

AVIS

relatif à la borréliose de Lyme

19 février 2016

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 9 mars 2015 une saisine de la Direction générale de la santé relative aux différents modes de transmission des *Borrelia*.

Il est demandé au HCSP, en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles, de compléter le rapport publié en décembre 2014 par l'évaluation des risques éventuels de transmission des *Borrelia* par voie sexuelle, par voie materno-fœtale au cours de la grossesse et lors de l'accouchement, et via les produits sanguins labiles et les greffes d'organes, de tissus et de cellules.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants :

➤ **Transmission par voie materno-fœtale et lors de l'accouchement**

Le passage transplacentaire de *Borrelia Burgdorferi* (Bb) chez l'homme a été mis en évidence par Schlesinger PA publié en 1985 [1] chez une femme contaminée au premier trimestre, symptomatique sous la forme d'un érythème migrant multiple non traité, ayant accouché à 35 semaines d'un enfant, mort 39 heures après sa naissance et porteur d'une malformation cardiaque. L'analyse des tissus mit en évidence la présence de *Borrelia* par coloration argentique dans la rate, la moelle et les reins mais sans réaction inflammatoire associée. Un deuxième cas décrit par Mac Donald en 1987 [2] rapporte un avortement chez une femme avec une sérologie positive, non traitée. L'autopsie du fœtus révélait une malformation du septum interventriculaire. La présence de *Borrelia Burgdorferi* a été retrouvée en culture de tissu hépatique et en immunofluorescence (IF) dans le cœur, les surrénales et l'espace sous-arachnoïdien du cerveau. L'étude histopathologique révélait des anomalies du myocarde, du placenta, du foie et du cerveau mais aucune réaction inflammatoire n'était détectée. Par la suite, Mac Donald [3] publia une étude sur des autopsies périnatales dans la région de Long Island entre 1978 et 1988 et documenta 14 cas de transmission transplacentaire de *Borrelia Burgdorferi* : deux cultures (une fœtale et une placentaire) positives, deux positives en immunohistochimie, deux en coloration argentique et huit en immunofluorescence indirecte (IFI). Enfin, alors que ces cas étaient non traités, Weber [4] rapporte un cas de transmission transplacentaire chez une femme enceinte traitée par voie orale par pénicilline pendant sept jours pour un érythème migrant au premier trimestre. Des spirochètes ont été détectés (par coloration argentique et immunofluorescence directe) dans le cerveau de l'enfant décédé par atteinte cérébrale 23 heures après sa naissance.

Les études séroépidémiologiques, bien qu'elles se situent dans des régions de forte endémie, ont du mal à dégager un excès de risque concernant l'évolution des grossesses de femmes infectées. Une étude prospective incluant plus de 2 000 femmes [5] réalisée dans une région des Etats-Unis de forte endémie, reposant sur l'administration d'un autoquestionnaire et un suivi sérologique pendant la grossesse, n'a trouvé que 11 femmes séropositives à leur première visite dont 5 rapportaient avoir eu une maladie de Lyme dans le passé. Toutes ont eu une grossesse normale. Une femme a séroconverti (symptomatique au deuxième trimestre) avec une bonne évolution de sa grossesse. Les résultats ne montrent pas d'association entre la

borrélieuse de Lyme (BL) ou l'exposition aux tiques avant la grossesse et la survenue de mort fœtale, de petit poids de naissance ou de malformation congénitale. Cependant, les conclusions restent fragiles du fait d'un effectif faible de femmes contaminées. Williams CL [6] compare la prévalence des malformations congénitales dans les zones endémiques par rapport à une zone non endémique et n'a pas mis en évidence de différence significative. En revanche, il décèle une fréquence plus importante de malformations cardiaques dans la zone d'endémie. Cependant, une autre étude rétrospective cas-témoin [7] a comparé les malformations congénitales cardiaques diagnostiquées par des cardiologues dans une même région et s'est intéressée aux mamans de ces enfants (questionnaire, traitement de BL). Elle n'a pas retenu d'association entre la borrélieuse de Lyme ou les morsures de tique chez les mères et la survenue de ces malformations cardiaques.

