



**HAL**  
open science

# Les manifestations psychiatriques des borrélioses de Lyme : des enjeux majeurs au cœur d'une médecine rationnelle et relationnelle

Anaïs Bösigler

► **To cite this version:**

Anaïs Bösigler. Les manifestations psychiatriques des borrélioses de Lyme : des enjeux majeurs au cœur d'une médecine rationnelle et relationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02459715

**HAL Id: dumas-02459715**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459715v1>**

Submitted on 29 Jan 2020

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN  
-----  
FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION  
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 03/09/2019

par

Mme Anaïs BÖSIGER  
Née le 06/08/1990 à BLOIS (LOIRE-ET-CHER)

Les manifestations psychiatriques des borrélioses de Lyme : des  
enjeux majeurs au cœur d'une médecine rationnelle et  
relationnelle

**Président :** Mme le Professeur BRAZO

Membres : Mme le Docteur CHASTANG

M. le Professeur LE COUTOUR

M. le Professeur VERDON

Directeur de thèse : Mme le Docteur CHASTANG



**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAU de LIGNY Bruno	Néphrologie
	Éméritat jusqu'au 31/01/2020	
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie

M.	<b>ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
M.	<b>ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
Mme	<b>THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
M.	<b>TILLOU Xavier</b>	Urologie
M.	<b>TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
M.	<b>TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
Mme	<b>VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
M.	<b>VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
Mme	<b>VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
M.	<b>VIADER Fausto</b>	Neurologie
M.	<b>VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

#### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN**

M.	<b>VABRET François</b>	Addictologie
----	------------------------	--------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

M.	<b>de la SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
Mme	<b>DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
Mme	<b>LESCURE Pascale</b>	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	<b>SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

#### **PRCE**

Mme	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
-----	----------------------	---------

**Année Universitaire 2018 / 2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

<b>M.</b>	<b>TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme</b>	<b>ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>LE BAS François (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)</b>	Médecine générale



# REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont d'abord à Madame le Dr Françoise CHASTANG, pour avoir accepté de diriger cette Thèse avec passion et rigueur, ainsi que pour son soutien et son aide précieuse dans la conception et la réalisation de ce travail.

Je tiens tout autant à remercier Monsieur le Docteur Pierre GERARD pour son aide et ses conseils lors de la réalisation de cette thèse ainsi que pour son soutien et sa patience.

Je remercie aussi Madame le Professeur Perrine BRAZO d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et Messieurs les Professeurs Renaud VERDON et Xavier LECOUTOUR pour avoir accepté de participer à ce jury, ainsi que pour le partage de leur expérience clinique.

Un grand merci aux docteurs Françoise CHASTANG, Alina HAIVAS, Clément NATHOU, Marc TOULOUSE, Christine MARIE, Juliette CRESTIN, Myriam BOYER, Patrick GENVRESSE, Paul VARNIER, Thierry VASSE, Pierre BONMARCHAND, Nelly NORKOWSKI, Sophie LECELLIER et Antoine VALLET pour avoir su transmettre leur passion pour la pratique clinique et pour avoir contribué à mon apprentissage de la psychiatrie.

Merci aux différents services du Centre Esquirol, de l'EPSM de CAEN et de la Maison des Adolescents du Calvados, ainsi qu'à leurs équipes pour leur accueil au cours de mes différents stages d'internat.

Merci à mes amis, à ma tante Marie et à ma famille d'avoir cru en moi et d'avoir partagé avec moi les moments de joie et de doutes au cours des différentes étapes de mes études de médecine.

Merci, enfin, à mon mari Romain qui a cru en moi, et qui m'a toujours encouragé dans ma progression.

