



**HAL**  
open science

# Étude prospective et multicentrique des parcours de soins de patients suspects de maladie de Lyme chronique

Rémi Pascal

► **To cite this version:**

Rémi Pascal. Étude prospective et multicentrique des parcours de soins de patients suspects de maladie de Lyme chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01782582

**HAL Id: dumas-01782582**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01782582>**

Submitted on 19 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée par

**PASCAL Rémi**

Né le 10/02/1989 à Clermont-Ferrand

---

**Etude prospective et  
multicentrique des  
parcours de soins de  
patients suspects de  
maladie de Lyme  
chronique**

**Thèse soutenue à Rennes**

**le 12 décembre 2017**

devant le jury composé de :

**Pr Pierre TATTEVIN**

Professeur Infectiologie- CHU Rennes  
*Président du jury/ Co-directeur de thèse*

**Pr Matthieu REVEST**

Professeur Infectiologie – CHU Rennes  
*Examineur*

**Dr Brigitte DEGEILH**

MCU-PH Parasitologie Mycologie- CHU Rennes  
*Examineur*

**Dr Jean-Marc CHAPPLAIN**

Praticien Hospitalier – CHU Rennes  
*Examineur*

**Dr Anthony CHAPRON**

Chef de clinique Médecine Générale–DMG Rennes  
*Co-directeur de thèse*

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISOT Pierre Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénérologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie

GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre + consultanat	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale

LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé )	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie

ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT Louis	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

## Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINe Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale



GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierrick (maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie

THEAUDIN Marie épouse SALIOU

Neurologie

TURLIN Bruno

Anatomie et cytologie pathologiques

VERDIER Marie-Clémence  
(Lorne)

Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique;  
addictologie

ZIELINSKI Agata

## Remerciements

### **Au Professeur Pierre TATTEVIN**

Merci de m'avoir guidé tout au long de ce travail, et pour le temps que vous avez consacré à la direction de ce travail. Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

### **Au Professeur Matthieu REVEST**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail.

### **Au Docteur Brigitte DEGEILH**

Merci pour vos précieux conseils, et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Vous me faites l'honneur de participer à mon jury.

### **Au Docteur Jean-Marc CHAPPLAIN**

Merci pour vos précieux conseils, et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Vous me faites l'honneur de participer à mon jury.

### **Au Docteur Anthony CHAPRON**

Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils, notamment pour le travail de synthèse, et pour tout le temps que tu as consacré à la direction de ce travail. Ce fût un réel plaisir de travailler avec toi.

A l'ensemble de mes co-internes qui m'ont accompagné durant ces années d'internat.

A l'ensemble de ma famille, à mes parents, mes frangins et leurs copines, ainsi qu'à l'ensemble de ma belle-famille, pour votre soutien et votre intérêt pour ce long travail.

A Caroline, pour ton soutien, ton amour. Tu as toujours su trouver les mots pour m'aider à surmonter mes doutes et me donner confiance.

A Iris, petite fleur qui nous offre déjà tant de bonheur.

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>METHODE</b> .....	<b>15</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
Diagramme de flux.....	<b>17</b>
Caractéristiques de la population incluse .....	<b>18</b>
Les parcours de soins .....	<b>20</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
L'errance diagnostique .....	<b>26</b>
L'errance médicale .....	<b>29</b>
L'errance thérapeutique.....	<b>29</b>
Problématiques sociétales .....	<b>30</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>32</b>

## Liste des documents annexés

<b>Annexe 1</b> : Contexte et Problématiques.....	<b>34</b>
<b>Annexe 2</b> : Résultats.....	<b>41</b>
<b>Annexe 3</b> : Questionnaire patient.....	<b>46</b>
<b>Annexe 4</b> : Fiche médicale.....	<b>52</b>
<b>Annexe 5</b> : Information Patient.....	<b>53</b>
<b>Annexe 6</b> : Information Médecin .....	<b>54</b>

# Résumé

## Introduction :

La maladie de Lyme dans sa forme chronique reste controversée. L'objectif de l'étude est de décrire la diversité des parcours de soins des patients pour lesquels une forme chronique de la maladie de Lyme était suspectée.

## Méthode :

Enquête transversale par auto-questionnaire auprès de patients recrutés pendant un an en consultation d'infectiologie (trois CHU) et dans deux groupes nationaux de patients. Analyses descriptives et comparaison des sous-populations selon leurs sérologies et modes de recrutement.

## Résultats :

108 patients inclus (44 en consultation, 64 via les associations) : 65% rapportaient un érythème migrant, 46% avaient une sérologie positive, 81% ressentait une asthénie chronique avec altération de leur qualité de vie (score de 73,1/100, *Nottingham Health Profile*). Il n'existait pas de différence de symptomatologie et de qualité de vie entre séropositifs et séronégatifs. Les patients d'association s'étaient plus auto-diagnostiqués (9% vs 41% ;  $p < 0,05$ ), ont consulté plus d'intervenants (32% vs 52% ;  $p < 0,05$ ) notamment paramédicaux ( $p < 0,05$ ). Les séronégatifs recouraient le plus à un « spécialiste de Lyme » ( $p = 0,048$ ). Les attentes prioritaires étaient la guérison (22%), la reconnaissance (17%), l'écoute et le respect (16%).

## Discussion :

Les parcours de soins témoignent de l'errance médicale, diagnostique et thérapeutique. L'interprétation de la piqûre de tique et de l'érythème migrant reste délicate pour faire le lien avec la symptomatologie complexe et aspécifique. Le diagnostic doit sans cesse être réévalué (nombreux diagnostics différentiels). Promouvoir la construction et le suivi de cohortes, d'études cliniques et sociologiques, est nécessaire, afin d'améliorer la prise en charge globale de ces patients en situation complexe.

## Introduction

La maladie de Lyme est liée à des spirochètes du genre *Borrelia*, dont l'incidence est estimée par les réseaux sentinelles à 84 cas pour 100000 personnes en 2016, soit environ 54647 cas déclarés par an en France (1). La maladie, diagnostiquée sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, biologiques, est traitée par une antibiothérapie adaptée au patient et au stade de développement de la maladie (2).

Un *syndrome post-Lyme* a été décrit (3), regroupant des symptômes cliniques subjectifs et complexes, qui persisteraient de façon chronique dans les mois ou années après un traitement antibiotique pourtant bien conduit lors des phases primaire et tardive. La symptomatologie n'est plus typique des formes classiques de la maladie de Lyme, parfois de durée prolongée, identique à une maladie chronique, sans pour autant d'infection évolutive (4).

La *maladie de Lyme chronique*, donne une définition plus large et controversée (5) pour expliquer les symptômes complexes de certains patients (douleurs persistantes, symptômes neurocognitifs, asthénie...) pour lesquels aucune évidence scientifique n'a montré de relation entre ces symptômes et *Borrelia*.

Cette forme chronique reste controversée sur les différents aspects de sa définition : épidémiologie et physiopathologie (6), place de la clinique (7) et de la sérologie (8) dans le diagnostic, traitements proposés (Annexe 1).

Ces controverses internationales rencontrent un retentissement médiatique et judiciaire croissant.

Les polémiques et la médiatisation du sujet peuvent altérer la relation entre médecins et patients. Les parcours des patients suspects d'une forme chronique de la maladie de Lyme semblent complexes mais n'ont jamais été précisément décrits.

L'objectif de cette étude est de décrire les parcours de soins des patients pour lesquels une forme chronique de la maladie de Lyme est suspectée.

## METHODE

Une enquête transversale multicentrique par auto-questionnaire de patients suspects de la maladie de Lyme chronique a été conduite entre juin 2016 et mai 2017.

### *Modalités de recrutement des patients :*

Les services d'infectiologie des CHU de Rennes, Limoges et Strasbourg ont participé à l'étude. Le questionnaire était proposé par l'infectiologue à chaque patient consultant pour le motif de suspicion de maladie de Lyme chronique, accompagné d'une fiche d'information et de consentement ; une fiche médicale anonyme était complétée par le médecin. Pour chaque centre, un médecin référent a été désigné afin de coordonner l'étude au niveau local et adresser chaque dossier papier (questionnaire et fiche médicale) à l'investigateur principal (Annexes 4, 5, 6).

Le recrutement en milieu associatif a concerné, après leur accord de participation, un groupe de patients constitué sur le réseau social Facebook® et l'association France Lyme. Chaque patient souhaitant participer adressait son questionnaire à l'investigateur principal, par un courriel dédié ou par voie postale.

### *Population :*

Etait inclus tout patient consultant en infectiologie en milieu hospitalier pour une suspicion de maladie de Lyme chronique, ou qui déclarait au sein du milieu associatif être atteint d'une suspicion de maladie de Lyme chronique.

Aucun critère de non-inclusion n'était prévu.

Etait considéré comme patient séropositif tout patient déclarant avoir réalisé au moins une sérologie de Lyme avec résultat positif, confirmé par Western Blot. Pour les patients inclus via les CHU, cette séropositivité était confirmée par l'infectiologue. Pour les patients inclus via les associations, le résultat était uniquement déclaratif. Le critère portant sur la sérologie a été retenu pour catégoriser les patients, sans préjuger du lien ou non entre une sérologie (dont la pertinence est soumise à débats) et le diagnostic de maladie de Lyme.

### *Auto-questionnaires :*

Les auto-questionnaires ont été construits à partir des données de la littérature et de l'avis de 4 médecins concernés par le sujet. Ils ont été pré-testés avant le début de l'étude pour vérifier l'intelligibilité avant administration à la population d'étude.

Les questionnaires anonymes comportaient 27 questions fermées et deux questions ouvertes (Annexe 3) concernant :

- les caractéristiques sociodémographiques des patients, antécédents et histoire de la maladie (notion de piqûre de tique et d'érythème migrant)



- une évaluation de la qualité de vie par l'échelle de *Nottingham Health Profil* (Annexe 3, partie 3) indicateur de santé perceptuelle validé par l'INSERM (9) comportant 38 questions, pour un score variant entre 0 (excellente qualité de vie) à 100 (mauvaise qualité de vie), portant sur différentes dimensions de qualité de vie (énergie ; douleur ; sommeil ; mobilité ; émotions ; isolement social).
- le parcours de soin : symptomatologie attribuée à la maladie de Lyme chronique, diagnostics différentiels évoqués, examens complémentaires réalisés, recours aux soignants, thérapeutiques engagées et leurs bénéfiques ressentis ;
- les attentes des patients pour leur prise en charge.

*Analyses statistiques :*

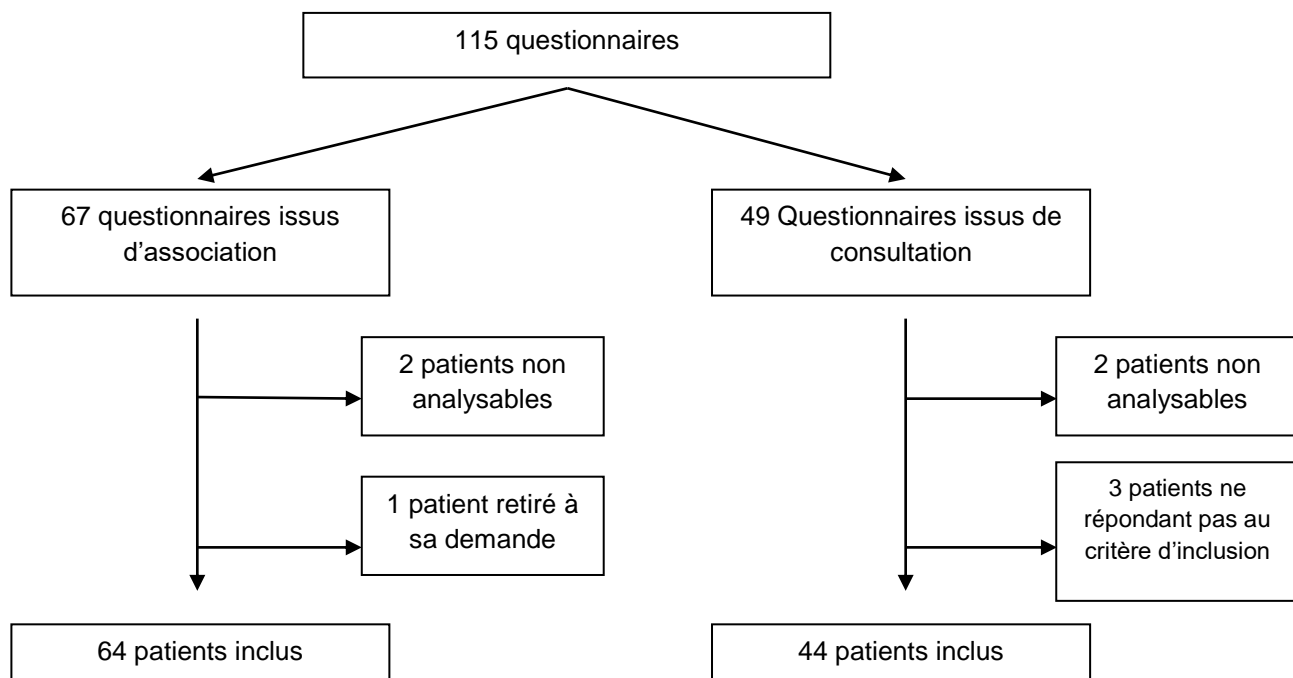
L'analyse descriptive des données a été réalisée sous Excel ®. L'analyse comparative a été réalisée sous BiostaTGV®, selon le mode de recrutement des patients et leur statut sérologique. Les tests du Khi 2 et de Fisher, et le test de Student pour les comparaisons de moyennes d'âge et de qualité de vie.