Enfin, une étude rétrospective, réalisée dans un centre spécialisé dans les maladies à tiques à Budapest, a repris 95 cas de femmes enceintes diagnostiquées avec une borrélieuse de Lyme sur vingt-deux ans [8]. Il s'agissait de 72 érythèmes migrants, trois acrodermatites chroniques atrophiantes (ACA) et trois paralysies faciales périphériques. Vingt grossesses compliquées ont été recensées mais les effectifs sont là aussi trop petits pour permettre des comparaisons concernant une association entre un type de malformation et la borrélieuse de Lyme. En revanche, cette étude révèle un risque significativement plus élevé d'évolution péjorative de la grossesse chez les femmes non traitées par rapport à celles traitées. Néanmoins, cette étude, tout comme celle de Williams [9], ne trouve pas de sérologie positive en IgM dans les sangs de cordon ou les nouveau-nés témoignant d'une infection de l'enfant. L'étude hongroise remarque aussi une bonne évolution chez les quelques patientes avec une forme chronique d'infection tardive (acrodermatite chronique atrophiante) ce qui concorde avec le modèle animal de Silver [10] évoquant un risque plus élevé quand l'infection se produit de façon récente par rapport à la grossesse. Lakos propose un traitement des femmes enceintes infectées par ceftriaxone plus que par amoxicilline. Il constate dans son étude une meilleure évolution de la grossesse en faveur de la ceftriaxone même si cette différence est non significative.

En conclusion, si la possibilité d'une transmission transplacentaire de *Borrelia Burgdorferi* a été évoquée sur des publications anciennes de cas cliniques, le lien entre cette transmission et une évolution péjorative de la grossesse n'a pas été démontré de façon formelle. Compte tenu de l'absence de réaction inflammatoire dans les tissus des nouveau-nés ou des fœtus, il est possible que ce soit la réaction inflammatoire de la mère qui soit à l'origine d'une mauvaise évolution de la grossesse. De même, à l'heure actuelle, il n'a pas été démontré de lien entre l'infection lors de la grossesse et la survenue d'une malformation congénitale particulière. Toutefois, compte-tenu des incertitudes et en l'absence de données récentes, il importe de traiter toute femme enceinte atteinte d'une maladie de Lyme par une antibiothérapie à posologie et durée adéquates (Conférence de consensus Lyme, 2006¹).

Ainsi, nous suivons la recommandation de la conférence de consensus concernant la prophylaxie par antibiotique en cas de piqûres de tiques multiples chez la femme enceinte, en zone de forte endémie de borrélieuse de Lyme.

➤ **Transmission par le lait maternel**

Aucun cas de transmission par le lait n'a été à ce jour publié. Des PCR positives à partir de deux personnes sont mentionnées par une seule publication [11]. Cependant, la présence de bactérie vivante et infectieuse n'a jamais été démontrée.

➤ **Transmission par voie sexuelle**

Un seul article publié en 2015 [12] rapporte l'isolement en culture de *Borrelia* dans les sécrétions génitales humaines avec confirmation par PCR. Cette constatation ne signifie pas pour autant un risque de transmission. Il n'y a pas d'autre documentation clinique. Aucune

¹ 16^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borrélieuse de Lyme. 13 décembre 2006. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf

transmission sexuelle n'a, à ce jour, été démontrée chez l'homme. Les preuves d'une transmission sexuelle de *Borrelia* ont été recherchées également chez le rat, sans succès [13].

➤ **Transmission via les produits sanguins labiles**

Pour être transmise par voie transfusionnelle, la *Borrelia* doit être prélevée lors du don de sang chez un donneur en phase de bactériémie, être viable plusieurs jours dans les produits sanguins labiles déleucocytés et conservés à des températures contrôlées, puis être capable de se multiplier chez le receveur.