# ABREVIATIONS

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ACA</b>	Acrodermatite chronique atrophique
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality ou Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé
<b>ANM</b>	Académie Nationale de Médecine
<b>AMMI</b>	Association de Microbiologie Médicale et de Maladies Infectieuses
<b>APA</b>	Association de Psychiatrie Américaine
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>Bb</b>	Borrélie bugdorferi
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory ou inventaire de la dépression de Beck
<b>BL</b>	Borréliose de Lyme
<b>CDC</b>	Center for Disease Control ou centre de contrôle des maladies
<b>CHR</b>	Centre Hospitalier Régional
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CLD</b>	Chronic Lyme Disease ou maladie de Lyme chronique
<b>CNGE</b>	Collège National des Généralistes Enseignants
<b>CNR</b>	Centre National de Référence
<b>DBG</b>	Deutsche Borreliose-Gesellschaft
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
<b>EBM</b>	Evidence Based Medicine ou médecine basée sur les preuves
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EDM</b>	Episode dépressif majeur

<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay, ou dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
<b>EMC</b>	Elsevier Masson Consult
<b>EUCALB</b>	Action concertée européenne sur la borréliose de Lyme
<b>FIRST</b>	Fibromyalgia Rapid Screening Tool ou outil de dépistage rapide de la fibromyalgie
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la Santé Publique
<b>HHS</b>	Human Health Service ou département de la santé et des services sociaux
<b>ICC</b>	International Consensus Criteria ou critères de consensus international
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America ou Société américaine des maladies infectieuses
<b>IgG</b>	Immunoglobulines G
<b>IgM</b>	Immunoglobulines M
<b>ILADS</b>	International Lyme and Associated Diseases Society ou Société internationale de la maladie de Lyme et des maladies associées
<b>IRSN</b>	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
<b>INVS</b>	Institut National de Veille Sanitaire
<b>IV</b>	Intra-veineuse
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>MADRS</b>	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ou échelle de dépression de Montgomery et d'Asberg
<b>ML</b>	Maladie de Lyme
<b>MMPI</b>	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
<b>NB</b>	Neuroborréliose
<b>NIH</b>	National Institutes of Health ou Institut National de la Santé
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction ou réaction en chaîne par polymérase
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>PTLDS</b>	Post treatment Lyme disease syndrome ou syndrome de maladie de Lyme post-traitement

<b>PRISMAA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis ou éléments de rapport préférés pour les examens systématiques et les méta-analyses
<b>QIF</b>	Questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie
<b>SF-36</b>	Short Form (36) Health Survey ou questionnaire court d'étude de la santé
<b>SISE</b>	Syndrome d'intolérance systémique à l'effort
<b>SMI</b>	Symptômes médicalement inexplicables
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SNP</b>	Système nerveux périphérique
<b>SPECT</b>	Single photon emission computed tomography ou tomographie par émission monophotonique
<b>SPILF</b>	Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française
<b>SPPT</b>	Syndrome persistant post traitement
<b>TCA</b>	Trouble du comportement alimentaire
<b>THADA</b>	Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention
<b>TOC</b>	Troubles obsessionnels compulsifs
<b>USA</b>	United States of America ou Etats-Unis d'Amérique
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>WB</b>	Western Blot

# FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Les trois stades de la tique dure <i>Ixodes ricinus</i> (de gauche à droite : femelle, nymphe et larve) (Couturier & Valk, 2018).....	21
Figure 2 : Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme en France entre 2009 et 2017 selon les données du Réseau Sentinelles (source Institut National de Veille Sanitaire InVs).....	24
Figure 3 : Nombre de cas de borréliose de Lyme hospitalisés et le taux d'incidence hospitalière par année en France métropolitaine entre 2005 et 2016 (Septfons et al, 2018).....	25
Figure 4 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France en 2016 (Réseaux Sentinelles) (INVS, 2017) .....	26
Figure 5 : Erythème migrant (HCSP, 2010) .....	27
Figure 6 : Algorithme diagnostique décisionnel en cas de suspicion de borréliose de Lyme, selon le Pr Jaulhac et le Dr De Martino (Jaulhac, 2017) .....	32
Figure 7 : Flow Chart présentant le processus d'inclusion des articles de la revue de la littérature .....	45
Figure 8: Densité de publication (en nombre d'articles parus par an) .....	46
Figure 9 : Diagramme représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique .....	49
Figure 10 Répartition des types de troubles psychiatriques étudiés dans les 87 articles sélectionnés ..	50
Figure 11 Répartition des différents types d'articles étudiés parmi les 87 sélectionnés .....	50
Figure 12 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles anxiodépressifs.....	52
Figure 13 Etudes sur le thème de l'anxio-dépression.....	53
Figure 14 Etudes recherchant une association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles anxiodépressifs ..	53
Figure 15 articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles cognitifs..	54
Figure 16 Etudes sur le thème des troubles cognitifs .....	55
Figure 17 Etudes recherchant une association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles cognitifs .....	55
Figure 18 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et fatigue .....	56
Figure 19 Etudes sur le thème de la fatigue .....	57
Figure 20 Etudes recherchant une association entre infection à <i>Borrelia</i> et fatigue .....	57
Figure 21 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du sommeil.....	58
Figure 22 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles somatoformes .....	59
Figure 23 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles psychotiques.....	59
Figure 24 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du spectre de l'autisme .....	60
Figure 25 Etudes ne retrouvant pas d'association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du spectre de l'autisme .....	60
Figure 26 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et morbidité psychiatrique .....	62
Figure 27 Articles retrouvant une possible association entre infection à <i>Borrelia</i> et altérations de la qualité de vie .....	62
Figure 28 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France, 2012-2015 (INVS, 2016) .....	69
Figure 29 : : Estimation du taux de mortalité par suicide annuel moyen par région pour 100 000 habitants en France en 2012.....	69
Figure 30 : : Estimation du taux d'hospitalisation pour tentative de suicide annuel moyen pour 100 000 habitants par région en France en 2013 .....	70

Tableau 1 : Etudes d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur <i>Ixodes ricinus</i> en France depuis 1999 (Chapuis et al, 2010).....	20
Tableau 2 : Synthèse des niveaux de preuve des articles de la littérature .....	47
Tableau 3 : Synthèse du type d'articles en fonction des années de publication.....	48
Tableau 4 : Synthèse des principaux résultats de la revue de littérature .....	51
Tableau 5 : Comparaison des critères de diagnostic de la maladie de Lyme, de l'anxio-dépression, de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique. En jaune : les symptômes communs à ces 4 pathologies .....	77

# SOMMAIRE

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>I Etat des connaissances.....</b>	<b>19</b>
<b>I - 1 Epidémiologie.....</b>	<b>19</b>
I - 1 - 1 Le vecteur : Les tiques .....	19
I - 1 - 2 Principaux modes de transmission et population à risque .....	21
I - 1 - 3 Répartition .....	22
I - 1 - 3 - 1 Dans le Monde .....	22
I - 1 - 3 - 2 En Amérique du Nord.....	22
I - 1 - 3 - 3 En Europe .....	23
I - 1 - 3 - 4 En France.....	24
<b>I - 2 Clinique : .....</b>	<b>26</b>
I - 2 - 1 La forme localisée précoce de la borréliose de Lyme : l'érythème migrant .....	27
I - 2 - 2 Les formes disséminées précoces .....	27
I - 2 - 2 - 1 Les lésions cutanées.....	27
I - 2 - 2 - 2 Les atteintes neurologiques précoces.....	28
I - 2 - 3 Les formes cardiaques, articulaires et ophtalmologiques précoces et tardives .....	28
I - 2 - 3 - 1 Les atteintes cardiaques.....	28
I - 2 - 3 - 2 Les atteintes articulaires .....	29
I - 2 - 3 - 3 Les atteintes ophtalmologiques .....	29
I - 2 - 4 Les formes disséminées tardives (survenant plus de 6 mois après la piqûre de tique) .....	29
I - 2 - 4 - 1 L'atteinte cutanée : l'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA) .....	29
I - 2 - 4 - 2 Atteintes neurologiques.....	30
I - 2 - 4 - 3 Manifestations psychiatriques.....	30
<b>I - 3 Stratégie diagnostique .....</b>	<b>31</b>
<b>I - 4 Stratégie thérapeutique .....</b>	<b>33</b>
I - 4 - 1 Traitement préventif.....	33
I - 4 - 2 Traitement curatif.....	33
<b>I - 5 Pronostic .....</b>	<b>34</b>
<b>I - 6 Formes persistantes de la maladie de Lyme.....</b>	<b>34</b>
I - 6 - 1 Des définitions multiples.....	35
I - 6 - 1 - 1 Syndrome post-Lyme ou Syndrome de maladie de Lyme post-traitement (post-treatment lyme disease syndrome ou PTLDS).....	35
I - 6 - 1 - 2 La maladie de Lyme chronique .....	36
I - 6 - 1 - 3 Le syndrome persistant polymorphe après piqûre de tique (SPPT) : histoire d'une tentative de consensus à la française.....	37
<b>II MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>40</b>
<b>II - 1 Objectif de l'étude .....</b>	<b>40</b>
<b>II - 2 Critères d'inclusions et d'exclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>II - 3 Bases de données et équations de recherche .....</b>	<b>41</b>
<b>II - 4 Sélection des articles .....</b>	<b>43</b>
<b>II - 5 Recueil et analyses des données .....</b>	<b>43</b>