*Considérations éthiques et réglementaires :*

L'étude a obtenu l'accord du comité d'éthique du CHU de Rennes le 29/04/2016 (avis n° 16.59). L'avis d'un CPP n'était pas requis selon la législation en vigueur au moment du début de cette étude.

## RESULTATS

### A. Diagramme des flux de patients



Sur 115 questionnaires reçus : 108 patients inclus, 4 questionnaires non analysables car données manquantes, 3 questionnaires non analysés ne répondant pas au critère d'inclusion.

Un patient, n'ayant pas réalisé de sérologie, n'a pas été inclus dans l'analyse comparative selon statut sérologique.

## B. Caractéristiques de la population incluse :

L'âge moyen des patients était de 51 (+/- 14) ans, avec une prédominance de femmes (52%). L'histoire de la maladie de ces patients retrouvait dans 89% des cas un antécédent de piqûre de tique et dans 65% des cas un érythème migrant, sans différence selon les sous-groupes analysés (Tableau 1).

**Tableau 1 : Histoire de la maladie.**

	Ensemble (n=108)		Patients de consultations (n=44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Patients Séropositifs (n=50)		Patients Séronégatifs (n=57)		(p)
<b>Antécédent de piqûre de tique</b>	<b>85</b>	(89%)	<b>35</b>	(37%)	<b>50</b>	(53%)	1	<b>39</b>	(78%)	<b>45</b>	(79%)	0,90
Présence d'EM* parmi ceux rapportant une piqûre	<b>49</b>	(58%)	<b>19</b>	(54%)	<b>30</b>	(60%)	0,60	<b>25</b>	(64%)	<b>23</b>	(51%)	0,23
<b>Antécédent d'Erythème Migrant</b>	<b>54</b>	(65%)	<b>20</b>	(24%)	<b>34</b>	(41%)	0,55	<b>27</b>	(54%)	<b>26</b>	(46%)	0,38
Patients mis sous antibiothérapie suite à l'EM*	<b>24</b>	(44%)	<b>8</b>	(40%)	<b>16</b>	(47%)	0,82	<b>14</b>	(52%)	<b>10</b>	(38%)	0,48

\* EM=Erythème Migrant

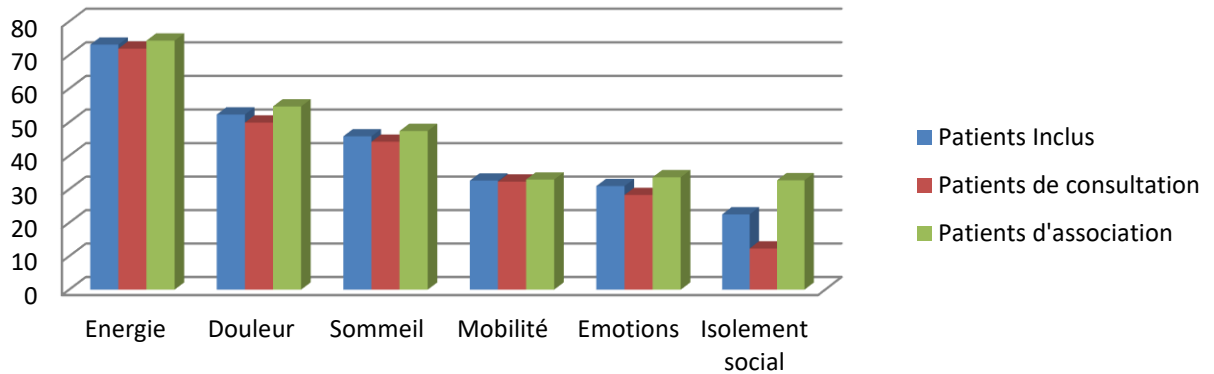
Les principaux antécédents rapportés étaient un syndrome anxio-dépressif et/ou un trouble bipolaire (n=17,15%), des pathologies thyroïdiennes (n=8, 7%), neurologiques (n=7, 6%) et rhumatismales (n=6, 5%) (Annexe 2, Tableau 5).

La dimension de qualité de vie la plus altérée était « l'énergie » (score moyen des patients inclus=73,1/100 au *NHP*) (Annexe 2, Tableau 6).

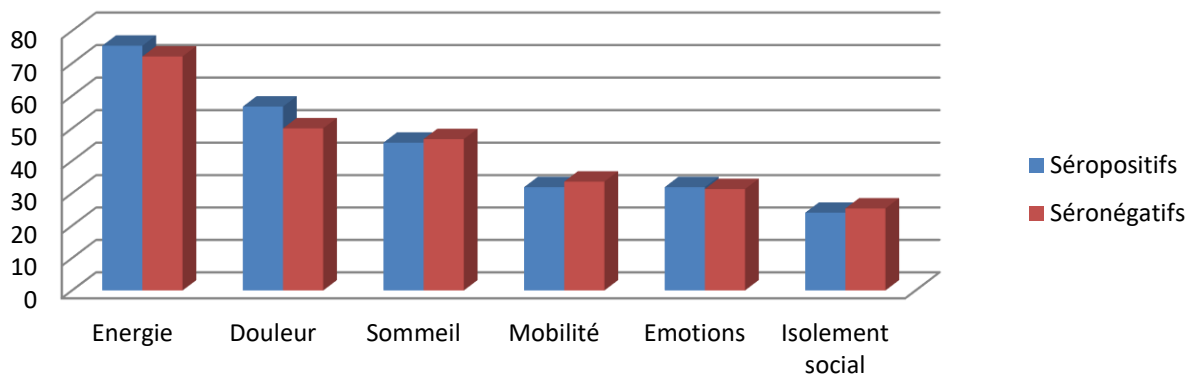
Les patients d'association étaient significativement plus isolés socialement (12,3 vs. 32,7, p<0,05) que les patients de consultation (Figure 1a).

La sérologie ne permettait pas de différencier les patients en terme de qualité de vie (Figure 1b).

**Figure 1a** : Moyennes des scores de qualité de vie (*Nottingham Health Profile*) entre les patients inclus, de consultation et d'association, pour chaque dimension de qualité de vie.



**Figure 1b** : Moyennes des scores de qualité de vie (*Nottingham Health Profile*) entre les groupes séropositifs et séronégatifs, pour chaque dimension de qualité de vie



## C. Les Parcours de Soins

### a. *Symptomatologie rapportée :*

Les principaux symptômes rapportés (Annexe 2, Tableau 7) étaient : asthénie chronique (n=87, 81%) ; troubles cognitifs avec troubles de l'attention et/ou de la concentration (n=87, 81%) et troubles mnésiques (n=69, 64%) ; syndrome douloureux avec myalgies (n=84, 78%) et arthralgies (n=83, 77%) ; syndrome anxio-dépressif (n=58, 54%).

Divers symptômes étaient également rapportés : troubles neurologiques (n=18, 17%), céphalées (n=14, 13%), syndrome vertigineux (n=12, 11%), troubles de la vision (n=17, 16%) et de l'audition (n=8, 7%), troubles digestifs (n=14, 13%).

Il n'existait pas de différence significative entre patients séropositifs et séronégatifs en terme de symptomatologie.

Les patients vus en consultation rapportaient moins de troubles mnésiques (50% vs. 73%,  $p < 0,05$ ), et de troubles du sommeil (0% vs. 11%,  $p < 0,05$ ) que les patients recrutés par les associations.

La symptomatologie et la qualité de vie pouvaient avoir un retentissement professionnel : 18% ont déclaré être sans emploi, en invalidité ou en temps partiel suite à la maladie ; de façon significative chez les patients d'association (27% vs 5%,  $p < 0,05$ ) et les patients séronégatifs (25% vs 10%,  $p < 0,05$ ).

### b. *L'histoire para-clinique :*

46% des patients rapportaient au moins une sérologie positive, confirmée par western blot, sans différence significative selon le mode de recrutement (Annexe 2, Tableau 8).

15 patients rapportaient la réalisation d'une ponction lombaire : 4 patients (dont 3 séropositifs) avaient un résultat positif; 11 patients (dont 6 séropositifs) avaient un résultat négatif.

23% des patients inclus ont réalisé d'autres examens à visée diagnostique :

- Le frottis goutte épaisse sanguin réalisé et déclaré positif pour 5 patients, tous séronégatifs.
- L'Elispot (enzyme-linked immunospot, test d'immunologie basé sur le test ELISA), réalisé par 12 patients, déclaré positif par 10 patients (dont 4 séropositifs).
- Tests en laboratoire vétérinaire, réalisés et déclarés positifs par 3 patients séronégatifs.

Certains patients ont bénéficié de la recherche de co-infections à *Borrelia burgdorferi* (babésiose et rickettsiose) ou d'autres germes (*Bartonella* ; *Chlamydia* ; *Treponema* ; *Mycoplasma* ; *Trichinella* ; *Herpesviridae*; *Candida*).

c. Les différents intervenants rencontrés.

**Tableau 2 : Les différents intervenants rencontrés.**

	Ensemble (n=108)		Patients de consultations (n=44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Séropositifs (n=50)		Séronégatifs (n=57)		(p)
<b>Intervenants de première hypothèse diagnostique.</b>												
<b>Intervenants médicaux</b>												
Médecin Généraliste	43	(40%)	25	(57%)	18	(28%)	<0,05	21	(42%)	21	(37%)	0,59
Médecin spécialiste	16	(15%)	7	(16%)	9	(14%)	0,79	10	(20%)	6	(11%)	0,17
Médecin dit « Spécialiste de Lyme »	8	(7%)	1	(2%)	7	(11%)	0,14*	2	(4%)	5	(9%)	0,44*
<b>Auto-diagnostic</b>	<b>30</b>	<b>(28%)</b>	<b>4</b>	<b>(9%)</b>	<b>26</b>	<b>(41%)</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>14</b>	<b>(28%)</b>	<b>16</b>	<b>(28%)</b>	<b>1</b>
<b>Intervenants paramédicaux</b>	<b>7</b>	<b>(6%)</b>	<b>4</b>	<b>(9%)</b>	<b>3</b>	<b>(5%)</b>	<b>0,44*</b>	<b>1</b>	<b>(2%)</b>	<b>6</b>	<b>(11%)</b>	<b>0,12*</b>

Sont désignés comme médecin dit « Spécialiste de Lyme » les médecins se spécialisant dans la prise en charge des patients suspects de maladie de Lyme chronique et proposant des prises en charge non reconnues par les actuelles recommandations.

**Nombre d'intervenants médicaux et paramédicaux pour chaque patient durant le parcours de soin.**

≤ 3 intervenants	53	(49%)	24	(55%)	29	(45%)	0,35	24	(48%)	24	(42%)	0,54
> 3 intervenants	47	(44%)	14	(32%)	33	(52%)	<0,05	20	(40%)	29	(51%)	0,82

Le seuil de 3 intervenants a été fixé par la pratique, si l'on considère que le schéma classique d'un parcours de soin est la consultation d'un médecin généraliste, suivie de la consultation d'au moins deux spécialistes.

**Les différents types d'intervenants rencontrés.**

<b>Intervenants Médicaux</b>												
Médecin Généraliste	79	(73%)	32	(73%)	47	(73%)	0,93	37	(74%)	42	(74%)	0,97
« Spécialiste de Lyme »	37	(34%)	4	(9%)	33	(52%)	<0,05	12	(24%)	24	(42%)	<0,05
Neurologue	37	(34%)	12	(27%)	25	(39%)	0,29	16	(32%)	21	(37%)	0,60
Infectiologue	33	(31%)	8	(18%)	25	(39%)	<0,05	19	(38%)	14	(25%)	0,40
Rhumatologue	21	(19%)	8	(18%)	13	(20%)	0,78	8	(16%)	13	(23%)	0,38
Autres	44	(41%)	13	(30%)	31	(48%)	0,63	27	(54%)	17	(30%)	<0,05
<b>Intervenant Paramédicaux</b>	<b>60</b>	<b>(56%)</b>	<b>15</b>	<b>(34%)</b>	<b>45</b>	<b>(70%)</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>16</b>	<b>(32%)</b>	<b>43</b>	<b>(75%)</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Automédication</b>	<b>7</b>	<b>(6%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	<b>(11%)</b>	<b>&lt;0,05*</b>	<b>2</b>	<b>(4%)</b>	<b>5</b>	<b>(9%)</b>	<b>0,44*</b>

**Autres intervenants médicaux** (par ordre de fréquence):

Internistes, Endocrinologue, Oncologue, Centre anti-douleur, Néphrologue, Gastroentérologue, Urologue, Dermatologue, ORL, Ophtalmologue.