Concernant la phase de bactériémie, celle-ci se produit à la phase précoce de la maladie, en présence de l'érythème migrant et peut durer un peu plus d'un mois [14-16]. Cependant, dans un certain nombre de cas, en pratique clinique, on constate que les patients n'ont pas remarqué la présence d'un érythème migrant, compliquant le diagnostic de ces patients au stade précoce.

Concernant la conservation, *Borrelia burgdorferi* peut survivre plusieurs semaines dans des poches de concentrés globulaires [17-20]. Des procédés d'inactivation bactérienne efficaces sur les *Borrelia* tels que le traitement photochimique associant un psoralène (l'amotosalen), et des ondes ultra-violet de grande longueur (UVA) existent pour les plasmas ou les concentrés plaquettaires mais ne concernent pas la totalité de ces produits en France. Il n'existe pas à ce jour de procédé d'inactivation pour les concentrés globulaires [21,22].

Une publication atteste de la transmission de *Borrelia miyamotoi* chez la souris de laboratoire via une transfusion sanguine [23]. Une autre publication a démontré également dans un modèle murin la possibilité de transmission de *Borrelia Burgdorferi* par le sang [24]. Cependant, il s'agit de sang directement réinjecté sans phase de fractionnement, de stockage ou de réfrigération. De même, la souris est un animal hôte de la *Borrelia*, donc avec un système immunitaire plus « tolérant » que l'homme.

Chez l'homme, aucun cas de transmission par transfusion n'a été rapporté et ce malgré deux études de suivi de receveurs ayant reçu du sang de donneurs avec sérologie positive pour le Lyme [25,26]. A l'inverse, une parasitose, la babésiose, maladie plus rare que la borrélieuse mais transmise par les mêmes vecteurs, a fait l'objet de publications rapportant des cas humains contaminés par voie transfusionnelle [27,28].

Bien que le risque d'une transmission par transfusion ne peut être totalement exclu, l'absence de cas humain publié pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : une auto-exclusion des candidats au don de sang ayant présenté un syndrome pseudo-grippal ou une morsure récente de tique, la brièveté de la phase bactériémique et l'administration fréquente d'antibiotiques actifs sur la *Borrelia* chez les patients hospitalisés recevant une transfusion [29]. En France, l'Etablissement français du sang, au titre du principe de précaution, recommande lors de l'entretien pré-don (référentiel mars 2014) l'ajournement des candidats au don de sang atteint de maladie de Lyme et jusqu'à quinze jours après la guérison. En cas de morsure de tique dans le mois précédent, et si le candidat ne présente pas d'érythème migrant, le don est accepté mais le donneur doit le signaler en cas de survenue après le don (information post-don).

➤ **Transmission via les greffes d'organes, de tissus et de cellules**

Un article reprend les cas publiés de borrélieuse de Lyme chez les transplantés mais il s'agit de cas survenus plus de deux ans après la greffe dans des contextes de morsures de tique ou dans des régions de forte endémie. Il n'est donc pas question de transmission par la greffe [30].

D'une manière générale, la transmission par le lait maternel, par voie sexuelle ou *via* les produits sanguins et les greffes est à ce jour non documentée chez l'homme. Seule l'infection par voie materno-fœtale a pu être suspectée dans une dizaine de cas en trente ans.

En conséquence, le HCSP recommande que :

- **chez les femmes enceintes avec un diagnostic de Borréliose de Lyme, un traitement antibiotique soit prescrit pendant 14 à 21 jours²; que la prescription d'une antibioprophylaxie après piqûres de tiques multiples chez les femme enceintes en zone de forte endémie soit effectuée.**
- **des études complémentaires sur la transmission materno-fœtale ainsi que sur les autres modes de transmission, en particulier sexuelle, soient encouragées.**

La CSMT a tenu séance le 19 février 2016 : 9 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

² 16^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme. 13 décembre 2006. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf

Références

- [1] Schlesinger PA, et al. Maternal-fetal transmission of Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, *Annals of Internal Medicine* 1985; 103(1): 67-68.
- [2] MacDonald, AB, et al: Stillbirth Following Maternal Lyme Disease. *New York State Journal of Medicine*, Nov. 1987: 615-616.
- [3] MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989; 15(4): 657-77. Review.
- [4] Weber K, et al. *Burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy, *Pediatr. Infect. Dis*. 1988 ; 7: 286-89.
- [5] 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 Aug; 169(2 Pt 1): 367-74.
- [6] Williams CL, et al. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1995; 9(3): 320-30.
- [7] 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): 711-16.
- [8] Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(6): e494-8. doi: 10.1016/j.ijid.2009.07.019. Epub 2009 Nov 18.
- [9] Williams CL, et al. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1995; 9(3): 320-30.
- [10] Silver RM, et al. Fetal outcome in murine Lyme disease. *Inf Immunity* 1995; 63(1): 66-72.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172958/> (consulté le 17/02/2016).
- [11] Schmidt BL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995; 21(3): 121-28.
- [12] Middelveen MJ, et al. Culture and identification of *Borrelia* spirochetes in human vaginal and seminal secretions [version 3; referees: 1 approved, 2 not approved]. *F1000Research* 2015, 3:309 (doi: 10.12688/f1000research.5778.3).
Disponible sur <http://f1000research.com/articles/3-309/v3> (consulté le 17/02/2016).
- [13] Moody KD, Barthold SW, Relative infectivity of *Borrelia burgdorferi* in Lewis rats by various routes of inoculation, *Am. J. Trop. Hyg*. 1991; 44(3): 133-39.
- [14] Wormser GP, et al. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease. *J Infect Dis* 2008; 198 : 1358-64.
- [15] Wormser GP, et al. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Ann Intern Med* 2005; 142: 751-55.
- [16] Liveris D, et al. Improving the yield of blood cultures from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2166-68.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122717/pdf/zjm2166.pdf> (consulté le 17/02/2016).
- [17] Nadelman RB, et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in human blood stored under blood banking conditions. *Transfusion* 1990; 30(4): 298-301.
- [18] Badon SJ, et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in blood products. *Transfusion* 1989; 29(7): 581-83.
- [19] Johnson SE, et al. *Borrelia burgdorferi*: survival in experimentally infected human blood processed for transfusion. *J Infect Dis* 1990; 162(2):557-59.
- [20] Baranton G, et al. *Borrelia burgdorferi* survival in human blood samples. *Ann NY Acad Sci* 1988; 539: 444-45.
- [21] Lin L, et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria. *Transfusion* 2004; 44(10): 1496-504.
- [22] Singh Y, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006; 46(7): 1168-77.
- [23] Krause PJ, et al. Blood transfusion transmission of the tick-borne relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in mice. *Transfusion* 2015; 55(3): 593-97.
- [24] Gabitzsch ES, et al. Transfer of *Borrelia burgdorferi* s.s. infection via blood transfusion in a murine model. *J Parasitol* 2006; 92(4): 869-70.

- [25] Gerber MA, et al. The risk of acquiring Lyme disease or babesiosis from a blood transfusion. *J Infect Dis.* 1994; 170(1): 231-34.
- [26] Bohme M, et al. [Infections with *Borrelia burgdorferi* in Würzburg blood donors: antibody prevalence, clinical aspects and pathogen detection in antibody positive donors]. *Beitr Infusionsther.* 1992; 30: 96-9.
- [27] Anderson JF, et al. *Babesia microti*, human babesiosis, and *Borrelia burgdorferi* in Connecticut. *J Clin Microbiol* 1991; 29(12): 2779-83.
- [28] Herwaldt BL, et al. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med* 2011; 155:509-19.
- [29] Ginzburg Y, et al. Why has *Borrelia burgdorferi* not been transmitted by blood transfusion? *Transfusion.* 2015; 55(3): 593-97.
- [30] Assi MA, et al. Lyme disease followed by human granulocytic anaplasmosis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9(1): 66-72.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Le 19 février 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr