

**ILADS**

**SOCIETE INTERNATIONALE DU LYME  
ET DES MALADIES ASSOCIEES**

Directives de prise en charge fondées sur des preuves de la maladie de Lyme

**Groupe de travail ILADS  
ILADS, P.O. Box 341461  
Bethesda, MD 20827 - 1461 USA  
[www.ILADS](http://www.ILADS)**

**The International Lyme and Associated Diseases Society**

## **Le groupe de travail ILADS**

Daniel Cameron, MD, MPH Internal Medicine and Epidemiology,  
Mt. Kisco, New York  
Andrea Gaito, MD Rheumatology,  
Basking Ridge, New Jersey  
Nick Harris, PhD Immunology,  
Palo Alto, California  
Gregory Bach, DO Family and Integrative Medicine,  
Colmar, Pennsylvania  
Sabra Bellovin, MD Family Practice,  
Portsmouth, Virginia  
Kenneth Bock, MD Family Practice,  
Rhinebeck, New York  
Steven Bock, MD Family Practice,  
Rhinebeck, New York  
Joseph Burrascano, MD Internal Medicine,  
East Hampton, New York  
Constance Dickey, RN Registered Nurse,  
Hampden, Maine  
Richard Horowitz, MD Internal Medicine,  
Hyde Park, New York  
Steven Phillips, MD Internal Medicine,  
Ridgefield, Connecticut  
Laurence Meer-Scherrer, MD Internal Medicine,  
Flamatt, Switzerland  
Bernard Raxlen, MD Psychiatry,  
Greenwich, Connecticut  
Virginia Sherr, MD Psychiatry,  
Holland, Pennsylvania  
Harold Smith, MD Emergency Medicine,  
Danville, Pennsylvania  
Pat Smith, President Lyme Disease Association, Inc.  
Jackson, New Jersey  
Raphael Stricker, MD Hematology and Immunotherapy,  
San Francisco, California

## **Résumé et avertissement**

Les directives de prise en charge présentées par l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) sont fondées sur des preuves de la maladie de Lyme et des maladies associées transmises par les tiques. Même fondées sur des preuves, les recommandations de diagnostic et de traitement ne peuvent représenter la seule et unique norme de traitement médical. Avant de décider du meilleur traitement à donner à un patient, les médecins doivent se faire leur propre jugement en étudiant toutes les informations cliniques ainsi que la littérature à leur disposition sur la maladie de Lyme.

## **Remerciements**

L'ILADS souhaite remercier pour leur soutien financier : Turn the Corner Foundation, New York, NY (texte), Medallion Media, Novato, CA, (édition) ainsi que la Lyme Disease Association, Inc., Jackson, NJ, ( publication).

## **Table des Matières**

### **Section 1: Introduction aux directives**

1. (ILADS) Société Internationale de la maladie de Lyme et des maladies associées
2. Maladie de Lyme chronique: une épidémie en expansion

3. Besoin de nouvelles directives
4. Bien définir la maladie
5. Compétence et formation
6. Rôle primordial du généraliste
7. Points forts de ces directives

#### **Section II : Nouvelle dénomination**

8. Symptômes
9. Symptômes de la maladie de Lyme
10. Preuves grandissantes de l'infection persistante
11. Résultats décevants du traitement symptomatique
12. Gravité de la maladie de Lyme chronique

#### **Section III: Problèmes de diagnostic**

13. Manifestations atypiques du début
14. Manifestations de la maladie de Lyme chronique
15. Valeur limitée des examens médicaux
16. Sensibilité limitée des test
17. Séronégativité dans la maladie de Lyme
18. Importance d'un diagnostic différencié
19. Jugement clinique
20. Recherche des co-infections

#### **Section IV: Traitement**

21. Prescription très rapide d'antibiotiques
22. Choisir un antibiotique
23. Antibiotiques par voie orale
24. Antibiotiques intraveineux
25. Antibiotiques intramusculaires
26. Association de deux ou plusieurs antibiotiques
27. Traitement alterné
28. Dosage
29. Durée du traitement
30. Traitement empirique
31. Maladie de Lyme persistante
32. Maladie de Lyme récurrente
33. Maladie de Lyme réfractaire
34. Echec du traitement
35. Traitement symptomatique
36. Fibromyalgie
37. Arrêt des antibiotiques
38. Antibiotiques alternatifs
39. Traitement des co-infections

#### **Section V : Nécessité de faire des recherches**

40. Evolution continue des directives de traitement
41. Validation des directives
42. Etudes comparatives

#### **Section VI: Révision périodique des directives**

43. Hiérarchisation des directives fondée sur des preuves
44. Table 1: Comparaison des directives clefs d'IDSA et d'ILADS
45. Critères des directives fondée sur des preuves

### **Section 1: Introduction aux directives**

Terminé en novembre 2003, ce rapport a pour but d'apporter des informations aux médecins mais aussi aux administrations et aux organisations de santé publique, tous confrontés à l'évaluation et au traitement de la maladie de Lyme.

### **1. (ILADS) Société Internationale de la maladie de Lyme et des maladies associées.**

L'ILADS est une organisation interdisciplinaire à laquelle participent des professionnels de la santé. Créée en 1999, elle a pour objectifs :

- analyser la littérature médicale, prendre position et vérifier les paramètres relatifs à la maladie de Lyme et aux maladies associées au Lyme,
- améliorer la gestion de ces maladies en évaluant les thérapies actuellement en vigueur mais aussi les nouvelles,
- informer et instruire les personnels de santé et aider les médecins à rechercher les traitements effectifs les plus appropriés et les moins chers.

En 2001, lorsque l'ILADS a identifié la nécessité de publier des directives plus complètes, un groupe de travail a été formé pour évaluer les pratiques courantes et proposer de nouveaux critères de soin. Ce rapport, terminé en novembre 2003, a pour but d'apporter des informations aux médecins mais aussi aux administrations et aux organisations de santé publique, tous confrontés à l'évaluation et au traitement de la Maladie de Lyme.

### **2. Maladie de Lyme chronique : une épidémie en expansion**

Aux USA, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention ou centres de veille sanitaire et de prévention) considèrent que, parmi les maladies inoculées par les tiques, la maladie de Lyme est celle qui a le taux de croissance le plus important.

Les CDC ont enregistré 17.730 cas de maladie de Lyme au cours de l'année 2000 mais il n'est pas exagéré d'affirmer qu'il faudrait multiplier ce chiffre par dix pour s'approcher de la réalité (1,2).

Selon une étude rétrospective d'une cohorte de patients (3), le Lyme chronique se développerait chez 34% des personnes atteintes par l'infection mais selon la même étude faite dans une clinique spécialisée d'une région endémique, il y en aurait 62%. Les patients de cette clinique présentaient des arthralgies, de l'arthrite, des symptômes cardiaques et neurologiques (4).

Une variété grandissante de symptômes chroniques est associée au spirochète de Lyme (*Borrelia burgdorferi*). C'est un vrai challenge de déterminer les moyens les plus économiques pour obtenir un diagnostic optimal mais aussi une bonne gestion clinique et un contrôle de la maladie de Lyme par les services de Santé Publique – à un niveau mondial. L'identification et la gestion de maladies vectorielles à tiques comme l'ehrlichiose (piroplasmose), la babésiose et la bartonellose sont des challenges supplémentaires (5).

### **3. Besoin de nouvelles directives**

Les directives établies par la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) n'apportent pas une aide suffisante au diagnostic et au traitement de la maladie de Lyme chronique. En effet, les dernières directives d'IDSA parues en 2000 ne tiennent pas compte des publications de leurs collègues médecins décrivant la persistance, les rechutes et le caractère réfractaire de la maladie de Lyme. En fait, l'IDSA n'admet pas l'existence du Lyme chronique (6) et exclut de prendre en compte un bon nombre d'individus souffrant de symptômes cliniques persistants bien que les résultats de leurs tests en laboratoire mettent en évidence une infection active de *Borrelia burgdorferi*.

Etant donnée cette situation, les médecins qui traitent les personnes atteintes de maladie de Lyme et/ou d'autres maladies vectorielles à tiques (MVT) ont exprimé le besoin de nouvelles directives qui leur permettraient de mieux répondre aux besoins des patients (6).

Les précédentes directives concernant la maladie de Lyme ont été publiées

- dans le *New England Journal of Medicine* en 1990 par Rahn,
- dans *Conn's Current Therapy* en 1997, par Burrascano et en 1998 par Steere,
- sur le site ILADS par le Dr. Burrascano,
- dans le *Journal « Infectious Diseases »* par Wormser et ses collègues en 2000.

Les directives d'ILADS élargissent ces protocoles :

- 1) en ayant une approche fondée sur les preuves
- 2) en se servant de la méthodologie de Cochrane employée par IDSA (6,10).

Notre but est de donner aux médecins traitants des directives pratiques et prouvées qui leur permettent de traiter toutes les personnes atteintes par la Maladie de Lyme, même si leurs symptômes sont persistants, récurrents ou liés à une rechute.

Les directives de l'ILADS ont pour but: l'évaluation du malade, les tests à prescrire et la démarche à suivre pour qu'il n'y ait pas d'inquiétude liée à la prise d'antibiotiques.

Le Groupe de Travail d'ILADS responsable de ces directives est composé de médecins généralistes et hospitaliers, de chercheurs, de médecins de santé publique et d'avocats de malades. En développant ces directives de traitement, le groupe a pris en compte des facteurs tels que:

- l'incidence de la maladie,
- la sévérité de la maladie en terme de morbidité,
- l'influence sur la co-morbidité lorsque la maladie de Lyme tend à devenir chronique,
- la faisabilité, l'efficacité et le coût de l'antibiothérapie,
- l'impact de l'antibiothérapie sur la qualité de vie, les effets non désirés et l'éventuelle résistance à ce type de médicaments.

Etant données la complexité et la variabilité des symptômes de la maladie de Lyme, les directives doivent être flexibles. Le traitement dépend de la sévérité de chaque cas, de la réponse du patient à la thérapie et du jugement du médecin.

#### 4. Bien définir la maladie

Au départ, il n'y avait que l'érythème migrant, les troubles de la conduction cardiaque, la méningite et/ou l'arthrite que les épidémiologistes du CDC attribuaient à la maladie de Lyme. Le test ELISA et, plus tard, le Western Blot furent mis au point pour des études séro-épidémiologiques pour lesquelles les symptômes chroniques, persistants, récurrents et réfractaires n'étaient pas inclus. Par conséquent, les malades de Lyme avec ce type de symptômes ne sont toujours pas reconnus.

Pour les directives de l'ILADS :

1) La maladie de Lyme est **chronique** s'il y a persistance des symptômes suivants:

Fatigue, troubles cognitifs, maux de tête, trouble du sommeil et d'autres particularités neurologiques comme la démyélinisation, les neuropathies périphériques et parfois des atteintes des motoneurones. Présence de troubles psychiatriques. Troubles cardiaques avec retards de la conduction électrique et cardiomyopathie dilatée. Problèmes musculaires.

2) La maladie de Lyme est **persistante** si les symptômes continuent malgré 30 jours de traitement.

3) La maladie de Lyme est **récurrente** si le patient fait une rechute et qu'il n'y a pas eu de nouvelle piqûre de tique ou de rougeur d'érythème migrant.

4) La maladie de Lyme est **réfractaire** si le patient ne répond pas bien à l'antibiothérapie.

En se fondant sur ces définitions, une récente étude rétrospective d'une cohorte de 215 malades de Lyme issus d'une région endémique a montré que 2/3 des patients auraient une maladie de Lyme chronique (4). Les définitions de cas de maladie de Lyme ont et continueront à évoluer ce qui permettra d'arriver à une meilleure connaissance de cette maladie et d'établir un vocabulaire commun à tous.

#### 5. Compétence et formation

Le choix du traitement adéquat dépend actuellement de l'expérience que le médecin a acquise en traitant des cas de maladie de Lyme. Pour être compétent, il faudrait que les médecins soient formés à diagnostiquer et à traiter cette maladie mais les écoles de médecine et les formations hospitalières en post-internat n'offrent pas cette possibilité.

Les patients de médecins habitués à traiter la maladie de Lyme obtiennent de meilleurs résultats et développent moins de complications. Leurs médecins reconnaissent plus facilement les signes cliniques, prescrivent plus rapidement une antibiothérapie et essaient de réduire les effets secondaires.

#### 6. Rôle primordial du généraliste

Le généraliste a un rôle important car il est le premier et souvent le principal médecin de la personne atteinte de maladie de Lyme. Il veille à la disparition des symptômes, au contrôle des effets secondaires, à l'amélioration de l'état fonctionnel et à la prévention des symptômes récurrents.

Ces directives intègrent les observations et les résultats obtenus par des médecins généralistes qui traitent des patients atteints de maladie de Lyme.

## 7. Points forts de ces directives

Il n'existe pas actuellement de test biologique univoque, le diagnostic est clinique. L'antibiothérapie précoce peut empêcher le passage à la chronicité avec des symptômes persistants, récurrents ou réfractaires.

La durée du traitement est adaptée à l'évolution clinique et n'est pas arbitraire (30 jours par exemple !).

Par contre, dans le traitement d'une maladie de Lyme chronique, il est nécessaire de maintenir l'antibiothérapie pendant plusieurs mois, sans interruption jusqu'à la guérison clinique et biologique.

## Section II : Nouvelle dénomination

C'est en 1977 que l'on a décrit l'« arthrite de Lyme » chez des patients étiquetés « polyarthrite juvénile. Plus tard, lorsque les combinaisons d'atteinte cardiaque (troubles de la conduction), neurologique (méningite et paralysie faciale) et rhumatologique furent constatées, elle fut renommée «maladie de Lyme ». En plus de 10 ans, d'autres symptômes ont été ajoutés dont l'encéphalopathie et des troubles états neuropsychiatriques.

## 8. Symptômes

On dispose d'un nombre croissant de documents faisant état de symptômes variables dans la maladie de Lyme. Le meilleur exemple est l'encéphalopathie (12). La première étude de l'encéphalopathie dans le cas de la maladie de Lyme a été faite sur 27 patients chez qui on a relevé une combinaison de ces symptômes sans trouver de marqueurs concrets : perte de mémoire (81%), fatigue (74%), maux de tête (48%), dépression (37%), trouble du sommeil (30%), irritabilité (26%) (12). La ponction lombaire a permis de trouver d'autres causes chez seulement deux patients: l'un avait une pléocytose (7 cellules) et un second avait un taux d'anticorps anormal car >1. (12)

Les problèmes neuropsychiatriques dans la maladie de Lyme aiguë ou chronique sont de plus en plus reconnus et peuvent inclure la dépression, l'anxiété et l'emportement (13). On peut supposer que ces problèmes sont liés au Lyme persistant mais ces symptômes peuvent disparaître avec des antibiotiques. Les symptômes neuropsychiatriques peuvent être liés au stress provoqué par la difficulté pour un patient, de vivre en société avec une maladie chronique.

Asch et ses collègues ont fait une étude rétrospective sur une cohorte de 215 patients d'une région endémique de Lyme (4). Ils ont trouvé que plus de la moitié des patients présentaient des symptômes de maladie de Lyme chronique : fatigue chronique, maux de tête et douleurs dans les articulations (mais pas de maux de tête seuls).

## 9. Symptômes de la maladie de Lyme

Fatigue

Petite fièvre, transpiration, bouffées de chaleur ou frissons

Transpiration nocturne

Mal à la gorge

Inflammation des ganglions (adénopathies)

Raideur du cou

Arthralgies migrantes, raideur, rougeurs des articulations, plus rarement véritable arthrite

Myalgie

Douleurs dans la poitrine, palpitations

Douleurs dans l'abdomen, nausées

Diarrhées

Troubles du sommeil

Difficultés de concentration et perte de mémoire

Irritabilité et changements d'humeur

Dépression

Douleurs dorsales

Vision trouble et douleurs aux yeux

Douleurs aux mâchoires

Douleurs aux testicules

Douleurs pelviennes

Acouphènes

Vertiges,

Atteintes des nerfs crâniens (paralysie faciale, perte de sensations au visage, picotements, tics, inflammation du nerf optique)

Maux de tête

Pensée confuse  
Etourdissements

### 10. Preuves grandissantes de l'infection persistante

Après une infection aiguë, les complications à long terme les plus à craindre sont les formes persistantes, récurrentes et réfractaires de la maladie de Lyme.