**Intervenants para médicaux** (par ordre de fréquence): Ostéopathe, Homéopathe, Naturopathe, Acupuncteur, Kinésithérapeute, Psychologue, Sophrologue, Hypnose, Médecin spécialiste du sommeil, Nutritionniste.

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

La première hypothèse diagnostique de maladie de Lyme chronique (Tableau 2) a été émise dans 40% des cas par un médecin généraliste, notamment chez les patients du groupe consultation (57% vs 28% ;  $p<0,05$ ).

Les patients d'associations, via l'influence des médias ou de leurs entourages, avaient évoqué plus souvent eux-mêmes le diagnostic (9% vs 41% ;  $p<0,05$ ).

Ils consultaient également un plus grand nombre d'intervenants médicaux et paramédicaux (32% vs 52% ;  $p<0,05$ ).

Le médecin généraliste était le principal intervenant médical ( $n=79$ , 73%).

Les médecins dits « spécialistes de Lyme » ont été consultés par 34% des patients, notamment les patients séronégatifs (24% vs 42% ;  $p<0,05$ ) et d'association (9% vs 52% ;  $p<0,05$ ).

Les infectiologues ont été consultés par 31% des patients, principalement par les patients d'association (18% vs 39% ;  $p<0,05$ ).

Les patients séropositifs ont eu plus recours aux intervenants médicaux (54% vs 30% ;  $p<0,05$ ) et les patients d'association (34% vs 70% ;  $p<0,05$ ) et séronégatifs (32% vs 75% ;  $p<0,05$ ) ont eu plus recours aux intervenants paramédicaux.

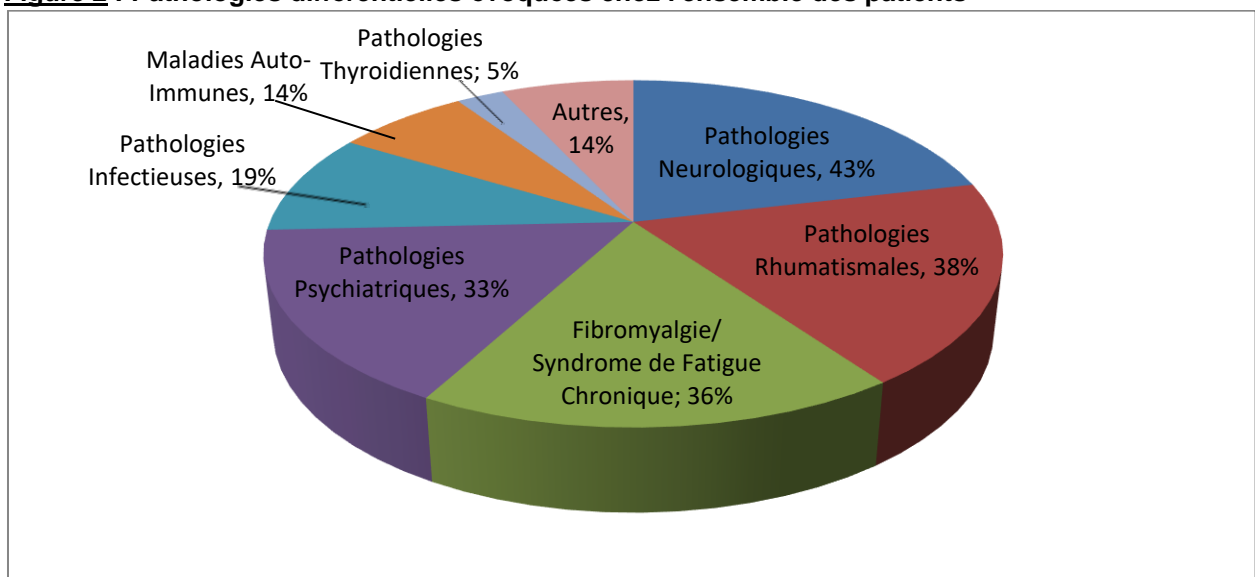
Les patients séropositifs ont eu un diagnostic plus précoce (44% vs 21% ;  $p<0,05$ ) que les patients séronégatifs.

Les patients d'association ont eu plus recours à l'automédication (0% vs 7% ;  $p<0,05$ ) que les patients de consultation.

#### d. Les diagnostics différentiels évoqués

Pour 39% des patients un diagnostic différentiel avait été évoqué (Figure 2).

**Figure 2 : Pathologies différentielles évoquées chez l'ensemble des patients**



Par exemple, parmi les pathologies neurologiques évoquées (n=18, 43%) ont été cités les diagnostics de : sclérose en plaques ; sclérose latérale amyotrophique ; syndrome cérébelleux ; maladie de Parkinson. Les pathologies psychiatriques ont été plus souvent évoquées chez les patients d'associations (6% vs 50% ;  $p < 0,05$ ) (Annexe 2, Tableau 9).

Parmi les patients de consultation, certains médecins ont avancé dans la fiche médicale (Annexe 4), de façon spontanée puisque non demandé initialement, leur hypothèse diagnostique en alternative du Lyme chronique (Annexe 2, Tableau 10). En aucun cas cet avis médical n'est remis en cause, étant émis dans le cadre d'une prise en charge individuelle.

Un avis (2%) était en faveur d'une maladie de Lyme chronique, chez un patient séronégatif.

Le diagnostic était exclu pour 23 patients (52%) et il persistait un doute diagnostique chez 11 patients (25%).

Il n'existait pas de différence significative entre séropositifs et séronégatifs.



e. Les différents traitements et leur bénéfice ressenti.

Les patients ont exposé les différents types de traitements auxquels ils ont eu recours et apporté leur avis sur le bénéfice ressenti (Tableau 3).

**Tableau 3 : Les différents types de traitement reçus et leur bénéfice ressenti.**

Intervention	Effectif	Effet Bénéfique	Remarques
<b>Prises en charge suivant les recommandations actuelles (conférence de consensus SPILF 2006)</b>			
<b>C3G seule</b>	<b>17 (16%)</b>	<b>10/17 (59%)</b>	Traitement plus courant chez les séropositifs que chez les séronégatifs : 26% vs. 7% (p<0.05)
<b>Amoxicilline seule</b>	<b>16 (15%)</b>	<b>6/16 (38%)</b>	-
<b>Cycline seule</b>	<b>14 (13%)</b>	<b>7/14 (50%)</b>	-
<b>Prises en charge médicales ne suivant pas les recommandations actuelles</b>			
<b>Association de traitements divers</b>	<b>21 (17%)</b>	<b>17/21 (81%)</b>	Traitements plus courant chez les patients d'association que de consultation : 31% vs 2% (p<0,05)
<b>Traitement psychiatrique</b>	<b>16 (15%)</b>	<b>4/16 (25%)</b>	-
<b>Prises En charge Paramédicales</b>			
<b>Régime alimentaire</b>	<b>20 (19%)</b>	<b>15/20 (75%)</b>	Prise en charge plus courante chez les patients d'association que de consultation : 28% vs 5% (p<0,05)
<b>Phytothérapie seule</b>	<b>19 (18%)</b>	<b>15/19 (79%)</b>	Prise en charge plus courante chez les patients d'association que de consultation : 25% vs 7% (p<0,05)
<b>Ostéopathie/Relaxation</b>	<b>16 (15%)</b>	<b>10/16 (63%)</b>	-

**Association de traitements divers** comprend : association d'antibiothérapie +/- antiparasitaire +/- antifongiques +/- phytothérapie +/- antipaludéen.

**Traitements psychotropes** : Benzodiazépines, Antidépresseurs, Hypnotiques

A la question libre, « *selon vous, quelle prise en charge a été la plus efficace ?* », l'association de l'antibiothérapie avec d'autres traitements (anti-parasitaires, anti-paludéens, anti-fongiques) ou prises en charge (phytothérapie, régime alimentaire), généralement administrés par des médecins dits « spécialistes de Lyme », étaient rapportés comme bénéfiques, notamment chez les patients d'association (0% vs 17% ;  $p < 0,05$ ), sans différence significative entre séropositifs et séronégatifs.

f. L'attente des patients

Sur l'ensemble des patients, 22% souhaitaient l'obtention d'une guérison par un traitement optimal avec peu d'effets secondaires ; 9% souhaitaient améliorer leur qualité de vie ; 8% souhaitaient avoir un diagnostic clair ; 9% étaient volontaires pour participer à la recherche diagnostique et thérapeutique. Des traitements dits alternatifs étaient envisagés par 7% des patients.

Concernant les relations avec les soignants : 16% attendaient une meilleure écoute et un respect de leur souffrance, 4% attendaient qu'ils aient une meilleure connaissance de la maladie.

Les attentes sociales (17% des patients) concernaient le remboursement des soins et la mise en invalidité professionnelle.

## DISCUSSION

La description des parcours de soins de patients suspects d'une forme chronique de la maladie de Lyme a permis de mettre en évidence leur errance diagnostique, médicale et thérapeutique.

L'étude *The phenomenon of chronic Lyme : an observational study* (10) portant sur des patients attribuant leurs symptômes à une infection chronique à *Borrelia*, retrouvait également une population avec une qualité de vie altérée, dont l'asthénie chronique était le symptôme prédominant. D'autres auteurs (11) ont également montré une errance thérapeutique et l'importance du recours à des « alternatives ».

L'originalité de notre étude est d'aborder la globalité du parcours des patients, de la suspicion diagnostique à leur prise en charge.

L'inclusion était volontairement large visant une population hétérogène pour décrire la diversité des parcours. Le recueil de données, via un auto-questionnaire, expose cependant à un biais d'information.

Dans le groupe « consultation », sur 3 centres et une période d'un an, un nombre peu satisfaisant de questionnaires a été reçu. Les raisons peuvent être la longueur du questionnaire pour un temps limité de consultation, l'oubli de proposition du questionnaire et l'absence de participation de certains médecins sollicités.

Analyser des patients issus du milieu associatif nous a permis de viser une population ayant pu suivre des parcours en dehors du milieu médical conventionnel. Cependant, des polémiques sur les réseaux sociaux et quelques mails virulents ont amené l'association « France Lyme » à se démarquer de l'étude, raccourcissant la durée d'inclusion de ce sous-groupe.

### *L'errance diagnostique :*

La prise en charge dès la phase primaire de la maladie de Lyme doit être améliorée versant patient et médecin car les liens avec les symptômes ultérieurs attribués à la forme chronique sont difficiles à établir. Il est nécessaire d'approfondir la physiopathologie et d'établir des critères diagnostiques ; un bilan standardisé de diagnostic et de suivi a été proposé (12) en objectivant de façon plus approfondie les troubles neurologiques et cognitifs post-morsure de tique.

- *Piqûre de tique et érythème migrant sont parfois négligés.*

Une majorité de patients (65%) rapportaient un EM. Ce critère diagnostique de maladie de Lyme est retrouvé 70 à 95% des cas en Europe (6) ; néanmoins son absence n'exclut pas une infection à *Borrelia*, ni la transmission d'autres micro-organismes (6). Pourtant 44% des patients n'ont pas été traité pour un EM ; les raisons peuvent être : soit absence de consultation et défaut d'information du grand public sur le risque et l'aspect d'un EM, soit absence de traitement de la part du médecin, et alors défaut de formation médicale.

La seule notion de piqure de tique, sans notion d'EM, rapportée par 33% des patients ne constitue pas à elle seule un critère diagnostique (6).

Certains patients (8%) attribuaient leurs symptômes à la maladie de Lyme, sans rapporter de piqûre de tique et/ou d'EM, c'est-à-dire sans arguments d'anamnèse.

- *Une symptomatologie complexe altérant la qualité de vie.*

Le tableau clinique de Lyme chronique (3) doit amener à approfondir l'étude de sa physiopathologie :

- l'implication possible mais rare de *Borrelia* dans les troubles cognitifs en zone d'endémie a été montrée (13).
- un mécanisme auto-immun et inflammatoire chronique dans le système nerveux périphérique et central a été rapporté (14). Hormis la paralysie faciale, l'atteinte d'autres paires crâniennes a été rapportée, notamment dans notre étude : diplopie, hypoacousie.
- des cas de pathologies neuropsychiatriques, liées à une infection à *Borrelia* via un mécanisme inflammatoire et immunitaire, ont été exposés (15).
- il reste enfin à définir le rôle des co-infections dans la symptomatologie chronique.

