molecular subtyping of Borrelia burgdorferi sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. J Invest Dermatol. 1997;108(1):92-7.
46. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol 2004;31(3):232-40.
47. Zbinden R, Goldenberger D, Lucchini GM, Altwegg M. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of Borrelia burgdorferi-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. J Clin Microbiol 1994;32(7):1795-8.
48. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, von Busch K, Kühbeck R, Pfister HW, Einhäupl K. Intrathecal production of specific antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). J Infect Dis 1986;153(2):304-14.
49. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. J Med Microbiol 2000;49(10):911-5.
50. Tuerlinckx D, Bodart E, Jamart J, Glupczynski Y. Prediction of Lyme meningitis based on a logistic regression model using clinical and cerebrospinal fluid analysis: a European study. Pediatr Infect Dis J 2009;28(5):394-7.
51. Panelius J, Lahdenne P, Heikkilä T, Peltomaa M, Oksi J, Seppälä I. Recombinant OspC from Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii and B. garinii in the serodiagnosis of Lyme borreliosis. J Med Microbiol 2002;51(9):731-9.
52. Heikkilä T, Huppertz HI, Seppälä I, Sillanpää H, Saxen H, Lahdenne P. Recombinant or peptide antigens in the serology of Lyme arthritis in children. J Infect Dis 2003;187(12):1888-94.

53. Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Derm Venereol 1998;78(3):207-13.
54. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003;138(9):697-704.
55. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996;124(9):785-91.
56. Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of Borrelia culture-positive erythema migrans. Infection 1996;24(1):64-8.
57. Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. Infection 1993;21(2):83-8.
58. Nizič T, Velikanje E, Ružić-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(13-14):427-33.
59. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. Arch Neurol 1989;46(11):1190-4.
60. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2008;7(8):690-5.
61. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. Eur J Neurol. 2014;21(9):1162-7.
62. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment. Curr Treat Options Neurol 2013;15(4):454-64.
63. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 1994;37(6):878-88.
64. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 2006;54(10):3079-86.
65. Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. J Rheumatol. 2010;37(5):1049-55.
66. De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. J Med Microbiol 1987;23(3):261-7.
67. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. Mol Diagn 2001;6(1):1-11.
68. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of Borrelia burgdorferi from erythema migrans lesions and perilesional skin. J Clin Microbiol 1992;30(2):359-61.
69. Jurca T, Ruzić-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Picken RN, Strle F. Comparison of peripheral and central biopsy sites for the isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from erythema migrans skin lesions. Clin Infect Dis 1998;27(3):636-8.

70. Jaulhac B, Heller R, Limbach FX, Hansmann Y, Lipsker D, Monteil H, Sibilia J, Piémont Y. Direct molecular typing of Borrelia burgdorferi sensu lato species in synovial samples from patients with Lyme arthritis. J Clin Microbiol 2000;38(5):1895-900.
71. Dessau RB, Fingerle V, Gray J, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, Kristoferitsch W, Stanek G, Strle F. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. Clin Microbiol Infect 2014.
72. CDC. Lyme disease: Other types of laboratory testing. www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/LabTest/OtherLab/index.html.