Etant données les méthodes utilisées, toutes les personnes souffrant de Lyme chronique n'obtiennent pas des résultats de laboratoire prouvant la présence de *B. burgdorferi* (14). En effet, les tests de culture actuellement commercialisés donnent des résultats variables. Par conséquent, les résultats ne peuvent pas prouver l'éradication de la bactérie dans l'organisme d'un individu.

Avec des techniques expérimentales, on a pu détecter *B. burgdorferi* dans presque tous les organes du corps. On s'est aperçu que le spirochète avait une forte prédilection à se nicher dans le système nerveux central. Comme les antibiotiques pris par voie orale pénètrent difficilement dans le système nerveux central, il est nécessaire d'y ajouter des produits intraveineux capables de franchir la barrière hémato-méningée (15), comme par exemple: la ceftriaxone, ou la cefotaxime.

La plupart des études prouvent l'effet bénéfique des antibiotiques dans le traitement de la maladie de Lyme chronique mais la durée optimale du traitement n'est pas encore établie (4, 12, 13,16-22). Des résultats d'essais cliniques récents mettant en doute l'efficacité des antibiotiques ont eu beaucoup de critiques : les patients sélectionnés souffraient de Lyme réfractaire depuis une moyenne de 4,7 années pendant lesquelles ils avaient eu 3 traitements aux antibiotiques. Les critiques ont reproché qu'un seul protocole de traitement ait été donné : 1 mois de Ceftriaxone en intraveineuse suivi de 2 mois de Doxycycline à faible dose par voie orale (23).

Etant donnée la divergence des résultats obtenus, l'infection persistante reste un réel problème pour les médecins.

### 11. Résultats décevants du traitement symptomatique

Des tests faits en clinique ou en laboratoire n'ont pas confirmé la théorie selon laquelle le système immunitaire serait à l'origine des symptômes persistants de la maladie de Lyme chronique. D'après cette théorie, les problèmes physiologiques (arrivant souvent en cascades) restent présents malgré l'élimination de l'organisme infectant.

La forme chronique de la maladie de Lyme peut être comparée à celles des maladies de multi-système comme: lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde et fibromyalgie.

Dans un article fondamental traitant des symptômes de fibromyalgie chez des personnes atteintes de maladie de Lyme, il est dit que l'inefficacité des antibiothérapies et la reprise des symptômes après les traitements permettaient de conclure à l'absence de l'agent infectieux *B. burgdorferi* chez ces personnes. Quant aux symptômes persistants, ils étaient probablement dus aux séquelles post-infectieuses (24).

Cependant, suite à l'échec de cette antibiothérapie de courte durée (2-4 semaines) sur 14 (94%) des 15 patients fibromyalgiques, on pourrait aussi penser qu'il s'agit d'une infection persistante de *B. burgdorferi* traitée de façon inadéquate (24).

Une antibiothérapie répétée et prolongée permet de traiter avec de plus en plus de succès des personnes atteintes de Lyme chronique ce qui fait penser que le Lyme chronique est une infection persistante.

### 12. Gravité du Lyme chronique

Le National Institutes of Health (NIH) a utilisé un questionnaire standardisé (23) pour évaluer la qualité de vie des personnes atteintes de Lyme chronique. Pour cette étude clinique, un groupe de 107 personnes a été sélectionné. Il a été établi que leur qualité de vie était plus mauvaise que celle de malades atteints de diabète Type 2 ou que ceux ayant eu une crise cardiaque récente mais qu'elle était équivalente à celle de patients avec une insuffisance cardiaque ou une ostéoarthrite. De plus, comme les sujets sélectionnés étaient malades de Lyme depuis une moyenne de 4,7 années, la chronicité de leur état était amplifiée. L'échec du traitement intraveineux d'1 mois à la ceftriaxone suivi de 2 mois de Doxycycline par voie orale a confirmé la mauvaise qualité de vie des personnes atteintes de Lyme chronique (25).

## Section III : Problèmes de diagnostic

Il faut identifier les premières manifestations de la maladie pour empêcher la maladie de Lyme de devenir chronique. C'est la méthode la plus efficace.

### 13. Manifestations atypiques du début

L'érythème migrant (EM ou rougeur qui s'étend) est classiquement la première manifestation classique de la maladie de Lyme. Malheureusement, celui-ci n'apparaît que dans 50% des cas (25). Les patients devraient être informés des différentes formes d'érythème qui existent: rougeurs multiples, plates, surélevées ou avec des petites cloques. Dans plus de 50% des cas, il n'y a pas de partie claire au milieu de l'aurole (26). Les rougeurs peuvent alors faire penser à des piqûres d'araignées, une mycose ou de la cellulite. Onze personnes ont été ainsi mal diagnostiquées et traitées pour de la cellulite alors qu'elles avaient des signes cliniques évidents de maladie de Lyme en progression (27).

Les médecins devraient savoir qu'il y a moins de 50% des personnes atteintes de maladie de Lyme à se souvenir d'avoir eu une piqûre de tique (28). Même en été et en automne, si un patient a des symptômes ressemblant à ceux de la grippe avec fièvres, frissons etc...., il ne faut pas négliger la possibilité d'un début de maladie de Lyme. Plus le patient sera informé sur la maladie et les manifestations atypiques qu'elle peut avoir, plus il sera apte à la reconnaître rapidement.

### 14. Manifestations de la maladie de Lyme chronique

Un historique détaillé du patient peut aider au diagnostic d'une maladie de Lyme chronique. Maux de tête, raideurs du cou, troubles du sommeil, problèmes de mémoire et de concentration sont des signes fréquemment associés à une maladie de Lyme neurologique (neuroborréliose). Il y a beaucoup d'autres signes qui peuvent apparaître mais ceux-ci ne sont pas présents chez tous les malades : engourdissements, picotements, crampes, sensibilité à la lumière, acouphènes, problèmes de concentration et dépression

La plupart des patients diagnostiqués « maladie de Lyme chronique » ont un début de la maladie insidieux. Par la suite, le développement est variable. Les symptômes neurologiques et rhumatologiques - typiques de cette maladie - sont présents mais plus intenses au réveil. Les symptômes neuropsychiatriques isolés sont plus fréquents dans le Lyme chronique que dans le Lyme aigu. La présence simultanée de symptômes musculo-squeletaux et neuropsychiatriques, la variabilité de ces symptômes ainsi que leur récurrence sont des indications en faveur d'un diagnostic de maladie de Lyme chronique bien que, comme prouvé par beaucoup d'études, ces symptômes s'avèrent être communs à d'autres pathologies.

### 15. Valeur limitée des examens médicaux

Un examen médical complet est indispensable mais il faut apporter une attention particulière aux symptômes neurologiques, rhumatismaux et cardiaques car ils font partie de la symptomatologie de la maladie de Lyme.

Les examens médicaux ne sont pas spécifiques de la maladie de Lyme et leurs résultats sont souvent normaux malgré la présence d'arthrite, de méningite ou de paralysie faciale. Des études ont permis de conclure que la décision de traiter ou de ne pas traiter un patient ne doit pas reposer sur ces résultats ni sur des preuves objectives. En effet, de nombreux malades de Lyme chronique souffrent de symptômes qui passent inaperçus à l'examen médical et qui ne sont pas révélés par les examens de laboratoire.

Pour déterminer si un patient doit bénéficier d'une antibiothérapie, les facteurs suivants doivent être pris en compte :

- Le patient s'est-il trouvé dans un environnement favorable à la présence de tiques ?
- A-t-il eu une piqûre de tique ?
- A-t-il eu une auréole rouge ou des symptômes multi systémiques et typiques de la maladie de Lyme ?