La qualité de vie est altérée, notamment sa dimension « énergie » dans laquelle s'inscrit l'asthénie chronique. *Johnson et al* en 2014 (16) montraient également une baisse de la qualité de vie avec limitation des activités et majoration du recours aux soins.

Le *Nottingham Health Profile* a permis, via un questionnaire validé et reproductible, de quantifier de façon plus courte que le SF-36 (17), la perception de la qualité de vie sous différents angles, notamment physique, émotionnel et social ; sa principale limite étant le format de réponse binaire ne permettant pas au patient de nuancer sa réponse.

- *Une symptomatologie aspécifique :*

La démarche diagnostique se complexifie par la symptomatologie, non spécifique d'une infection à *Borrelia*, et commune à de nombreuses pathologies, notamment auto-immunes et inflammatoires.

Notre étude a identifié une diversité de diagnostics différentiels similaire à d'autres auteurs (18) :

- les rhumatismes dégénératifs (arthralgies et lombo-sciatalgies) ; il a été montré une possible monoradiculopathie multiple liée à *Borrelia*, similaire à une radiculopathie d'origine mécanique (18), symptôme rare avec spécificité faible.

- les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie), confondus avec Lyme chronique par le mécanisme auto-immun et inflammatoire (18) .

- la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, de par la symptomatologie complexe (syndrome douloureux et asthénie chroniques) ;

- les pathologies psychiatriques, de par les symptômes neuropsychiatriques en lien avec une infection chronique à *Borrelia* (15).

Ces symptômes complexes aspécifiques, pris de façon isolés, constituent difficilement des arguments diagnostiques à eux seuls, obligeant une réévaluation régulière du diagnostic.

- *Sérologie nécessaire mais non suffisante*

La sérologie, seul argument potentiellement objectif, n'est pas suffisante à elle seule pour valider l'hypothèse diagnostique, et doit être intégrée dans un contexte épidémiologique et clinique (19).

Des controverses entourent la fiabilité de la sérologie : variabilité des performances analytiques des tests, spécificité relative des anticorps, causes de faux négatifs et de faux positifs, corrélation avec la persistance des signes cliniques.

Une sérologie négative ne suffirait pas à exclure le diagnostic, et une sérologie positive pourrait correspondre à une cicatrice sérologique, sans lien avec les symptômes (20).

Dans ce contexte, des patients se tournent vers des méthodes de diagnostic alternatives. Ces tests non validés peuvent être faussement positifs : le patient peut s'immiscer dans une certitude diagnostique avec des conséquences non négligeables sur sa prise en charge.

Notre étude décrit des discordances entre sérologie et tests alternatifs. Evaluer ces tests est nécessaire, tant ils ont une importance dans le parcours de soin des patients.

### *L'errance médicale :*

Le médecin généraliste, premier intervenant médical, a un rôle fondamental dans l'orientation et l'information du patient, afin de ne pas sur- ou sous-diagnostiquer la maladie de Lyme.

La médiatisation joue un rôle non négligeable dans l'errance, 41% des patients d'association ont pu fonder leur certitude diagnostique par les médias ou internet. Le médecin doit y faire face et aider le patient à faire le tri. Le risque d'informations non vérifiées ou disproportionnées est réel (21).

L'errance médicale est surtout liée au résultat sérologique. Les patients séronégatifs ont plus consulté des intervenants paramédicaux et des médecins dits « spécialistes de Lyme », proposant des prises en charge hors recommandations, traduisant la défiance de patients à l'égard de la médecine conventionnelle.

### *L'errance thérapeutique :*

Cette étude décrit les différentes thérapeutiques testées par les patients et leur bénéfice ressentis. Les prises en charge suivant les recommandations actuelles (antibiothérapies) ont plus concerné les patients séropositifs. Pourtant, des controverses persistent concernant l'antibiothérapie au long cours (22), non efficace selon plusieurs études (23) et non dénuée d'effets secondaires (24).

Les traitements hors recommandations et l'automédication concernent essentiellement les patients séronégatifs et issus d'association. La combinaison de différents traitements (antibiotiques, antiparasitaires, antifongiques, phytothérapie, anti-paludéen) était déclarée bénéfique par 17 patients sur 21. Ces protocoles restent difficiles à évaluer, de par la diversité d'association, de posologie et de durée. Une étude (11) a montré l'absence d'une réelle logique de prescription, que ce soit sur la durée ou la nature de la molécule, et la faible efficacité selon les patients ; une autre étude est néanmoins en faveur d'une efficacité *in vitro*. (25).

Certaines pratiques (phytothérapie, homéopathie, régimes alimentaires, médecine manuelle, psychologie) pourraient être intéressantes sur le plan symptomatique, mais doivent être évaluées.

Une des attentes des patients est l'écoute et le respect de leurs plaintes. Certains s'orientent pour cela vers des médecines alternatives car « *se sentant rejetés par le système de soin classique* »(11). Des centres de soin dédiés pourraient permettre le temps de l'écoute, une prise en charge globale, et d'éviter certaines dérives thérapeutiques coûteuses voire dangereuses.

L'approche symptomatique, non pharmacologique, et l'empathie sont indispensables et peuvent se révéler bénéfiques (26). La difficulté reste la certitude inébranlable de Lyme chronique par certains patients, soulagés de mettre un nom sur leurs symptômes ressentis, face à un médecin qui ne peut l'affirmer faute d'arguments.

### *Problématiques sociétales :*

La description des parcours met en exergue leur retentissement professionnel (invalidité), financier (perte d'emploi, traitements coûteux) et moral (isolement socioprofessionnel par exemple).

Des situations de détérioration du lien de confiance médecin-patient ont été décrites et incitent à ce que les médecins restent ouverts au dialogue sans délégitimer le vécu de ces patients.

La médiatisation expose des témoignages de patients en errance. La recherche médicale doit se poursuivre en dépassant ces réalités et expériences individuelles pour aboutir à des études de niveau de preuve élevé (27). La médiatisation a cependant l'avantage de renforcer la prévention du Lyme en sensibilisant professionnels de santé et public, mais a l'inconvénient de parfois jouer sur les peurs et les émotions, entraînant un clivage entre patients et médecins par la radicalité de certains propos.

La première démarche pour répondre à l'ensemble des problématiques doit être collaborative et multidisciplinaire.

Le plan ministériel de 2016 de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques (28), répond à l'ensemble des problématiques, par la collaboration entre professionnels et patients et le développement des connaissances et de la recherche, afin de renforcer la surveillance et la prévention, et d'améliorer le diagnostic et les prises en charge.

Des études de cohortes avec suivi médical rapproché permettront sans doute de mieux répondre aux différentes problématiques. Par exemple l'étude *the HUNTICK prospective cohort study* (29) permettra d'évaluer les facteurs de risque de développement du syndrome post-Lyme (dont le rôle des co-infections) et de comprendre les différentes manifestations cliniques d'une borréliose de Lyme après traitement.

## CONCLUSION

Cette étude a permis de décrire les parcours de soins de patients ayant accepté de répondre à des auto-questionnaires mis à leur disposition entre juin 2016 et mai 2017 dans les consultations d'infectiologie de 3 CHU et dans deux groupes nationaux de patients suspects de Lyme chronique.

Elle nous a permis de faire ressortir l'errance diagnostique, de par les nombreuses incertitudes clinique et biologique, l'errance thérapeutique qui en découle, ainsi que l'errance du parcours de ces patients se décrivant en souffrance.

Il apparait nécessaire que médecins et patients travaillent ensemble, pour promouvoir la réalisation de suivi de cohortes, d'études cliniques diagnostique et thérapeutique, et d'études sociologiques, afin d'améliorer la prise en charge globale de ces patients.



## Références Bibliographiques

1. InVS. Données épidémiologiques / Borréliose de lyme . Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme, France, 2009-2016 (Réseau Sentinelles). Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
2. SPILF. Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Décembre 2006. Paris; France. Disponible sur : [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2006-Lyme\\_court.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-Lyme_court.pdf)
3. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005 Dec;34(6):1340–5.
4. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, et al. Long-term Assessment of Post-Treatment Symptoms in Patients With Culture-Confirmed Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1800–6.
5. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease." *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1422–30.
6. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun*. 2015 Feb;57:82–115.
7. Papo T. [Could aspecific symptoms be related to Borrelia infection?]. *Med Mal Infect*. 2007 Aug;37(7–8):507–10.
8. Assous M-V. [Laboratory methods for the diagnosis of clinical forms of Lyme borreliosis]. *Med Mal Infect*. 2007 Aug;37(7–8):487–95.
9. CRES. Nord-Pas-De-Calais - Indicateur de santé perceptuelle de Nottingham - ISPN (Nottingham Health Profile - NHP). Disponible sur : <http://www.reseau-asteria.fr/Documents/fichenottingham.pdf>
10. Ljøstad U, Mygland Å. The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *European Journal of Neurology [Internet]*. 2012 Aug 1 [cited 2016 Apr 14];19(8):1128–35. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2012.03691.x/abstract>
11. Baud O, Mabru E, Lesens O. Prescriptions liées à la prise en charge alternative de patients suspects de maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2017 Oct 20];47(4, Supplement):S150. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X17305140>
12. Roche Lanquetot M-O, Ader F, Durand M-C, Carlier R, Defferriere H, Dinh A, et al. Enquête étiologique standardisée sur une cohorte de 30 patients atteints de troubles neurologiques et cognitifs chroniques après piqûre de tiques. *Médecine et Maladies Infectieuses [Internet]*. 2008 Oct [cited 2016 Jan 12];38(10):543–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X08001649>
13. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme neuroborreliosis and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(4):1087–93.
14. Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFN $\alpha$  activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol*. 2013 Feb 15;255(1–2):85–91.
15. Bransfield RC. The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. *Open Neurol J*. 2012;6:88–93.

16. Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014;2:e322.
17. Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res*. 2013 Feb;22(1):75–84.
18. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Sep;26(9):611–7.
19. Hansmann Y, Jaulhac B, Lipsker D, Christmann D. [Diagnosing Lyme disease: the role of clinical and complementary examination]. *Med Mal Infect*. 2004 Jun;34 Suppl 1:S88-91.
20. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Nov 5];16(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1468-4>
21. Yiannakoulis N, Tooby R, Sturrock SL. Celebrity over science? An analysis of Lyme disease video content on YouTube. *Soc Sci Med*. 2017 Oct;191:57–60.
22. Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Med*. 2015 Aug;44(7–8):828–31.
23. Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15;45(2):143–8.
24. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):1107–9.
25. Feng J, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter PG, Zhang Y. A Drug Combination Screen Identifies Drugs Active against Amoxicillin-Induced Round Bodies of In Vitro *Borrelia burgdorferi* Persists from an FDA Drug Library. *Front Microbiol*. 2016;7:743.
26. Steere AC, Arvikar SL. Editorial commentary: what constitutes appropriate treatment of post-Lyme disease symptoms and other pain and fatigue syndromes? *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 15;60(12):1783–5.
27. Arquembourg J. Le traitement médiatique de la maladie de Lyme. 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie 21 au 23 juin 2017. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-media-lyme-arquembourg.pdf>
28. Geebelen L, Lernout T, Kabamba-Mukadi B, Saegeman V, Sprong H, Van Gucht S, et al. The HUMTICK study: protocol for a prospective cohort study on post-treatment Lyme disease syndrome and the disease and cost burden of Lyme borreliosis in Belgium. *Arch Public Health*. 2017;75:42.
29. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. septembre 2016. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese\\_lyme\\_v\\_aes\\_290916.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_lyme_v_aes_290916.pdf)

## **Annexe 1 : Contexte et Problématiques**

La maladie de Lyme est une zoonose bactérienne liée à des spirochètes du genre *Borrelia* (comprenant entre autres *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, et *B. afzelii*) transmises principalement par des tiques dures du genre *Ixodes spp* (*Ixodes ricinus* en Europe, *I. scapularis* et *I. pacificus* aux Etats-Unis) qui évoluent selon trois stades (larve, nymphe et adulte) et seuls les deux derniers stades (nymphe et adulte femelle) sont infectants (1).

Le diagnostic de cette maladie repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et épidémiologiques.