<b>III</b>	<b>Résultats</b>	<b>44</b>
III - 1 - 1	Procédure de sélection des articles	44
III - 1 - 2	Caractéristiques générales des articles	46
III - 1 - 3	Principaux résultats	49
III - 1 - 3 - 1	Tableau récapitulatif des principaux résultats	51
III - 1 - 3 - 2	Résultats selon les troubles psychiques	52
<b>IV</b>	<b>Discussion</b>	<b>63</b>
<b>IV - 1</b>	<b>Analyse des résultats</b>	<b>63</b>
IV - 1 - 1	Une méthodologie contrastée à l'origine de résultats hétérogènes	63
IV - 1 - 2	Des résultats hétérogènes contrastés en fonction des troubles psychiques étudiés	64
IV - 1 - 2 - 1	Anxio-dépression, fatigue, troubles du sommeil, troubles cognitifs et borréliose de Lyme	64
IV - 1 - 2 - 2	Des résultats peu probants concernant l'association entre borréliose de Lyme et troubles psychotiques, et Lyme et troubles du spectre autistique	67
IV - 1 - 2 - 3	Peu de résultats concernant les conduites suicidaires dans le cadre de la maladie de Lyme	68
IV - 1 - 2 - 4	Ce qu'il faut retenir	70
IV - 1 - 3	Théorie inflammatoire des troubles psychiatriques	71
IV - 1 - 3 - 1	Théorie inflammatoire dans la dépression	71
IV - 1 - 3 - 2	Théorie inflammatoire dans la schizophrénie	72
IV - 1 - 3 - 3	Théorie inflammatoire dans l'autisme	73
IV - 1 - 4	La forme chronique de la maladie de Lyme et les "symptômes médicalement inexpliqués" : des rapports étroits	74
IV - 1 - 5	Les formes persistantes de la maladie de Lyme	75
IV - 1 - 5 - 1	Des symptômes cliniques subjectifs et aspécifiques aux frontières nosographiques floues, pouvant se confondre avec d'autres pathologies chroniques	75
IV - 1 - 5 - 2	Des difficultés d'une démarche diagnostique à l'impact des données psychologiques prémorbides	78
<b>IV - 2</b>	<b>La prise en charge des patients</b>	<b>82</b>
IV - 2 - 1	La souffrance des patients	82
IV - 2 - 1 - 1	Une souffrance polymorphe, insidieuse et chronique sans diagnostic précis, renvoyant à la subjectivité et à l'incertitude	82
IV - 2 - 1 - 2	Recherche d'un statut, d'une identité, d'une reconnaissance, d'une existence	83
IV - 2 - 1 - 3	La maladie de Lyme : Une puissance étrangère proche et menaçante	84
IV - 2 - 2	Mise en péril de la relation médecin malade : le double malentendu	86
IV - 2 - 2 - 1	Irruption d'un savoir profane	86
IV - 2 - 2 - 2	La place du savoir scientifique	87
IV - 2 - 3	La relation de soin au centre du débat	89
IV - 2 - 3 - 1	La relation médecin malade comme principal outil thérapeutique pour une approche centrée sur la personne	89
IV - 2 - 3 - 2	La place respective des médecins somaticiens et des psychiatres	89
IV - 2 - 3 - 3	Importance de la dimension sociale et communautaire dans la prise en charge des patients	91
IV - 2 - 3 - 4	Les consultations pluridisciplinaires	92
	<b>Conclusion</b>	<b>93</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>95</b>
	<b>Annexes</b>	<b>128</b>
I-	Tableau récapitulatif des recommandations diagnostiques et thérapeutiques des différentes formes cliniques d'infection à <i>Borrelia burgdorferi</i>	128
II-	Tableaux récapitulatifs des études en fonction des manifestations psychiatriques	132
	ANXIO DEPRESSION	132
	FATIGUE	138