### 16. Sensibilité limitée des tests

La décision de traiter un malade de Lyme ne devrait pas reposer sur les résultats obtenus par les tests en laboratoire (2,25). Actuellement, une sérologie est considérée comme positive lorsque les tests faits en 2 étapes donnent, tous les deux, des résultats positifs:

1<sup>er</sup> test : Elisa : s'il est positif, le laboratoire fait le 2<sup>ème</sup> test : Western Blot. Si ce dernier est positif, la sérologie est déclarée : positive. La rigueur de cette méthode empêche de détecter la maladie de Lyme chez un grand nombre de malades. Ceci a pour conséquence de laisser des malades sans diagnostic et sans traitement (29,30). A l'origine, ces critères de diagnostic avaient été choisis arbitrairement pour s'assurer que seules des personnes souffrant - avec certitude - de la maladie de Lyme participeraient à des études scientifiques (31). Ce sont ces critères qui sont encore en vigueur et qui contribuent au non-traitement de personnes ayant développé la maladie de Lyme.

Le diagnostic de la maladie de Lyme basé sur la nécessité de deux tests positifs élimine jusqu'à 90% des cas et ne permet pas de distinguer l'infection aiguë, chronique ou maîtrisée (21).

Pour le CDC, un western Blot est positif si au moins 5 des 10 bandes IgG ou 2 des 3 bandes IgM sont positives (31). La sensibilité des tests peut être améliorée si l'on interprète différemment les résultats du western Blot (30,32-36). Plusieurs études ont montré que la sensibilité et la spécificité du Western Blot atteignent 92 à 96% si seulement 2 bandes spécifiques IgM et IgG sont positives (34-36).

La ponction lombaire s'est avérée décevante pour diagnostiquer l'infection dans le système nerveux central. On ne peut pas se fonder sur les résultats des tests faits à partir d'échantillons prélevés dans le liquide céphalo-rachidien pour diagnostiquer la neuropathie et l'encéphalopathie de la maladie de Lyme car la sensibilité des tests est insuffisante (voir section II.8). Par exemple, une pléocytose n'a été trouvée que chez 1 patient sur 27 (3% de sensibilité) et le test n'indiquait que 7 cellules chez ce patient (12). L'index anticorps a été positif (>1) dans 1 patient sur 27 (sensibilité 3%). Un index est le rapport entre les anticorps de Lyme par test Elisa sur la moelle épinière et les anticorps de Lyme par test Elisa dans le sérum. L'index proposé de 1,3 implique une sensibilité encore moins satisfaisante.

Plusieurs autres tests ont été évalués : la capture d'antigènes, les antigènes dans l'urine et la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Ils ont tous leurs avantages et leurs inconvénients en termes de facilité d'utilisation, de coût, de standardisation, de disponibilité et de fiabilité. Ces tests ne sont pas standardisés mais ils peuvent être un bon choix pour des personnes hautement susceptibles de développer un Lyme persistant, récurrent ou réfractaire.

### 17. Séronégativité dans la maladie de Lyme

Un patient avec des résultats séronégatifs peut présenter des symptômes cliniques indiquant une maladie de Lyme, surtout si aucune autre maladie n'a pu être mise en évidence. L'observation de patients séropositifs et de patients séronégatifs (la maladie n'est pas confirmée par des tests) permet de dire que les deux catégories se trouvent à égalité devant le risque de développer une maladie de Lyme persistante, récurrente ou réfractaire. Une étude d'observation prospective sur 1094 patients (21) ainsi que les essais cliniques de Klempner (23) n'ont pu montrer de différence (par ex. chances de réussir un re-traitement) entre les malades de Lyme séropositifs et ceux séronégatifs.

### 18. Importance d'un diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie de Lyme demande de prendre en considération l'étiologie des maladies infectieuses et non infectieuses.

- Les causes non-infectieuses : maladie thyroïdienne, arthrite dégénérative, troubles du métabolisme (carence en vitamine 12, diabète), intoxication par les métaux lourds, vasculite et troubles psychiques
- Les causes infectieuses : diverses infections peuvent imiter certains aspects de la maladie multi-systémique typique comme la maladie de Lyme chronique. C'est le cas du syndrome viral tel que le parvovirus humain B19, le virus du Nil ou des bactéries comme celles de la fièvre récurrente, la syphilis, la leptospirose et le mycoplasme.

Les signes cliniques d'une maladie de Lyme chronique ne sont pas faciles à différencier de ceux du syndrome de fatigue chronique ou de la fibromyalgie. Ces maladies doivent être éliminées avant de pouvoir conclure à une infection due au *B. burgdorferi*.

### 19. Jugement clinique

Le jugement clinique reste indispensable pour arriver à diagnostiquer une maladie de Lyme ancienne mais il y a eu des problèmes avec quelques études fondées sur les preuves objectives de la maladie car les traitements étaient prescrits trop tardivement aux malades qui risquaient de développer une maladie de Lyme persistante, récurrente ou réfractaire.

Une étude approfondie permet de dire que la maladie de Lyme ne peut pas être diagnostiquée sur des signes objectifs ni sur des résultats de tests sérologiques en 2 étapes - comme cela a été mentionné plus haut (20, 30, 34,37). On devrait soupçonner une maladie de Lyme chez des patients souffrant de symptômes récents ou chroniques tels que : maux de tête, troubles de la concentration, de la mémoire, douleurs articulaires. Le suivi des patients diagnostiqués sur la base d'un examen clinique implique de réessayer des tests et d'effectuer un contrôle régulier du diagnostic.

### 20. Recherche des co-infections

Il y a un risque d'infection polymicrobienne pour les malades de Lyme. On observe de plus en plus de cas chez les personnes gravement atteintes (25, 38). Bien que *B. burgdorferi* reste la pathologie la plus fréquente dans les maladies transmises par les tiques, on rencontre de plus en plus souvent, surtout chez les malades de Lyme

chronique, des co-infections avec *Ehrlichia* et *Babésia*. Il y a aussi *Bartonella* qui peut aussi être transmise en même temps que la maladie de Lyme car l'infection est transportée par les mêmes tiques que ceux infectés avec *B. burgdorferi*.

Des études récentes sur des individus et des animaux démontrent que la maladie de Lyme peut revêtir une forme plus grave et se révéler plus difficile à traiter si les malades sont porteurs d'une ou plusieurs co-infections. Par conséquent, il est obligatoire de faire des tests pour rechercher la présence de co-infections éventuelles chez les malades de Lyme pour pouvoir ensuite leur prescrire les traitements appropriés.

## Section IV : Traitement

L'antibiothérapie ne va pas toujours empêcher la maladie de Lyme de devenir persistante, récurrente ou réfractaire. Pour de meilleurs résultats, il faut arriver à diagnostiquer et à traiter agressivement avec des antibiotiques - le plus rapidement possible.

### 21. Prescrire très rapidement des antibiotiques

Aucune étude bien conduite n'a été menée à ce sujet mais les données dont nous disposons incitent à traiter un patient aux antibiotiques dès le début de la maladie pour prévenir le passage à la chronicité de la maladie de Lyme. Si le médecin soupçonne la maladie de Lyme, il commence l'antibiothérapie avant d'en avoir une preuve définitive. La durée du traitement et le dosage des antibiotiques ne sont pas standardisés mais les études menées ont fait ressortir que la prescription de dosages élevés - sur une longue durée - avaient une grande efficacité comme pour la lèpre ou la tuberculose qui sont aussi des maladies causées par des agents pathogènes à évolution lente.

### 22. Choisir un antibiotique

Dans le cas de la maladie aiguë, le choix des antibiotiques doit être fait en fonction de l'individu. Le médecin doit prendre en compte la gravité de la maladie, l'âge du patient, la capacité à tolérer les effets secondaires, les symptômes cliniques, les allergies éventuelles, les morbidités associées, l'épidémiologie du lieu et le coût.

Par contre, le traitement d'une maladie de Lyme persistante et réfractaire pourra inclure des antibiotiques intraveineux et/ou intramusculaires. Les choix dépendent en partie de la réponse du patient au traitement antibiotique mais aussi de l'expérience que le médecin aura acquise en traitant avec succès d'autres malades de Lyme (voir plus bas).

Le traitement commence habituellement avec des antibiotiques pris par voie orale. Certains experts recommandent des dosages élevés. Pour le traitement contre *B. burgdorferi*, il y a le choix entre les antibiotiques intraveineux qui vont atteindre plus facilement le système nerveux central et les antibiotiques - par voie orale - qui sont faciles à prendre et coûtent moins chers.

### 23. Antibiotiques par voie orale

Pour beaucoup de malades de Lyme, il n'est pas nécessaire de prescrire un traitement par injection intramusculaire. Le traitement par voie orale est plus souvent prescrit car il est moins coûteux et facile à suivre.

Pour la maladie de Lyme, les médicaments les plus courants sont (par ordre alphabétique) : Amoxicilline, Azithromycine (39-41), Cefuroxime (42), Clarythromycine (43), Doxycycline et Tétracycline. Ces antibiotiques ont tous donné de bons résultats lors d'essais comparatifs sur des patients atteints d'une maladie de Lyme récente. Dans une étude, l'efficacité de l'Azithromycine a été moins satisfaisante que l'Amoxicilline ou la Doxycycline mais le patient n'avait eu que 10 jours de traitement (39).

Une étude a montré que la Doxycycline par voie orale (100mg deux fois par jour pendant 30 jours) est aussi effective que la Ceftriaxone intraveineuse (2g par jour pendant 30 jours) dans la maladie de Lyme récemment disséminée (40). Deux études européennes ont montré que la Doxycycline par voie orale, la Pénicilline ou la Ceftriaxone intramusculaire ont la même efficacité sur la maladie de Lyme récente (44, 45).

Il n'y a pas d'études pour comparer l'efficacité des antibiotiques par voie orale et par injection intraveineuse dans le cas de maladie de Lyme persistante, récurrente ou réfractaire.

### 24. Antibiotiques intraveineux

Les antibiotiques intraveineux sont prescrits aux patients atteints de maladie Lyme persistante, récurrente ou réfractaire lorsque leurs traitements par voie orale ont échoué. Ils sont aussi utilisés comme premier traitement lors

des manifestations suivantes: par ex. l'encéphalite, la méningite, la névrite optique, épanchements dans les articulations, blocage du cœur.

Idéalement, l'antibiotique intraveineux devrait être choisi sur la base de la sensibilité in vitro ou de l'expérience clinique [101]. Des antibiotiques intraveineux sont également justifiés si l'on vise une bonne pénétration dans le système nerveux central [15].

Récemment encore, la Ceftriaxone, la Cefotaxime et la Pénicilline étaient les seuls antibiotiques intraveineux utilisés habituellement dans la maladie Lyme. Imipenem intraveineux, Azithromycine et Doxycycline ont un spectre d'action antispirochétales et peuvent représenter des thérapies de seconde intention. Les deux derniers antibiotiques peuvent être administrés par voie intraveineuse s'ils ne sont pas tolérés par voie orale.

Il y a un manque de données sur l'antibiothérapie intraveineuse de seconde intention mais leur efficacité sur la maladie de Lyme chronique s'est avérée moins évidente.

## 25. Antibiotiques intramusculaires

La Benzathine-pénicilline (1,2 à 2,4 millions d'unités par semaine) est parfois efficace chez les patients qui ne répondent pas aux antibiotiques intraveineux ou par voie orale. Si on utilise la Benzathine-pénicilline intramusculaire, il est nécessaire de faire le traitement sur une longue durée car le sérum a une faible concentration (46). Selon Luft et ses collègues, *B. burgdorferi* serait sensible à la pénicilline et à la ceftriaxone même si les concentrations sont relativement faibles. Dans ce cas, l'élimination de l'infection se fait lentement. Comme pour la syphilis, ces produits doivent être maintenus dans le sang pendant une durée prolongée de manière à obtenir la guérison (46).

Un tiers des personnes avec un Lyme chronique répond bien à ce traitement intramusculaire injecté à raison de 1,2 à 2,4 millions d'unités par semaine (16-18). La benzathine-pénicilline est principalement prescrite aux malades qui ont eu de multiples rechutes pendant leur antibiothérapie intraveineuse ou par voie orale ainsi qu'à ceux qui ne tolèrent pas les antibiotiques intraveineux ou par voie orale.

## 26. Associer deux ou plusieurs antibiotiques

Le traitement qui consiste à associer deux antibiotiques est de plus en plus utilisé pour la maladie de Lyme réfractaire [11, 41, 45,46-49] mais aussi comme thérapie initiale pour certaines formes de Lyme chronique.

Cette approche est déjà utilisée pour une autre maladie vectorielle à tiques : la babésiose [50]. Des observations cliniques ont montré que l'Amoxicilline orale, la Cefuroxime ou (plus récemment) le Cefdinir donnent de bons résultats lorsqu'on les associe avec un macrolide (Azithromycine ou Clarithromycine). Par contre, on manque d'essais cliniques contrôlés pour les cas de maladie de Lyme persistante, récurrente et réfractaire.

Pour les malades de Lyme, les traitements par antibiotiques associés augmentent le risque d'effets indésirables. Pour les malades ne répondant pas à une antibiothérapie simple, le risque du traitement associé vaut la peine d'être évalué car le patient peut obtenir de réelles améliorations [47-49].

## 27. Traitement alterné

Les cliniciens utilisent de plus en plus un antibiotique intraveineux suivi d'un antibiotique oral ou intramusculaire [19, 37, 101, 47, 48]. Il y a eu récemment deux études de cas. L'un avec un traitement d'antibiotiques associés et l'autre avec un traitement alterné. Dans les 2 cas, la plupart des patients ont été traités avec succès [19,47].

Il semblerait logique d'utiliser, en premier, la thérapie intraveineuse (par exemple, ceftriaxone intraveineux), au moins jusqu'à ce que la progression de la maladie soit arrêtée, puis de poursuivre avec une antibiothérapie orale appropriée à la maladie de Lyme persistante ou récurrente.

## 28. Dosage

Il y a des praticiens qui recommandent de plus en plus souvent que certains médicaments destinés à traiter une maladie de Lyme soient pris tous les jours, à doses élevées: par exemple : 3000-6000mg d'Amoxicilline, 300-400mg de Doxycycline et 500-600mg d'Azithromycine. Certains cliniciens déterminent le dosage des antibiotiques en fonction de leur concentration dans le sang. Cette approche nécessite un contrôle sanguin régulier et complet : numération globulaire, analyses chimiques.

Un dosage plus élevé peut impliquer une augmentation des effets indésirés, en particulier, des problèmes gastro-intestinaux. La prise d'acidophilus s'est avérée efficace pendant l'antibiothérapie pour empêcher la colite due à *C. difficile* et la diarrhée non due à *C. difficile*.

Les effets sérieux indésirés apparaissent moins fréquemment que l'on croit. Un récent essai clinique sur des malades de Lyme chronique a montré qu'après 3 mois de traitement - dont 1 mois d'antibiotiques intraveineux - une moyenne de 3% des malades avaient subi de sérieux effets secondaires (23). Les cliniciens qui utilisent l'antibiothérapie à doses élevées doivent mettre en balance, d'un côté, les bénéfices du traitement et, de l'autre, le faible risque d'effets secondaires - intestinaux ou autres.

Une étude serait nécessaire pour savoir si une antibiothérapie avec des doses élevées apporte plus d'efficacité au traitement de la maladie de Lyme chronique.

### **29. Durée du traitement**

Pour les cas de maladie de Lyme persistante, récurrente et réfractaire, les traitements aux antibiotiques administrés sur une courte durée donnent des résultats décevants. Vouloir arrêter les antibiotiques et attendre que la guérison survienne dans les mois et les années qui suivent, ne se révèle pas être une pratique satisfaisante. Selon des rapports, l'antibiothérapie de courte durée préconisée pour la maladie de Lyme engendre une moyenne de 30 à 62% d'échecs dans les 3 années qui suivent le traitement (3, 4, 12). En revanche, doubler la durée du traitement de Ceftriaxone intraveineux (4 semaines au lieu de 2) pour les complications neurologiques augmente la moyenne de réussite du traitement de 66% à 80% (12, 51).