Les *manifestations cliniques* sont bien décrites (2) :

- phase primaire avec apparition d'un érythème migrant, dans un contexte de piqûre de tique (entre 3 et 30 jours après) ;
- puis phase tardive secondaire (si phase primaire non traitée ou passée inaperçue) avec manifestations seules ou associées : articulaires ou neurologiques (et de façon plus rare : cutanées, oculaires, cardiaques, ORL, ophtalmologiques ou hépatiques) ;
- puis phase tertiaire (plus rare, active plusieurs mois ou années après la piqûre) avec manifestations spécifiques : articulaires, neurologiques, cutanées.

Le *diagnostic biologique* repose sur la réalisation de la sérologie (test ELISA, confirmé seulement si positif par un test Western-Blot), et selon le stade de la maladie: culture ou PCR sur tissus (peau) ou liquides (synovial, cérébrospinal), synthèse intra-thécale d'anticorps.

Si la cohérence clinico-biologique existe (symptomatologie évocatrice et biologie en faveur), alors un diagnostic est établi et un traitement, efficace et bien toléré, peut être établi selon des recommandations bien précises.

Deux situations sont néanmoins de diagnostic incertain (3) : les signes exprimés sont ceux d'une maladie de Lyme, mais la sérologie est douteuse ; le tableau clinique est complexe, avec manifestations subjectives, mais la sérologie s'avère positive.

Cependant il a été décrit le syndrome post-Lyme (4) : symptômes cliniques subjectifs et complexes, attribués à la maladie de Lyme, persistants de façon chronique dans les mois ou années qui suivent une piqûre de tique, malgré un traitement antibiotique bien conduit lors des phases primaire et tardive. Ces signes cliniques ne sont plus alors typiques des formes classiques de la maladie de Lyme et sont moins spécifiques (comme par exemple des arthralgies au lieu d'arthrites), et s'accompagnent d'un éventail très large de symptômes. Ce syndrome peut être de durée prolongée et s'installer comme une maladie chronique, sans pour autant d'infection évolutive (5).

L'étude *A Critical Appraisal of Chronic Lyme Disease* (6) donne une définition plus large et controversée qui est « la maladie de Lyme chronique » : terme utilisé en Europe et USA pour expliquer les symptômes que présentent certains patients (douleurs persistantes, symptômes neurocognitifs, asthénie...), pour lesquels aucune évidence scientifique n'a montré de relation entre ces symptômes et *Borrelia*.

Cette notion de maladie de Lyme chronique, déjà décrite depuis de nombreuses années notamment aux Etats-Unis, fait l'objet de nombreuses controverses, maintenant développées en France et en Europe, avec un retentissement médiatique et judiciaire.

Quelles sont, en bref, les différentes *problématiques* liées à la forme chronique de la maladie de Lyme?

1) L'épidémiologie et la représentativité de cette maladie :

Un débat de chiffres existe concernant l'épidémiologie de cette maladie. En France, selon les réseaux sentinelles, il y aurait eu en 2015 près de 33 202 nouveaux cas recensés, mais certaines associations de patients parlent de 65 000 nouveaux cas par an soit des centaines de milliers de cas (7), et considèrent donc l'infection comme sous-évaluée.

Cette différence d'appréciation est probablement liée aux différentes définitions de la maladie de Lyme, puisque les réseaux de santé publiques recensent les borrélioses avérées cliniquement et biologiquement (phases primaires et tardives) (8), alors que les associations de patients répondent à une définition plus large, à savoir des symptômes attribués à la maladie de Lyme, avec plus ou moins l'évidence clinique et sérologique.

Une disparité existe selon les régions de France avec une incidence élevée dans l'Est et le centre, et basses à l'ouest et sud-méditerranéen (8), mais qui semble se modifier de plus en plus selon les comportements de l'Homme et les modifications climatiques.

2) La physiopathologie de cette maladie

Elle reste complexe car la bactérie *Borrelia* est un spirochète difficile à mettre en évidence, rendant généralement le diagnostic de certitude difficile.

On sait néanmoins que la bactérie peut, quelques semaines après la phase d'infection cutanée, se disséminer de façon hémotogène et se loger dans différents tissus de l'organisme (notamment neurologiques, articulaires ou cutanées), et l'infection peut alors prendre une forme évolutive plus lente. Les cas, restant cependant rares, d'acrodermatite atrophiante chronique (9), de neuroborrélioses (10) et d'arthrite chronique (11) en sont des exemples.

Le syndrome post-Lyme, défini comme étant la persistance de signes cliniques malgré un traitement antibiotique bien mené, serait dû à la persistance de phénomènes déclenchés par l'infection, alors que la bactérie n'est plus présente. De même, le terme « maladie de Lyme chronique » suggère une infection chronique, mais la présence de bactéries dans l'organisme de patients souffrant de douleurs chroniques est difficile à montrer.

Plusieurs hypothèses expliquant ce phénomène chronique sont mises en avant (12) :

- Hypothèse d'un mécanisme auto-immun, en relation avec une susceptibilité génétique de l'hôte (13) (14), qui entrainerait un processus inflammatoire chronique, comme cela a été montré dans les neuroborrélioses (15) et les arthrites chroniques. Le mécanisme auto-immun et inflammatoire lié à la persistance de l'ADN de *Borrelia* dans les tissus est développé dans l'article « *Doctor says you are cured, but you still feel the pain.* » (16)

- Hypothèse de la persistance de germes infectieux intra-tissulaires dans certains tissus de l'organisme malgré l'antibiothérapie (17) (18) ; *Borrelia* aurait en effet des capacités identiques à celles d'autres agents infectieux chroniques (comme *Mycobactéria*, *Brucella*, *Treponema*), et pourrait changer de forme et de métabolisme. Des recherches portent actuellement sur le génome de la bactérie (12), car sa structure génétique lui permettrait de s'adapter à la réponse immunitaire de l'hôte. Une étude a pu retrouver la persistance du génome de bactéries chez des 1,7% des patients avec un érythème migrant après un traitement antibiotique adapté (19).

Il a été montré qu'un traitement antibiotique peut altérer *in vitro* la viabilité de *Borrelia* qui reste alors dans un état de métabolisme ralenti (20). Une étude réalisée chez des souris (21), montre que des traces de *Borrelia*, sous

forme de génome, d'antigènes ou de bactéries entières, peuvent rester présentes, avec ou sans antibiothérapie préalable.

La persistance de *Borrelia* dans l'organisme est donc possible, mais n'est pas obligatoirement associé à des symptômes cliniques (12).

### 3) Le diagnostic

Il doit reposer avant tout sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques. Le diagnostic de cette forme chronique de Lyme devient alors particulièrement difficile, d'une part car l'ensemble des symptômes restent dans 80% des cas subjectifs et aspécifiques (22) mais également car la fiabilité de la sérologie est de plus en plus remise en cause, ce qui est à l'origine de conflits.

Les problématiques relatives à la sérologie, technique indirecte, sont liées au fait :

- Qu'il existe une grande variabilité des performances analytiques des tests (23) (24) et que le résultat dépend de la qualité de l'interprétation faite par le biologiste (3) ;

- Que les anticorps ont une spécificité relative et ne permettent pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique, et c'est pour cela que la sérologie a peu d'intérêt dans le suivi puisqu'elle peut rester positive plusieurs années alors que les symptômes ont disparus définitivement (25).

Une sérologie de Lyme positive ne signifie donc pas forcément une activité de la maladie.

- Que la séronégativité serait due à la séquestration des anticorps dans des complexes immuns, ou encore à la localisation intracellulaire de la bactérie (26). La recherche d'anticorps dans le sérum peut également être négative au début de la neuroborréliose aigue, bien que le dosage des immunoglobulines soit positif dans le LCR ; néanmoins dans le cas de manifestations tardives, le taux d'anticorps IgG est en général positif (27).

- Que l'existence de « faux positifs » serait secondaire à une réaction croisée avec les anticorps antisiphilitiques dirigés contre la même famille bactérienne (les spirochètes), ainsi qu'avec d'autres infections (*EBV*, *HSV*, *CMV*, *Plasmodium*) ; des réactions croisées sont également observées chez des patients porteurs de maladies auto-immunes (27).

La séropositivité ne suffit alors pas à définir la maladie.

- Que la recherche antigénique a longtemps été limitée à une seule *Borrelia*, toutes les espèces ne seraient pas détectées par les tests ; néanmoins, les communautés antigéniques entre elles suffiraient à positiver la sérologie.

- Que l'étalon serait choisi arbitrairement pour le calibrage sur l'hypothèse d'une borréliose pour 5% d'une population saine(25).

Parmi les techniques directes, la culture bactériologique est peu sensible (notamment sur LCR et liquide articulaire) (28) et la recherche d'ADN par PCR dans le sang a une faible sensibilité, mais reste supérieure à celle de la culture sur des échantillons de tissus, comme la membrane synoviale ou les biopsies cutanées, ce qui est peu réalisé en pratique (29). L'examen microscopique au fond noir (ou en contraste de phase) a une faible sensibilité (charge bactérienne réduite dans les tissus et les liquides de ponction) et une spécificité modérée (artefacts responsables de résultats faussement positifs). Cette méthode n'est actuellement pas validée.(30)

La sérologie a une bonne valeur prédictive négative et reste le test validé le plus performant actuellement en raison des limites des techniques directes.

Il existe d'autres tests potentiels, qualifiés par certains praticiens comme plus sensibles, mais qui restent non validés scientifiquement chez l'Homme (certains tests sont utilisés en médecine vétérinaire) (31).

Par ailleurs se pose le problème des co-infections (comme *Babesia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia* et *Bartonella*) transmis par les tiques, réservoirs à micro-organismes (2), et de leur rôle dans la physiopathologie et la symptomatologie (3).

En effet, les tiques peuvent transmettre simultanément plusieurs agents pathogènes, pouvant être potentiellement à l'origine de processus inflammatoires chroniques. Ces co-infections sont dues soit à la morsure d'une même tique, si infectée par plusieurs agents, soit à des morsures multiples. Les maladies liées à ces micro-organismes restent encore méconnues, et les tests utilisés sont vétérinaires.

Une des difficultés de la terminologie « maladie de Lyme chronique » est l'amalgame fréquent entre infection à *Borrelia* et co-infections, et recoupe donc souvent le terme de « maladies vectorielles à tique ».

Le lien entre symptômes et type d'infection est alors difficile. Le risque est alors d'associer à la borréliose de Lyme de nombreux symptômes mal définis et d'attribuer à tort le diagnostic d'infection chronique à *Borrelia*, et de méconnaître d'autres diagnostics différentiels.

Mais l'inverse est néanmoins vrai, certains patients peuvent être traités à tort, parfois avec des traitements lourds, pour des diagnostics différentiels non clairement définis.

#### 4) Les thérapeutiques

Si le diagnostic est confirmé ou fortement suspecté, les antibiotiques recommandés (2) (pour une durée d'environ 28 jours, en général Doxycycline pour les formes articulaires, Ceftriaxone pour les formes neurologiques) sont le plus souvent actifs mais la persistance de symptômes après la fin du traitement amène certains praticiens à appliquer une antibiothérapie au long cours.

Celle-ci est remise en cause de par son efficacité par plusieurs études (32) (33) et ses nombreux effets indésirables (34) mais l'évaluation fait défaut en terme d'essai clinique, de par l'incertitude diagnostique liée à cette maladie. Une amélioration des fonctions cognitives après 10 semaines de traitement a été montrée, mais cette amélioration ne se confirme pas à 6 mois (35) (36).

Aux Etats-Unis, les recommandations de l'IDSA (*Infectious Disease Society of America*) sont remis en question : le site officiel des National Guideline Clearing House (37) a abandonné les recommandations de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (38) pour celles de l'ILADS (*International Lyme and Associated Diseases Society*) (39)

De nouveaux protocoles de traitement non validés actuellement sont de plus en plus proposés par certains médecins, avec l'utilisation de traitements antiparasitaires, antifongiques, antipaludéen, et de phytothérapie, de façon alternée sur plusieurs mois.

#### 5) Le retentissement médiatique et sociétal

Le sujet de la maladie de Lyme chronique prend ces dernières années, de par ses nombreuses problématiques, une place de plus en plus importante sur le plan médiatique, que ce soit en Europe ou aux Etats-unis (40) , avec des débats parfois virulents sur la réalité ou non de la forme chronique de la maladie de Lyme.

De nombreux médias ont créés un état d'alerte autour de ce sujet (41) (42), certains patients peuvent se reporter aux médias pour expliquer leurs symptômes. De nombreuses associations de patients ont été créées depuis 2007 et même au sein de la communauté médicale, le sujet de la maladie de Lyme peut diviser (43) (44) (45).

Ce sujet a eu un retentissement judiciaire : des médecins ont été poursuivis par l'ordre des médecins pour ne pas avoir suivi les recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme, une centaine de patients ont assigné en responsabilité civile cinq laboratoires développant les tests de dépistage, et en mai 2016 une plainte de 70 patients est déposée contre l'état car non reconnaissance de cette maladie, souhaitant un statut et la mise en place d'un parcours de soin standardisé devant l'errance médicale.