Le traitement de la maladie de Lyme chronique doit être individualisé car il faut prendre en considération la gravité de chaque cas ainsi que les réponses du patient à tous les traitements précédents.

Les facteurs suivants augmentent le risque de gravité de la maladie de Lyme : présence de co-infections, échecs des traitements précédents, rechutes fréquentes, atteintes neurologiques, traitements précédents aux corticoïdes etc. ... Dans ce cas, une antibiothérapie prolongée et/ou intraveineuse est nécessaire. Avant d'en déterminer la durée appropriée (des semaines ou des mois), le médecin doit s'assurer que le patient répond bien au traitement.

### **30. Traitement empirique**

La préoccupation actuelle de ne pas abuser de l'usage des antibiotiques implique d'attacher une grande importance au diagnostic de la maladie de Lyme. Après un historique approprié du patient, un examen physique et une demande de tests en laboratoire, une antibiothérapie empirique devrait être initiée en fonction des symptômes cliniques, du degré de gravité de la maladie aiguë, de l'éventualité d'une maladie sous-jacente et de la probabilité d'une infection à *B. burgdorferi*.

Le groupe de travail d'ILADS recommande aux médecins de prendre l'habitude de prescrire un traitement empirique à tout patient dont le diagnostic évoque une maladie de Lyme.

### **31. Maladie de Lyme persistante**

La maladie de Lyme persistante oppose une forte résistance aux traitements, ce qui la rend plus propice aux rechutes. Il arrive que la maladie de Lyme persistante disparaisse sans avoir recours à des traitements supplémentaires mais beaucoup de spécialistes de cette maladie pensent qu'elle devrait être traitée avec une antibiothérapie répétée et prolongée. Les médecins devraient allonger la durée de l'antibiothérapie pour empêcher la maladie de Lyme de devenir récurrente ou réfractaire.

### **32. Maladie de Lyme récurrente**

Comme les malades de Lyme ont tendance aux rechutes malgré de précédents traitements aux antibiotiques, ils doivent être suivis par leurs médecins pendant des années.

La reprise des symptômes est due au fait que la bactérie *B. burgdorferi* n'a pas été éradiquée (12). Il est donc recommandé de traiter une maladie de Lyme dès les premiers symptômes avec une antibiothérapie agressive. L'impact final que peut avoir le re-traitement de chaque crise d'une maladie de Lyme récurrente reste vague.

### **33. Maladie de Lyme réfractaire**

Les malades de Lyme réfractaire sont habituellement très atteints car ils souffrent de symptômes persistants qui finissent par les rendre invalides. Pour empêcher la maladie de Lyme de devenir persistante puis réfractaire, il est essentiel de prescrire une antibiothérapie agressive dès le début de la maladie. Il devient de plus en plus évident que

les antibiotiques ont un effet bénéfique sur le cours de la maladie de Lyme réfractaire même dans les cas où le patient les tolère mal ou lorsqu'un précédent traitement a échoué. Plusieurs mois de traitement sont souvent nécessaires avant de constater une amélioration évidente et un traitement symptomatique peut être associé au traitement par antibiotiques.

### 34. Echet du traitement

Si des patients ne répondent pas bien au premier traitement empirique donné dès les premiers symptômes et que leur état continue à se détériorer (ne pas confondre avec les réactions de Jarisch-Herxheimer), il faut penser :

- aux diverses causes possibles : des effets indésirables éventuels limitant l'action du traitement, une allergie au médicament, une posologie inappropriée et inadéquate, des problèmes d'interactions médicamenteuses, un médicament impropre, des séquelles immunitaires et séquestration de la bactérie (par ex.: dans le système nerveux central),
- à revoir le diagnostic,
- à rechercher une co-infection.

### 35. Traitement symptomatique

Il ne serait pas raisonnable de traiter indépendamment chaque symptôme d'une maladie de Lyme chronique car on augmente les risques de voir le patient développer une infection persistante:

- Les immunosuppresseurs ont peu d'efficacité et des effets non prévisibles.
- Les traitements à base de stéroïdes ne sont pas recommandés (52).
- La synovectomie est réservée aux pathologies graves et ne permet pas d'amélioration des problèmes neurologiques : cet acte chirurgical devrait être réservé aux douleurs du genou quand il y a échec du traitement par antibiotiques.
- Les injections intra articulaires de corticoïdes peuvent servir à calmer la souffrance des patients dont les douleurs sont persistantes mais il y a risque de masquer une infection persistante ou de l'aggraver.
- Les traitements symptomatiques par : anti-inflammatoires, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et hydroxychloroquine, peuvent être utiles s'il sont associés aux antibiotiques et utilisés dans le traitement des personnes résistantes aux antibiotiques.
- L'oxygénothérapie hyperbare (HBOT) est à l'étude mais il n'est pas recommandé de l'utiliser comme moyen de traitement courant.
- D'autres traitements avec la Cholestyramine (CSM), les antifongiques ou les antiviraux demandent des études plus approfondies.

Depuis que les patients s'intéressent de plus en plus aux médecines alternatives comme par exemple la médecine traditionnelle chinoise, les antioxydants, l'hyperthermie, le venin d'abeille, les médecines naturelles et l'homéopathie, les médecins devraient se préparer à répondre aux patients qui abordent ce sujet.

### 36. Fibromyalgie

Un essai clinique prouve qu'une fibromyalgie due à une maladie de Lyme devrait être traitée avec des antibiotiques. En effet, après 2 ans de traitements symptomatiques (sans antibiotiques), il n'y a eu qu'un patient fibromyalgique sur 15 à obtenir de bons résultats et 6 sur 15 à obtenir une légère amélioration de leur fibromyalgie.

L'antibiothérapie s'est révélée beaucoup plus efficace que le traitement des différents symptômes pour les patients souffrant d'une fibromyalgie due à une maladie de Lyme. Traiter une fibromyalgie sans antibiotiques augmente le risque que la maladie devienne une maladie de Lyme réfractaire ou persistante non diagnostiquée. Actuellement, de plus en plus de médecins prescrivent des antibiotiques pour une fibromyalgie survenue à la suite d'une maladie de Lyme.

### 37. Arrêt des antibiotiques

Après plusieurs études sur des patients atteints de maladie de Lyme, il a été recommandé que la prise d'antibiotiques soit arrêtée au bout de 30 jours. Cependant, la décision d'arrêter les antibiotiques est difficile à prendre car la maladie pourra réapparaître chez le malade malgré la disparition des symptômes initiaux. Ce phénomène est lié à une antibiothérapie insuffisante.

La durée optimale d'une antibiothérapie n'est pas déterminée à l'avance car elle dépend de l'importance de la symptomatologie et de la réponse du patient aux antibiotiques et aux autres traitements.

Plutôt qu'un traitement arbitraire de 30 jours, c'est la réponse du patient aux traitements qui doit en définir la durée. Avant d'arrêter la thérapie, les patients doivent faire l'objet d'un examen sérieux pour prévenir le développement éventuel d'une infection persistante.

La décision d'arrêter les antibiotiques doit être prise conjointement avec le patient et prendre en compte certains facteurs : la fréquence et la durée de l'infection persistante, la fréquence des rechutes, la probabilité du développement d'un Lyme réfractaire, les améliorations obtenues par les antibiotiques, le souhait du patient d'arrêter les antibiotiques et l'aptitude du patient à respecter un suivi médical régulier.

L'approche idéale serait de continuer le traitement jusqu'à ce que les spirochètes du Lyme soient éradiqués. Malheureusement, à l'heure actuelle, il n'y a aucun test disponible pour prouver que les spirochètes sont éradiqués. Par conséquent, dans le cas d'une maladie de Lyme chronique, les médecins traitants doivent se fonder sur les facteurs décrits ci-dessus pour déterminer la durée du traitement.

### **38. Antibiotiques alternatifs**

Il est clairement établi que la maladie de Lyme peut devenir une maladie grave et réfractaire. En général, il n'est pas recommandé d'utiliser les antibiotiques alternatifs pour traiter une maladie de Lyme récente (aiguë) avec présence d'érythème migrant - sauf si le médecin suspecte une co-infection. Les antibiotiques alternatifs sont ceux qui sont rarement utilisés par voie orale (Céfixime, Cefdinir, Metrodinazole) ou par intraveineuse (Imipenem, Azithromycine).

D'après le groupe de travail d'ILADS on peut prendre le risque de donner ces antibiotiques alternatifs à certains patients présentant une maladie de Lyme chronique Il n'est pas certain qu'ils soient bénéfiques aux patients à faible risque. Le groupe de travail d'ILADS n'est pas arrivé à un consensus pour savoir si les bénéfices de ce traitement étaient supérieurs aux risques encourus.

### **39. Traitement des co-infections**

Le traitement de l'infection polymicrobienne dans la maladie de Lyme est en pleine évolution et change rapidement. Une maladie de Lyme - sans complications - peut être traitée avec des antibiotiques standards : oraux, intramusculaires ou intraveineux et la situation n'implique pas de se soucier des co-infections. Par contre, s'il y a une co-infection chronique ou des symptômes cliniques dus à l'ehrlichiose, la babésiose ou la bartonellose, certains experts, mais pas tous, recommandent de commencer par traiter les co-infections pour permettre aux patients de mieux répondre au traitement de la maladie de Lyme.

Pour les co-infections, la dose, la durée et le type de traitement n'ont pas été définis. Les rapports publiés sur les co-infections sont des études ouvertes et non randomisées sur le traitement d'un petit nombre de patients. La Doxycycline a été recommandée pour l'ehrlichiose. Un essai randomisé puis récemment publié sur le traitement de la Babésia Microti a montré qu'une association d'Azithromycine et d'Atovaquone était aussi efficace que le traitement oral standard avec la Clindamycine et la Quinine (55).

La décision de choisir des antibiotiques alternatifs doit être prise au cas par cas, en tenant soigneusement compte des facteurs de risque et des préférences personnelles du patient. Les patients traités de cette façon doivent être soigneusement sélectionnés et accepter de se faire suivre régulièrement. Il serait nécessaire de faire d'autres études contrôlées pour arriver à déterminer les meilleurs agents antimicrobiens contre les co-infections ainsi que la durée optimale d'un traitement.

D'autres études seront aussi nécessaires pour rechercher les antibiotiques les plus actifs pour la Bartonellose mais on sait déjà que les Fluoroquinolones, l'Azithromycine, la Doxycycline et la Rifampine donnent de bons résultats in vitro.

## **Section V : Nécessité de faire des recherches**

Le groupe de travail ILADS demande aux centres qui traitent un grand nombre de malades de Lyme de faire l'évaluation formelle de leurs programmes de traitement établis selon les directives d'IDSA. Ces évaluations permettraient de comparer les résultats obtenus par ceux qui recommandent plus d'antibiotiques que les autres.

### **40. Evolution continue des directives de traitement**

Les directives de l'IDSA recommandent un seul traitement court avec des antibiotiques mais obtiennent de mauvais résultats. Les directives de l'ILADS ont été fondées sur des preuves afin de venir en aide aux médecins traitants qui cherchaient à obtenir de meilleurs résultats sur leurs patients. Cette approche permet une évolution continue du traitement de la maladie de Lyme persistante, récurrente et réfractaire.

#### 41. Validation des directives

La plupart des études de la maladie de Lyme ont été rétrospectives, non aveugles et non contrôlées. Les doses d'antibiotiques et la durée du traitement n'étaient pas standardisées.

Le premier essai clinique en double aveugle a permis de trouver qu'un traitement hebdomadaire de 3 semaines à la Benzathine-pénicilline était plus efficace qu'un placebo pour l'arthrite de Lyme (56). Cependant, un essai clinique randomisé n'a pas prouvé l'efficacité de 90 jours de traitement aux antibiotiques sur des patients atteints de maladie de Lyme neurologique et précédemment traités pour cette pathologie. (23)

Deux autres essais randomisés sont en cours pour observer les résultats obtenus par le retraitement aux antibiotiques de patients continuant à souffrir de maladie de Lyme chronique. Les résultats devraient être bientôt disponibles (57, 58). La définition de « retraitement » est validée par un seul centre utilisant une base de données de surveillance prospective.

#### 42. Etudes comparatives

Les différences entre les directives de l'IDSA et celles de l'ILADS montrent de grandes variations dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme. Ces variations indiquent que les médecins ne suivent pas une stratégie unique pour diagnostiquer et traiter la maladie de Lyme. Les médecins traitent souvent la maladie de Lyme pendant une durée supérieure à 4 semaines puis renouvellent le traitement. (8, 19, 47, 48, 57-62). Ces décisions sont prises malgré la mise en garde sur les risques de surdiagnostic et de surtraitement (63-65).

Les médecins traitants et les centres hospitaliers ont des critères différents pour établir le diagnostic et pour traiter. Les directives et les méthodes standard utilisées pour le diagnostic de la maladie de Lyme ne sont pas toujours applicables ou appropriées aux consultations d'un médecin traitant. De plus, les manifestations cliniques de la maladie de Lyme sont souvent subtiles et atypiques.

Comme le groupe d'experts de l'IDSA n'a pas pris en compte certaines données importantes du traitement de la maladie de Lyme chronique dans ses directives, l'ILADS a pu obtenir la révision de certaines recommandations en se fondant sur des preuves. Les directives actuelles découlent de ces études fondées sur des preuves.

### Section VI : Révision périodique des directives

De nouvelles données apparaissent continuellement sur le traitement de la maladie de Lyme et des essais contrôlés randomisés sur les différents problèmes non résolus de cette maladie, sont en cours. Par conséquent, le groupe de travail ILADS a développé un système périodique et routinier pour recevoir les informations et mettre régulièrement à jour les directives. Les informations les plus récentes sont disponibles sur le site de l'ILADS : <http://www.ILADS.org>

#### 43. Hiérarchisation des directives fondées sur des preuves

Le système utilisé par l'ILADS pour classer les recommandations est semblable à celui utilisé par le groupe d'experts de l'IDSA. Cependant l'ILADS inclut dans son groupe de travail des médecins traitants, des chercheurs et des spécialistes internationaux de la maladie de Lyme.

Le groupe de travail ILADS a une représentation plus complète et plus clinique que celle de l'IDSA et les directives de l'ILADS reflètent cette différence.

**44. Table 1 Comparaison des directives clés de l'IDSA et de l'ILADS**

Condition	IDSA	ILADS
Arthrite de Lyme	B - II	A - II
Encéphalopathie	A - II	A - II
Re-traitement	Rien	A - II

Antibiotiques prolongés	Rien	A - II
Benzathine-pénicilline	D - III	B - III
Stéroïdes intra articulaires	B - III	D - III
Synovectomie articulaire	B - II	D - II
Co-infection	B - III	B - III
Séronégativité de la maladie de Lyme	Rien	A - III
Traitement associé	Rien	B - III
Traitement empirique	Rien	B - III

#### 45. Critères des directives fondées sur des preuves

Les recommandations de l'ILADS sont fondées sur 2 critères et reçoivent des notes (10) :

- La valeur de la preuve (notée par les catégories de A-E)
- La crédibilité de la donnée (notée par les chiffres Romains I-III)

La catégorie A : la recommandation est justifiée

La catégorie B : la recommandation est modérément justifiée

La catégorie C : la recommandation est optionnelle

La catégorie D : la recommandation n'est pas justifiée

La catégorie E : la recommandation est contre indiquée

La catégorie I : un essai contrôlé randomisé justifie la recommandation

La catégorie II : un essai clinique bien conçu non randomisé justifie la recommandation

La catégorie III : opinion d'un expert

#### Sources

Nos données sont tirées d'articles publiés entre 1975 et 2003. Le groupe de sélection a fait la synthèse des opinions et des publications d'experts. Il a trouvé dans Medline des études sur la maladie de Lyme chez l'être humain (1975 à 2003) et des références à des articles pertinents et des revues. Il faut y inclure aussi des extraits, des documents présentés lors de meetings professionnels et l'expérience collective du groupe de travail qui traite des dizaines de milliers de patients atteints de maladie de Lyme.

FIN

Texte traduit bénévolement par Marie-Françoise Nawrocki dans le but de promouvoir les connaissances de la maladie de Lyme auprès des personnes francophones – Janvier 2005

## Références

### The International Lyme and Associated Diseases Society

*Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2(1), (2004)

#### References

- 1 Goldoft MJ, Schulze TL, Parkin WE, Gunn RA. Lyme disease in New Jersey. *NJ Med.* 87, 579–584 (1990).
- 2 CDC. Lyme disease-United States, 2000. *MMWR* 51, 29–31 (2002).
- 3 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL *et al.* The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 121, 560–567 (1994).
- 4 Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MGE, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J. Rheumatol.* 21, 454–456 (1994).
- 5 Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin. Infect. Dis.* 32, 897–928 (2001).
- 6 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 31(Suppl. 1), 1–14 (2000).
- 7 Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 114, 472–481 (1991).
- 8 Feder HM Jr. Differences are voiced by two Lyme camps at a Connecticut public hearing on insurance coverage of Lyme disease. *Pedi atrics* 105(4 Pt 1), 855–857 (2000).
- 9 Burrascano JJ. Lyme disease. In: *Conn's Current Therapy*. WB Saunders Company, PA, USA 140–143 (1997).
- 10 Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32, 851–854 (2001).
- 11 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 20, 7–17 (1977).
- 12 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 323, 1438–1444 (1990).
- 13 Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 151, 1571–1583 (1994).
- 14 Tylewska-Wierzbanska S, Chmielewski T. Limitation of serological testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien Klin Wochenschr.* 114, 601–605 (2002).
- 15 Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Am. J. Med.* 98(4A), 52S–59S (1995).
- 16 Battaglia HR, Alvarez G, Mercau A, Fay M, Campodónico M. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: Clinical evidence. *J. Spiro Tick Dis.* 7, 22–25 (2000).
- 17 Corsaro L. Intramuscular Bicillin for persistent pediatric Lyme disease. Proceedings of the 9th International Conference on Lyme Borreliosis & Other Tick-borne Disorders (1999).
- 18 Cimmino MA, Accardo S. Long-term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann. Rheum. Dis.* 51, 1007–1008 (1992).
- 19 Fallon BA, Tager F, Keilp J, Weiss N, Liebowitz MR, Fein L, Liegner K. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J. Spiro Tick Dis.* 6, 94–102 (1999).
- 20 Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur. Neurol.* 35, 113–117 (1995).
- 21 Cameron DJ. Monitoring Lyme disease in the community – First surveillance database sentinel health site. Proceedings of the 12th Annual International Scientific Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal and Tick-Borne Disorders (1999).
- 22 Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr. Clin. North Am.* 21, 693–703 (1998).
- 23 Klempner MS, Hu LT, Evans J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 85–92 (2001).
- 24 Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann. Intern. Med.* 117, 281–285 (1992).
- 25 Stricker RB, Lautin A. The Lyme wars: time to listen. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1609–1614 (2003).
- 26 Nadelman RB, Wormser GP. Erythema migrans and early Lyme disease. *Am. J. Med.* 98(4A), S15–S24 (1995).
- 27 Nowakowski J, McKenna D, Nadelman RB *et al.* Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease. *Arch. Fam. Med.* 9, 563–567 (2000).
- 28 Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am. J. Epidemiol.* 108, 312–321 (1978).
- 29 Petrovic M, Vogelaers D, Van Renterghem L, Carton D, De Reuck J, Afschrift M. Lyme borreliosis – a review of the late stages and treatment of four cases. *Acta Clin. Belg.* 53, 178–183 (1998).
- 30 Tilton RC, Sand MN, Manak M. The Western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity and interpretive criteria with use of commercially available performance panels. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl. 1), S31–S34 (1997).
- 31 CDC. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR* 44, 590–591 (1995).
- 32 Trejevo RT, Krause PJ, Sikand VK, Schriefer ME, Ryan R, Lepore T, Porter W, Dennis DT. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. *J. Infect. Dis.* 179, 931–938 (1999).
- 33 Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 31, 3090–3095 (1993).
- 34 Harris N. An understanding of laboratory testing for Lyme disease. *J. Spiro Tick Dis.* 5, 16–26 (1998).
- 35 Ma B, Christen B, Leung D, Vigo-Pelfrey C. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.* 30, 370–376 (1992).
- 36 Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.* 33, 419–427 (1995).
- 37 Magnarelli LA. Laboratory analyses for Lyme disease. *Conn. Med.* 53, 331–334 (1989).
- 38 Krause PJ, Telford S, Spielman A, Sikand VJ, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme disease and Babesiosis:

- Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 275, 1657–1660 (1996).
- 39 Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC *et al.* Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 124, 785–791 (1996).
- 40 Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel M *et al.* 1056–1060 (1991).
- 54 Pavia CS. Current and novel therapies for Lyme disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1003–1016 (2003).
- 55 Krause PJ, Lepore T, Sikand VK *et al.* Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 1454–1458 (2000).
- 56 Steere AC, Green J, Schoen RT *et al.* Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N. Engl. J. Med.* 312, 869–874 (1985).
- 57 Fallon BA. Chronic Lyme Disease Research Study. A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial evaluating the efficacy of ten weeks of iv. ceftriaxone and effects on brain imaging. Enrollment since 2000.
- 58 Cameron DJ. Lyme Disease Retreatment Study. A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial evaluating the efficacy of oral amoxicillin for seropositive and seronegative Lyme disease. Enrollment since 2001.
- 59 Eppes SC, Klein JD, Caputo G, Rose CD. Physician beliefs, attitudes and approaches toward Lyme disease in an endemic area. *Clin. Pediatr.* 33, 130–134 (1994).
- 60 Peña CA, Mathews AA, Siddiqi NH, Strickland GT. Antibiotic therapy for Lyme disease in a population-based cohort. *Clin. Infect. Dis.* 29, 694–695 (1999).
- 61 Wahlberg P, Granlund H, Nyman D, Panelius J, Seppala I. Treatment of late Lyme borreliosis. *J. Infect.* 29, 255–261 (1994).
- 62 Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 25(Suppl. 1), S52–S56 (1997).
- 63 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.* 128, 354–362 (1998).
- 64 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 269, 1812–1816 (1993).
- 65 Sigal LH. Anxiety and persistence of Lyme disease. *Am. J. Med.* 98(4A), 74S–78S (1995).
- Website**
- 101 Burrascano JJ Jr. Managing Lyme disease: diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme borreliosis, 2003. Accessed at [www.ILADS.org](http://www.ILADS.org) on November 1, 2003.
- ILADS guidelines for Lyme disease [www.future-drugs.com](http://www.future-drugs.com)
- 41 Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 28, 153–156 (2000).
- 42 Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 61, 1455–1500 (2001).
- 43 Dattwyler RJ, Grunwaldt E, Luft BJ. Clarithromycin in treatment of early Lyme disease: a pilot study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 468–469 (1996).
- 44 Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L *et al.* Comparison of iv. penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurolog y* 44, 1203–1207 (1994).
- 45 Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 28, 569–574 (1999).
- 46 Luft BJ, Volkman DJ, Halperin JJ, Dattwyler RJ. New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 539, 352–361 (1988).
- 47 Battaglia HR, Alvarez G, Mercau A, Fay M, Campodónico M. Psychiatric symptomatology associated with presumptive Lyme disease: clinical evidence. *J. Spirol. Tick Dis.* 7, 22–25 (2000).
- 48 Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. *Infection* 24, 182–186 (1996).
- 49 Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme arthritis in children. An orthopedic perspective. *J. Bone Joint Surg. Am.* 69, 96–99 (1987).
- 50 Weiss LM. Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opin. Pharmacother.* 3, 1109–1115 (2002).
- 51 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with iv. ceftriaxone. *J. Infect. Dis.* 180, 377–383 (1999).
- 52 Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis – randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1191–1194 (1988).
- 53 Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum.* 34,