Enfin la maladie de Lyme a eu un retentissement politique : une loi a été votée aux Etats Unis et un plan ministériel a été proposé en France (46).

## Références Bibliographiques

1. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014 Jun;105(6):1049–72.
2. SPILF. Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Décembre 2006. Paris; France. Disponible sur : [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/2006-Lyme\\_court.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-Lyme_court.pdf)
3. HCSP. Borréliose de Lyme. État des connaissances. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 Mar. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=465>
4. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005 Dec;34(6):1340–5.
5. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, et al. Long-term Assessment of Post-Treatment Symptoms in Patients With Culture-Confirmed Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1800–6.
6. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease." *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1422–30.
7. Association France Lyme. Controverses. Média-tiques. Disponible sur : <http://francelyme.fr/mediatiques/la-maladie-de-lyme/lyme-controverses/>
8. InVS. Données épidémiologiques / Borréliose de lyme . Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme, France, 2009-2016 (Réseau Sentinelles). Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
9. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):685–92.
10. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*. 1996 Sep;174(3):623–7.
11. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 1994 Jan 27;330(4):229–34.
12. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun*. 2015 Feb;57:82–115.
13. Chandra A, Latov N, Wormser GP, Marques AR, Alaedini A. Epitope mapping of antibodies to VlsE protein of *Borrelia burgdorferi* in post-Lyme disease syndrome. *Clin Immunol*. 2011 Oct;141(1):103–10.

14. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N, et al. Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. *Brain Behav Immun*. 2010 Aug;24(6):1018–24.
15. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister H-W. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med*. 2008 Apr;14(3–4):205–12.
16. Cervantes J. Doctor says you are cured, but you still feel the pain. *Borrelia* DNA persistence in Lyme disease. *Microbes Infect*. 2017 Oct;19(9–10):459–63.
17. Phillips SE, Burrascano JJ, Harris NS, Johnson L, Smith PV, Stricker RB. Chronic infection in “post-Lyme borreliosis syndrome.” *Int J Epidemiol*. 2005 Dec;34(6):1439-1440; author reply 1440-1443.
18. Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme disease. *Microbes Infect*. 2004 Mar;6(3):312–8.
19. Hunfeld K-P, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Krawczyk P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1294–301.
20. Iyer R, Mukherjee P, Wang K, Simons J, Wormser GP, Schwartz I. Detection of *Borrelia burgdorferi* nucleic acids after antibiotic treatment does not confirm viability. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):857–62.
21. Bockenstedt LK, Mao J, Hodzic E, Barthold SW, Fish D. Detection of attenuated, noninfectious spirochetes in *Borrelia burgdorferi*-infected mice after antibiotic treatment. *J Infect Dis*. 2002 Nov 15;186(10):1430–7.
22. Papo T. [Could aspecific symptoms be related to *Borrelia* infection?]. *Med Mal Infect*. 2007 Aug;37(7–8):507–10.
23. Hansmann Y, Leyer C, Lefebvre N, Revest M, Rabaud C, Alfandari S, et al. Feedback on difficulties raised by the interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme disease. *Med Mal Infect*. 2014 May;44(5):199–205.
24. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-*Borrelia* antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;30(8):1027–32.
25. Assous M-V. [Laboratory methods for the diagnosis of clinical forms of Lyme borreliosis]. *Med Mal Infect*. 2007 Aug;37(7–8):487–95.
26. Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J. Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet*. 1990 Feb 10;335(8685):312–5.
27. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme . Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1585f757cbadac99e7994160f4ee173b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1585f757cbadac99e7994160f4ee173b.pdf)
28. Karlsson M, Hovind-Hougen K, Svenungsson B, Stiernstedt G. Cultivation and characterization of spirochetes from cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1990 Mar;28(3):473–9.
29. Bil-Lula I, Matuszek P, Pfeiffer T, Woźniak M. Lyme Borreliosis--the Utility of Improved Real-Time PCR Assay in the Detection of *Borrelia burgdorferi* Infections. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Aug;24(4):663–70.
30. Jaulhac B. Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme: Disponible sur <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/09/16.9.20-JAULHAC-site.pdf>
31. Dessau RB. Microscopy of human blood for *Borrelia burgdorferi* and *Babesia* without clinical or scientific rationale. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(6):420–1.
32. Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):665–9.



33. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1209–20.
34. Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S, Greenhow T, et al. Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Jun 16;66(23):607–9.
35. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13):992–1003.
36. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003 Jun 24;60(12):1923–30.
37. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. | National Guideline Clearinghouse. Disponible sur : <https://www.guideline.gov/summaries/summary/49320>
38. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. 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 Nov 1;43(9):1089–134.
39. Treatment Guidelines for Lyme Disease from ILADS. Disponible sur : <http://www.ilads.org/lyme/treatment-guideline.php>
40. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis.* 2011 Sep;11(9):713–9.
41. Maladie de Lyme, le complotisme appliqué aux acariens. Disponible sur : <http://www.lejdd.fr/Societe/Sante/Maladie-de-Lyme-le-complotisme-applique-aux-acariens-810259>
42. MALADIE DE LYME. Le cri d'alarme de 100 médecins : "Il y a urgence" - 29 août 2016 - L'Obs. Disponible sur : <http://tempsreel.nouvelobs.com/sante/20160712.OBS4474/maladie-de-lyme-le-cri-d-alar-me-de-100-medecins-il-y-a-urgence.html>
43. Maladie de Lyme. Prise de position de l'Académie nationale de médecine | Académie nationale de médecine. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/publication100100588/>
44. "Les cabinets des généralistes sont remplis de malades de Lyme" | egora.fr. Disponible sur : <https://www.egora.fr/actus-pro/sante-publique/21679-les-cabinets-des-generalistes-sont-remplis-de-malades-de-lyme>
45. Borgermans L, Perronne C, Balicer R, Polasek O, Obsomer V. Lyme disease: time for a new approach? *BMJ.* 2015;351:h6520.
46. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques 2016. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese\\_lyme\\_v\\_aes\\_290916.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_lyme_v_aes_290916.pdf)

## Annexe 2 : Résultats

**Tableau 4** : Caractéristiques sociodémographiques.

	Ensemble (n=108)		Patients de consultations (n =44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Patients Séropositifs (n=50)		Patients Séronégatifs (n=57)		(p)
<b>Age Moyen</b> (années)	51 +/- 14		52 +/- 15		51 +/- 14		0,92	52 +/- 15		51 +/- 14		0,014
<b>SEXE</b>												
Féminin	<b>56</b>	(52%)	<b>18</b>	(41%)	<b>38</b>	(59%)	0,06	<b>21</b>	(42%)	<b>34</b>	(60%)	0,07
<b>REGION <sup>1</sup></b>												
Très forte endémie	<b>18</b>	(17%)	<b>15</b>	(34%)	<b>3</b>	(5%)	<0,05	<b>13</b>	(26%)	<b>5</b>	(9%)	<0,05
Forte endémie	<b>18</b>	(17%)	<b>3</b>	(7%)	<b>15</b>	(23%)	<0,05	<b>7</b>	(14%)	<b>11</b>	(19%)	0,46
Moyenne Endémie	<b>3</b>	(3%)	<b>1</b>	(2%)	<b>2</b>	(3%)	1*	<b>2</b>	(4%)	<b>1</b>	(2%)	0,60*
Faible Endémie	<b>49</b>	(45%)	<b>23</b>	(52%)	<b>26</b>	(41%)	0,23	<b>19</b>	(38%)	<b>29</b>	(51%)	0,18
Très Faible Endémie	<b>16</b>	(15%)	<b>1</b>	(2%)	<b>15</b>	(23%)	<0,05	<b>8</b>	(16%)	<b>8</b>	(14%)	0,77
<b>MILIEU</b>												
Urbain	<b>26</b>	(24%)	<b>6</b>	(14%)	<b>20</b>	(31%)	<0,05	<b>12</b>	(24%)	<b>13</b>	(23%)	0,88
Semi-Urbain	<b>28</b>	(26%)	<b>13</b>	(30%)	<b>15</b>	(23%)	0,47	<b>14</b>	(28%)	<b>14</b>	(25%)	0,68
Rural	<b>51</b>	(47%)	<b>23</b>	(52%)	<b>28</b>	(44%)	0,38	<b>23</b>	(46%)	<b>28</b>	(49%)	0,75
<b>SITUATION FAMILIALE</b>												
En couple	<b>78</b>	(72%)	<b>32</b>	(73%)	<b>46</b>	(72%)	0,92	<b>41</b>	(82%)	<b>37</b>	(65%)	0,07

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

<sup>1</sup> Les régions d'endémie sont déterminées selon l'estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France entre 2010 et 2015 réalisée par les réseaux sentinelles (incidence en /100 000 habitants) (1)

- Très forte endémie (> 157) : Limousin
- Forte endémie (90-157) : Rhône Alpes, Midi Pyrénées, Alsace, Franche Comté
- Moyenne Endémie (66-89) : Poitou Charente ; Champagne Ardenne
- Faible Endémie (29-65) : Aquitaine ; Auvergne ; Centre ; Bretagne ; Haute-Normandie ; Basse-Normandie ; Ile de France ; Lorraine ; Corse
- Très Faible Endémie (1-28) : Nord pas de Calais ; Pays de la Loire ; Languedoc Roussillon ; PACA ; Bourgogne
- Endémie Nulle : Picardie

**Tableau 5 : Antécédents.**

	Ensemble (n=108)		Patients de consultations (n=44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Patients Séropositifs (n=50)		Patients Séronégatifs (n=57)		(p)
<b>Antécédents Psychiatriques</b>												
Syndrome anxio-dépressif et/ou Troubles Bipolaires	17	(15%)	9	(20%)	8	(13%)	0,26	8	(16%)	9	(16%)	0,97
<b>Antécédents Médicaux</b>												
Pathologies Thyroïdiennes	8	(7%)	4	(9%)	4	(6%)	0,71*	3	(6%)	5	(9%)	0,72*
Pathologies Neurologiques	7	(6%)	3	(7%)	4	(6%)	1*	3	(6%)	4	(7%)	1*
Pathologies Rhumatismales	6	(5%)	4	(9%)	2	(3%)	0,22*	3	(6%)	3	(5%)	1*
Pathologies Auto-Immunes	2	(2%)	1	(2%)	1	(2%)	1*	1	(2%)	1	(2%)	1*
Algodystrophie	2	(2%)	-		2	(3%)	0,51*	-		2	(4%)	0,50*

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

**Pathologies Thyroïdiennes** : Thyroïdite auto-immune ; Hypothyroïdie ; Cancer papillaire.

**Pathologies neurologiques** : Méningite ; Epilepsie ; Migraine ; Lésion cérébrale ; Névralgie faciale ;  
Maladie de Parkinson.

**Pathologies Rhumatismales** : Arthrose ; Canal Lombaire Etroit ; Hernie discale ; Spondylarthropathie.

**Pathologies Auto-Immunes** : Vascularite ; Syndrome de Goujerot-Sjogren.

**Tableau 6 : Moyennes des scores de qualité de vie (Nottingham Health Profile) pour chaque dimension de qualité de vie.**

	Ensemble (n=108)	Patients de consultation (n =44)	Patients d'association (n=64)	(p)	Séropositif (n=50)	Séronégatif (n=57)	(p)
<b>Energie</b>	73,1	71,9	74,3	0,72	75,4	72,1	0,62
<b>Douleur</b>	52,3	49,9	54,7	0,49	56,7	50	0,31
<b>Sommeil</b>	45,8	44,2	47,4	0,62	45,6	46,7	0,87
<b>Mobilité</b>	32,6	32,3	32,9	0,91	31,9	33,6	0,73
<b>Réactions Emotionnelles</b>	30,95	28,3	33,6	0,27	31,9	31,3	0,90
<b>Isolement Social</b>	22,5	12,3	32,7	<0,05	24	25,3	0,82

**Tableau 7 : Symptomatologie rapportée.**

	Ensemble (n=108)		Patients de consultation (n =44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Séropositif (n=50)		Séronégatif (n=57)		(p)
<b>Asthénie chronique</b>	<b>87</b>	(81%)	<b>33</b>	(75%)	<b>54</b>	(84%)	0,22	<b>38</b>	(76%)	<b>48</b>	(84%)	0,28
<b>Troubles de l'attention et/ou de la concentration</b>	<b>87</b>	(81%)	<b>33</b>	(75%)	<b>54</b>	(84%)	0,22	<b>47</b>	(94%)	<b>49</b>	(86%)	0,17
<b>Myalgies</b>	<b>84</b>	(78%)	<b>31</b>	(70%)	<b>53</b>	(83%)	0,13	<b>42</b>	(84%)	<b>41</b>	(72%)	0,13
<b>Arthralgies</b>	<b>83</b>	(77%)	<b>32</b>	(73%)	<b>51</b>	(80%)	0,40	<b>36</b>	(72%)	<b>47</b>	(82%)	0,19
<b>Troubles de la mémoire</b>	<b>69</b>	(64%)	<b>22</b>	(50%)	<b>47</b>	(73%)	<0,05	<b>30</b>	(60%)	<b>38</b>	(67%)	0,47
<b>Anxiété chronique et/ou Dépression</b>	<b>58</b>	(54%)	<b>20</b>	(45%)	<b>38</b>	(59%)	0,15	<b>26</b>	(52%)	<b>32</b>	(56%)	0,67
<b>Autres symptômes :</b>												
Troubles neurologiques	<b>18</b>	(17%)	<b>5</b>	(11%)	<b>13</b>	(20%)	0,22	<b>9</b>	(18%)	<b>9</b>	(16%)	0,76
Troubles visuels	<b>17</b>	(16%)	<b>4</b>	(9%)	<b>13</b>	(20%)	0,12	<b>10</b>	(20%)	<b>7</b>	(12%)	0,28
Troubles digestifs	<b>14</b>	(13%)	<b>2</b>	(5%)	<b>12</b>	(19%)	0,06	<b>7</b>	(14%)	<b>7</b>	(12%)	0,79
Céphalées	<b>14</b>	(13%)	<b>5</b>	(11%)	<b>9</b>	(14%)	0,60	<b>7</b>	(14%)	<b>7</b>	(12%)	0,79
Syndrome Vertigineux	<b>12</b>	(11%)	<b>5</b>	(11%)	<b>7</b>	(11%)	0,94	<b>5</b>	(10%)	<b>7</b>	(12%)	0,71
Troubles de l'audition	<b>8</b>	(7%)	<b>1</b>	(2%)	<b>7</b>	(11%)	0,13*	<b>3</b>	(6%)	<b>5</b>	(9%)	0,72*
Troubles du sommeil (insomnie)	<b>7</b>	(6%)	-	-	<b>7</b>	(11%)	<0,05*	<b>3</b>	(6%)	<b>4</b>	(7%)	1*
Troubles Cardio-vasculaires	<b>6</b>	(6%)	-	-	<b>6</b>	(9%)	0,08*	<b>2</b>	(4%)	<b>4</b>	(7%)	0,68*
Troubles Urologiques	<b>4</b>	(4%)	<b>1</b>	(2%)	<b>3</b>	(5%)	0,64*	<b>2</b>	(4%)	<b>2</b>	(4%)	1*
Sueurs	<b>3</b>	(3%)	<b>2</b>	(5%)	<b>1</b>	(1,5%)	0,56*	<b>1</b>	(2%)	<b>2</b>	(4%)	1*
Psychiatrique (variabilité de l'humeur)	<b>2</b>	(2%)	<b>1</b>	(2%)	<b>1</b>	(1,5%)	1*	<b>2</b>	(4%)	-	-	0,21*

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

**Troubles neurologiques** : paralysie faciale ; parésie de membres ; paresthésies ; dysesthésies ; troubles de la déglutition ; troubles de l'équilibre ; dysarthrie ; spasmes

**Troubles digestifs** : constipation ; douleurs abdominales

**Troubles de l'audition** : acouphènes ; hyperacousie

**Troubles cardio-vasculaires** : palpitations ; hypotension orthostatique

**Troubles urologiques** : Signes Fonctionnels Urinaires

**Tableau 8 : Histoire para-clinique**

	Ensemble (n=108)	Patients de consultations (n =44)	Patients d'association (n=64)	(p)
<b>Au moins une sérologie est Positive</b>	50 (46%)	19 (43%)	31 (48%)	0,59
<b>Toutes les sérologies sont Négatives</b>	57 (53%)	25 (57%)	32 (50%)	
<b>Aucune Sérologie Réalisée</b>	1 (1%)	-	1 (2%)	

**Tableau 9 : Les différentes pathologies différentielles évoquées par les patients.**

	Ensemble (n=108)		Patients de consultation (n =44)		Patients d'association (n=64)		(p)	Séropositifs (n=50)		Séronégatifs (n=57)		(p)
<b>Patients évoquant un diagnostic différentiel</b>	42	(39%)	16	(36%)	26	(41%)	0,65	22	(42%)	30	(53%)	0,37
<b>Les différentes pathologies différentielles évoquées</b>												
Pathologies Neurologiques	18	(43%)	4	(25%)	14	(54%)	0,08	8	(36%)	9	(30%)	0,97
Pathologies Rhumatismales	16	(38%)	4	(25%)	12	(46%)	0,17	5	(23%)	10	(33%)	0,26
Fibromyalgie/Syndrome de Fatigue Chronique	15	(36%)	4	(25%)	11	(42%)	0,23	5	(23%)	9	(30%)	0,37
Pathologies Psychiatriques	14	(33%)	1	(6%)	13	(50%)	<0,05	6	(27%)	7	(23%)	0,96
Pathologies Infectieuses	8	(19%)	3	(19%)	5	(19%)	1*	5	(23%)	3	(10%)	0,46*
Maladies Auto-Immunes	6	(14%)	1	(6%)	5	(19%)	0,40*	1	(5%)	4	(13%)	0,37
Pathologies Thyroïdiennes	2	(5%)	1	(6%)	1	(4%)	1*	1	(5%)	1	(3%)	1*
Autres	6	(14%)	2	(13%)	4	(15%)	1	2	(9%)	4	(13%)	0,68*

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

**Pathologies neurologiques :**

Sclérose en plaques ; AVC ; Sclérose Latérale Amyotrophique ; Syndrome cérébelleux ; Maladie de Parkinson, Epilepsie partielle ; Méningite/Myélite ; Polyneuropathies (dont syndrome de Guillain Barré)

**Pathologies rhumatismales :**

Arthrose ; Rhumatismes inflammatoires (dont Polyarthrite Rhumatoïde et Spondylarthropathies)

**Maladies Auto-immunes :** Syndrome de Goujerot Sjogren ; Lupus ; Connectivite

**Pathologies Psychiatriques :** Dépression ; Troubles anxieux ; Troubles psychosomatiques

**Pathologies Infectieuses :** Maladies vectorielles à Tique (Erlchiose, Babésiose, Brucelose) ; Mononucléose Infectieuse ; arbovirose ; Maladie des griffes du chat ; *Mycoplasma pneumoniae*

**Pathologies Thyroïdiennes :** Thyroïdite Auto-immune ; Hypothyroïdie

**Autres :** Maladie de Whipple ; Colon irritable ; Intoxication aux métaux lourds ; Algie vasculaire de la face

**Tableau 10 : Avis médical concernant les patients vus en consultation.**

	<b>Patients de consultations</b> (n =44)	<b>Séropositifs</b> (n=19)	<b>Séronégatifs</b> (n=25)	<b>(p)</b>
<b>Avis en faveur d'un Lyme Chronique</b>	<b>1 (2%)</b>	<b>-</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>1*</b>
<b>Le Diagnostic de Lyme chronique est exclu</b>	<b>23 (52%)</b>	<b>8 (42%)</b>	<b>15 (60%)</b>	<b>0,19</b>
<i>Diagnostic différentiel évoqué :</i>				
Syndrome extra-pyramidal (dont Maladie de Parkinson avérée)	2	-	2	0,50*
Fibromyalgie	2	1	1	1*
Syndrome de Goujerot-Sjogren	1	-	1	1*
Rhumatisme Inflammatoire	1	-	1	1*
Syndrome anxio-dépressif	1	-	1	1*
Polyneuropathie	1	1	-	0,43*
Arthrose /Sciatalgie	1	1	-	0,43*
Pas de diagnostic différentiel évoqué	14	5	9	0,50
<b>Persistance d'un doute diagnostique</b>	<b>11 (25%)</b>	<b>6 (32%)</b>	<b>5 (20%)</b>	<b>0,58</b>
<i>Diagnostic différentiel évoqué :</i>				
Suspicion d'arthrose/sciatalgie	5	3	2	0,64*
Essai d'un Traitement d'épreuve par antibiothérapie	2	2	-	0,18*
Suspicion d'asthénie isolée	1	1	-	0,43*
Suspicion de fibromyalgie/ou asthénie chronique	1	-	1	1*
Suspicion d'une pathologie Neurologique	1	-	1	1*
Pas de diagnostic différentiel évoqué	1	-	1	1*

\* Analyse comparative réalisée avec le test exact de Fisher.

## **ANNEXE 3 : Questionnaire patient**

Date à laquelle est rempli le questionnaire : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

### **- Partie 1 : Données socio-démographiques -**

Année de naissance : \_\_\_\_\_ Sexe: Masculin  Féminin

Région et ville habitées: \_\_\_\_\_

Lieu de vie : urbain  rural  semi-urbain

Etat matrimonial : marié  célibataire  en couple  divorcé

Profession (actif ou retraité; actuelle et/ou ancienne): \_\_\_\_\_

### **- Partie 2 : Concernant la suspicion de maladie de Lyme -**

1) Avez-vous déjà constaté **une piqûre de tique** dans votre vie ?

Oui  Non  Ne sait pas

➤ Si oui, avez-vous développé un **érythème migrant** (plaque rouge en cocarde sur la peau se développant autour de la piqûre de tique) par la suite ?

Oui  Non  Ne sait pas

➤ Si oui, avez-vous eu un **traitement antibiotique** suite à l'érythème migrant ?

Oui  Non  Ne sait pas

2) Avez-vous développé par la suite une **maladie de Lyme** ?

Oui  Non  Ne sait pas

➤ Si oui, **quelle(s) type(s) d'atteinte?**

-atteinte des articulations? Oui  Non

-atteinte de la peau? Oui  Non

-atteinte des nerfs ou du cerveau? Oui  Non

-atteinte du coeur? Oui  Non

➤ Avez-vous pu alors bénéficier d'un **traitement** ? Oui  Non

➤ Si oui, de **quel traitement** avez-vous pu bénéficier (antibiotique, ou autres)?

\_\_\_\_\_

Durée (en jour ou semaine)? \_\_\_\_\_

➤ Selon vous, **a-t-il été efficace?** Oui  Non

3) Actuellement, quels sont **les symptômes dont vous vous plaignez** et qui vous amènent à consulter ?

-fatigue chronique Oui  Non

-troubles de la mémoire Oui  Non

-troubles de l'attention Oui  Non

-troubles de la concentration Oui  Non

-dépression Oui  Non

-anxiété chronique Oui  Non

-douleurs musculaires Oui  Non

-douleurs des articulations Oui  Non

Autres: \_\_\_\_\_

➤ **Depuis quand** vous plaignez-vous de ces symptômes (date approximative en mois/année) ? /\_\_\_/\_\_\_/

4) **Qui vous a évoqué en premier le diagnostic de maladie de Lyme?** (une seule réponse possible)

-Un médecin généraliste

-Un médecin spécialiste  Si oui lequel ? : \_\_\_\_\_

-Profession para-médicale  Si oui laquelle ? : \_\_\_\_\_

-Une personne de votre entourage (proche ou non)

-En consultant sur internet

si oui citez un ou deux sites : \_\_\_\_\_

-Autres : \_\_\_\_\_

➤ **Quand ce diagnostic vous a-t-il été évoqué?** (date approximative en mois/année) / \_\_\_\_/\_\_\_\_/

5) **D'autres maladies** ont-elles déjà été évoquées? Oui  Non

Si oui, la ou lesquelles? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6) Avez-vous déjà réalisé **une sérologie** qui confirme la maladie? Oui  Non  Ne sait pas

➤ Si oui quel a été le résultat? Positif  Négatif

➤ Avez-vous déjà réalisé **d'autres examens** qui confirment le diagnostic?

Oui  Non  Ne sait pas

Si oui, le ou lesquels ?

ponction lombaire  ponction d'une articulation  scanner et/ou IRM

autres : \_\_\_\_\_



**- Partie 3 : Aujourd'hui, à propos de votre qualité de vie -**

La liste ci-dessous évoque quelques problèmes rencontrés dans la vie quotidienne.

Cochez d'une croix la réponse OUI ou NON selon votre état actuel.

Si vous hésitez, cochez ce qui correspond le mieux à votre état aujourd'hui.

Certaines questions ne s'appliquent peut-être pas à vous, mais répondez-y quand même.

AFFIRMATION	OUI	NON
1 – Je me sens tout le temps fatigué(e)		
2 – J'ai des douleurs la nuit		
3 – Je suis de plus en plus découragé		
4 – J'ai des douleurs insupportables		
5 – Je prends des médicaments pour dormir		
6 – Je me rends compte que plus rien ne me fait plaisir		
7 – Je me sens nerveux(se), tendu(e)		
8 – J'ai des douleurs quand je change de position		
9 – Je me sens seul (e)		
10 – Pour marcher, je suis limité(e) à l'intérieur (de mon domicile, du bâtiment, etc.)		
11 – J'ai des difficultés à me pencher en avant (pour lacer mes chaussures ou ramasser un objet par exemple)		
12 – Tout me demande un effort		
13 – Je me réveille très tôt le matin et j'ai du mal à me rendormir		
14 – Je suis totalement incapable de marcher		
15 – J'ai des difficultés à rentrer en contact avec les autres		
16 – Je trouve que les journées sont interminables		
17 – J'ai du mal à monter ou à descendre les escaliers ou les marches		
18 – J'ai du mal à tendre le bras (pour attraper les objets)		
19 – Je souffre quand je marche		
20 – Je me mets facilement en colère ces temps-ci		
21 – J'ai l'impression de n'avoir personne de proche à qui parler		
22 – Je reste éveillé(e) une grande partie de la nuit		
23 – J'ai du mal à faire face aux événements		
24 – J'ai des douleurs quand je suis debout		
25 – J'ai des difficultés à m'habiller ou à me déshabiller		
26 – Je me fatigue vite		
27 – J'ai des difficultés à rester longtemps debout		
28 – J'ai des douleurs en permanence		
29 – Je mets beaucoup de temps à m'endormir		
30 – J'ai l'impression d'être une charge pour les autres		
31 – J'ai des soucis qui m'empêchent de dormir		
32 – Je trouve que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue		
33 – Je dors mal la nuit		
34 – J'ai des difficultés à m'entendre avec les autres		
35 – J'ai besoin d'aide pour marcher dehors (une canne, quelqu'un pour me soutenir, etc.)		
36 – J'ai des douleurs en montant ou en descendant les escaliers ou les marches		
37 – Je me réveille déprimé(e) le matin		
38 – Je souffre quand je suis assis(e)		

- Partie 4 : Votre parcours de soins avant cette consultation -

Merci de remplir le tableau de la page suivante et de préciser :  
(merci d'écrire de façon bien lisible)

1) Dans la colonne 1 :

- Quelles sont les **personnes que vous avez consultées** auparavant?

Exemple : médecin généraliste, médecin spécialiste (préciser lequel), profession para-médicale (préciser laquelle), etc....

- Préciser **où** (pays, région, ville)

2) Dans la colonne 2 :

- Préciser **quand** : date approximative en mois/année

3) Dans la colonne 3 :

- Pour chaque personne, **quel type de prise en charge** vous a-t-il proposé ?

-Antibiothérapie? et si oui, précisez *le ou lesquels* avec la *durée* approximative du traitement (en semaines)

-Médecine Alternative ? et si oui, précisez *quel type* de médecine alternative (phytothérapie, acupuncture, homéopathie, hypnose, méditation, ostéopathie, réflexologie, gemmothérapie, autres...)

-Psychothérapie? ou accompagnement psychologique?

-Si *autres types* de prise en charge (médicamenteuse ou non), précisez *le ou lesquels*.

4) Dans la colonne 4 :

- Pensez-vous que ce traitement a amélioré **votre qualité de vie** ?

Merci de répondre avec *un des critères* suivants : Mieux / Pire / Aucun Effet

COLONNE 1	COLONNE 2	COLONNE 3	COLONNE 4
PERSONNES CONSULTEES LIEUX	DATE	TYPE DE PRISE ENCHARGE	BENEFICE RESSENTI SUR VOTRE QUALITE DE VIE Mieux / Pire / Aucun Effet



## **Annexe 4 : Fiche médicale à remplir par le médecin consultant**

Nom du médecin consultant :

Service :

Ville :

Date de la consultation :

### **Données médicales anonymes concernant le patient :**

Principaux antécédents médicaux et chirurgicaux : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antécédents psychiatriques : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Traitements en cours : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### **Sérologies de Lyme réalisées :**

Date de réalisation (mois/année)	Lieu (ville/région)	Technique (Elisa /Western-Blot)	Résultat (Positif / Négatif)

### **Autres examens réalisés :**

Type	Date	Lieu	Résultat

### **Commentaires libres :**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **Annexe 5 : Note d'information au patient**

Madame, Monsieur,

La maladie de Lyme est liée à des bactéries du genre *borrelia*, transmises par les tiques, et se caractérisant par de nombreuses manifestations, notamment cutanées (érythème migrant en phase primaire), neurologique, cardiaque et articulaire.

Mais depuis quelques années, de plus en plus de patients se plaignent de symptômes peu spécifiques (type fatigue, dépression, troubles de la mémoire et de la concentration, ou encore douleurs musculo-articulaires), attribués à une maladie de Lyme chronique, sans que ce diagnostic ne puisse être confirmé et sans qu'aucune proposition thérapeutique claire ne puisse être avancée. Ces patients en souffrance sont alors en quête de réponse à leurs symptômes.

Dans ce contexte, nous réalisons actuellement une étude afin de mieux connaître ces patients et leur parcours de soin.

Cette étude comporte un recueil d'informations, anonyme, qui permettra de mieux connaître la trajectoire de soins des patients suspects de maladie de Lyme chronique.

Nous espérons ainsi évaluer le bénéfice ressenti en terme de qualité de vie de chacune des trajectoires de soins empruntées par ces patients et ainsi documenter les différentes pratiques permettant d'améliorer leur qualité de vie.

Dans le cadre de cette étude pour laquelle nous sollicitons votre participation et après accord de votre part, les données recueillies concerneront vos caractéristiques socio-démographiques, l'histoire de votre maladie (piqure de tique, signes cliniques, traitements, ...), les symptômes dont vous vous plaignez, l'évaluation de votre qualité de vie actuelle, les différentes prises en charge auxquelles vous avez eu recours, et le bénéfice que vous en avez ressenti en terme de qualité de vie. Ces données une fois anonymisées seront analysées.

Les données obtenues au cours de cette étude resteront strictement confidentielles et anonymes. En aucun cas votre identité ne sera révélée dans les rapports ou publications scientifiques résultant de cette étude.

En vous remerciant de votre participation.

### **Fiche de consentement:**

Je soussigné (e), Mme, Mlle, M \_\_\_\_\_ (nom, prénom)  
avoir pris connaissance des informations délivrées par le Dr \_\_\_\_\_  
concernant :

- les objectifs de l'étude ;
- la possibilité qui m'est réservé de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information jointe.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. J'autorise leur consultation par les personnes qui collaborent à l'étude et éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que cette étude a fait l'objet d'une autorisation du comité d'éthique du CHU de Rennes, et j'accepte donc que les données recueillies à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement rendu anonyme.

Date :

\_\_\_\_\_  
Signature

## **Annexe 6 : Fiche d'information destinée au médecin consultant**

### **Contexte de l'étude :**

Depuis plusieurs années, de plus en plus de patients se présentent en consultation de médecine générale et d'infectiologie pour *suspicion de maladie de Lyme chronique* devant la plainte de symptômes restant subjectifs (asthénie, dépression, douleurs musculo-articulaires, troubles de la mémoire et de la concentration...).

Parmi eux, certains ont en effet une histoire de maladie de Lyme clinique et sérologique, mais pour d'autres ces symptômes sont seulement attribués à la maladie de Lyme étant donné la région d'endémie dans laquelle ils vivent, sans que ce diagnostic ne puisse être confirmé devant l'absence d'arguments objectifs cliniques et biologiques (sérologies négatives).

Cette suspicion de maladie de Lyme chronique devient alors une pathologie d'actualité et de controverse au sein du monde médical, par la difficulté de reconnaissance de ces symptômes (dû à la difficulté de diagnostic clinique et biologique) et donc de proposition thérapeutique claire, ce qui rend alors la prise en charge de ces patients difficile, à la fois sur le plan thérapeutique et de l'accompagnement. Ces patients sont en quête de réponses à leurs symptômes, et n'hésitent pas à s'ouvrir à d'autres pratiques peu conventionnelles qui profitent de cette errance médicale, et non dénuées de risques.

Le but de cette étude au quelle vous participez est de mieux connaître ces patients, d'évaluer l'impact de leurs symptômes sur leur qualité de vie (via le questionnaire *Nottingham Health Profile*), de décrire l'histoire de leur maladie, de leurs différents parcours de soins et prises en charge auxquelles ils ont eu recours, et d'en évaluer le bénéfice ressenti.

### **Patients inclus :**

Se présentant en consultation pour suspicion de maladie de Lyme chronique, devant la plainte de symptômes subjectifs et aspécifiques (asthénie, dépression, douleurs musculo-articulaires, troubles de la mémoire et de la concentration...) qui ont été attribués, à tort ou à raison, à la maladie de Lyme.

### **Modalités :**

-Pour chaque centre, un *médecin référent* sera désigné afin de coordonner l'étude au niveau local.

-Le *questionnaire* sera proposé au patient par le médecin consultant (ou par sa secrétaire), accompagné de la *fiche d'information et de consentement* destiné au patient.

-Il devra être rempli avant la consultation (par exemple en salle d'attente une demi-heure avant consultation), et remis en main propre au médecin consultant en début de consultation.

L'idéal serait que chaque patient soit convoqué si possible une demi-heure avant la consultation pour lui laisser le temps de remplir correctement le questionnaire.

-Le médecin consultant devra remplir la *fiche médicale* concernant le patient, et vérifier que :

la fiche de consentement soit bien signée.

l'ensemble du questionnaire soit correctement rempli.

les réponses manuscrites du questionnaire soient bien lisibles.

-Un *dossier* sera créé pour chaque patient avec l'ensemble des documents agrafés (fiche médicale, fiche de consentement, questionnaire)

-Si vous avez des remarques, que ce soit à propos de l'étude en elle-même ou du questionnaire, et pour toute interrogations sur l'inclusion de patients, n'hésitez pas à me contacter

**Merci de votre participation**

**PASCAL Rémi - Etude prospective et multicentrique du parcours de soins de patients suspects de maladie de Lyme Chronique.**

54 feuilles, 3 tableaux, 2 graphiques, 6 annexes- Thèse : (Médecine) ; Rennes 1; 2017 ; N° .

**Résumé français**

**Introduction :** La maladie de Lyme dans sa forme chronique reste controversée. L'objectif de l'étude est de décrire la diversité des parcours de soins des patients pour lesquels une forme chronique de la maladie de Lyme était suspectée.

**Méthode :** Enquête transversale par auto-questionnaire auprès de patients recrutés pendant un an en consultation d'infectiologie (trois CHU) et dans deux groupes nationaux de patients. Analyses descriptives et comparaison des sous-populations selon leurs sérologies et modes de recrutement.

**Résultats :** 108 patients inclus (44 en consultation, 64 via les associations) : 65% rapportaient un érythème migrant, 46% avaient une sérologie positive, 81% ressentait une asthénie chronique avec altération de leur qualité de vie (score de 73,1/100, *Nottingham Health Profile*). Il n'existait pas de différence de symptomatologie et de qualité de vie entre séropositifs et séronégatifs. Les patients d'association s'étaient plus auto-diagnostiqués (9% vs 41% ;  $p < 0,05$ ), ont consulté plus d'intervenants (32% vs 52% ;  $p < 0,05$ ) notamment paramédicaux ( $p < 0,05$ ). Les séronégatifs recouraient le plus à un « spécialiste de Lyme » ( $p = 0,048$ ). Les attentes prioritaires étaient la guérison (22%), la reconnaissance (17%), l'écoute et le respect (16%).

**Discussion :** Les parcours de soins témoignent de l'errance médicale, diagnostique et thérapeutique. L'interprétation de la piqûre de tique et de l'érythème migrant reste délicate pour faire le lien avec la symptomatologie complexe et aspécifique. Le diagnostic doit sans cesse être réévalué (nombreux diagnostics différentiels). Promouvoir la construction et le suivi de cohortes, d'études cliniques et sociologiques, est nécessaire, afin d'améliorer la prise en charge globale de ces patients en situation complexe.

Rubrique de classement : INFECTIOLOGIE

Mots-clés : Maladie de Lyme Chronique – Parcours de soins – Errance médicale – Errance diagnostique – Errance thérapeutique

Mots-clés anglais MeSH : Chronic Lyme Disease – Care Course – Medical wandering – Diagnostic wandering – Therapeutic wandering

JURY :  
 Président : Monsieur le Professeur TATTEVIN Pierre [co-directeur de thèse]  
 Assesseurs : Monsieur le Docteur CHAPRON Anthony [co-directeur de thèse]  
 Monsieur le Docteur CHAPPLAIN Jean-Marc  
 Madame le Docteur DEGEILH Brigitte  
 Monsieur le Professeur REVEST Matthieu