<b>TROUBLES DU SOMMEIL .....</b>	<b>142</b>
<b>TROUBLES COGNITIFS .....</b>	<b>144</b>
<b>QUALITE DE VIE.....</b>	<b>151</b>
<b>CONDUITES SUICIDAIRES.....</b>	<b>154</b>
<b>TROUBLE D’HYPERACTIVITE AVEC DEFICIT DE L’ATTENTION (THADA) .....</b>	<b>155</b>
<b>TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE .....</b>	<b>156</b>
<b>TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA) .....</b>	<b>157</b>
<b>TROUBLES PSYCHOTIQUES .....</b>	<b>159</b>
<b>TROUBLES SOMATOFORMES ET DOULEURS .....</b>	<b>161</b>
<b>MALADIE DE LYME ET MORBIDITE PSYCHIATRIQUE GENERALE .....</b>	<b>164</b>
<b>DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....</b>	<b>167</b>

# INTRODUCTION

La maladie de Lyme est depuis quelques années l'objet d'attentions soutenues de la part du système de santé, des associations, des politiques et des médias. La bactérie responsable de la maladie a été identifiée pour la première fois en 1982 par le bactériologiste W. Bugdorferi, mais les conséquences somatiques de cette infection induite par les morsures de tiques comme l'érythème migrant avaient déjà été repérées dès 1909 par le dermatologue Suédois A. Afzelius et le médecin Allemand Lipschütz. Par la suite, d'autres manifestations cliniques ont été rattachées à l'infection à *Borrelia* par le rhumatologue Américain Allen Steere comme des effets rhumatologiques, cardiaques et neurologiques. Des bactéries responsables de ces troubles ont été identifiées pour la première fois dans le tube digestif de tiques du genre *Ixodes* par W. Bugdorferi en 1982. Ces bactéries ont ensuite pris le nom de *Borrelia bugdorferi*. Un an plus tard, deux autres bactéries *Borrelia afzelli* et *Borrelia garinii* ont également été identifiées par le Dr Ackermann.

Ces découvertes ont permis de comprendre en partie la physiopathologie de la maladie de Lyme. Une fois inoculées, les bactéries du genre *Borrelia* se multiplient et migrent dans le derme, pouvant alors faire apparaître un érythème migrant, avant de se disséminer par voie hématogène, atteignant ainsi le système nerveux central, les articulations, ou bien certains organes comme le cœur, les yeux ou la peau. Enfin, quelques mois ou années plus tard pourront apparaître des manifestations chroniques cutanées, articulaires ou neurologiques, témoins de multiples réactions immunologiques.

La multiplicité des symptômes possibles de cette maladie, ainsi que la variabilité de leur durée et la difficulté à mettre en évidence la présence de la bactérie au niveau biologique, rendent particulièrement complexes le diagnostic et la prise en charge de cette maladie. Ainsi, depuis les années 2000, les différentes instances nationales en charge de la santé tentent de définir les modalités de prise en charge de cette infection. En 2006, l'Infectious Disease Society of America (IDSA) publie ses premières recommandations concernant la maladie de Lyme. En France, la Société de Pathologies infectieuses de langue Française (SPILF) organise une conférence de consensus sur la maladie la même année. Un rapport du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) concernant la maladie de Lyme est publié en 2010 à la demande de la ministre de la santé R. Bachelot, avant d'être remis à jour en 2012 à la demande de la nouvelle ministre de la santé M. Touraine. Enfin, un plan d'action contre la maladie de Lyme a été débuté en 2016, sous l'égide conjointe de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de la SPILF.

En parallèle, la maladie de Lyme est l'objet d'une médiatisation très importante depuis plusieurs années, avec notamment la multiplication d'émissions radio-télévisées et d'articles de presse. De

nombreuses informations au sujet de la maladie de Lyme sont également disponibles sur internet, avec pas moins de 37 600 000 résultats sur le moteur de recherche google à la date du 22 octobre 2018.

Cette médiatisation croissante a permis l'accélération du débat politique, et donc le développement de plans d'action au niveau politique. Mais le manque de rigueur scientifique des articles de presse, ainsi que la quête du sensationnel dans les médias entretiennent les incertitudes autour de la maladie et accroissent la méfiance des patients à l'égard de la communauté scientifique. C'est ainsi que de nombreuses associations se sont créées autour de la maladie de Lyme, fédérant les patients autour d'une quête de « mieux diagnostiquer » pour « mieux soigner » la maladie. Ces associations font état de liens entre troubles psychiques, hospitalisations en psychiatrie et conduites suicidaires et borréliose de Lyme, et d'un manque de reconnaissance de la souffrance des patients par le corps médical. Par ailleurs, les médecins se retrouvent démunis face à une pathologie dont certains aspects, notamment les plus chroniques, sont essentiellement constitués d'une symptomatologie polymorphe persistante qui constitue une nébuleuse rendant complexes les prises en charge. Le corps médical se retrouve donc de plus en plus fréquemment face à des patients présentant des symptomatologies multiples et peu spécifiques, et qui remettent souvent en cause leur diagnostic ou leur prise en charge. C'est notamment le cas en psychiatrie, de plus en plus souvent confrontée à des patients souffrant de troubles anxiodépressifs, de troubles du sommeil ou de troubles mnésiques en recherche d'une cause organique expliquant leur souffrance.

Après un rappel épidémiologique et clinique sur la maladie de Lyme, cette thèse a pour objectifs de :

- Proposer une revue de la littérature sur les rapports entre maladie de Lyme et pathologies psychiatriques, y compris les conduites suicidaires
- Rechercher des associations potentielles et de tenter de clarifier, quantifier voire analyser les liens éventuels entre les troubles psychiques et la borréliose de Lyme
- Explorer les aspects psychopathologiques de la souffrance exprimée par les patients dans la nébuleuse de la maladie de Lyme, que cette pathologie soit ou non confirmée par les cliniciens infectiologues
- Proposer des voies de réflexion permettant d'étayer les modalités de prise en charge dans les futurs centres pluridisciplinaires et préciser quelles pourraient être les pistes de recherche impliquant le domaine psychiatrique.

# I Etat des connaissances

## I - 1 Epidémiologie

Actuellement, la borréliose de Lyme, considérée comme un problème majeur de santé publique par le CDC (Center for Disease Control and prevention), est la maladie à transmission vectorielle la plus fréquente de tout l'hémisphère Nord. Les *Borrelia* sont des bactéries du genre spirochètes, dont la forme rappelle celle d'un ressort qui mesure entre 10 à 30 mm de long sur 0,2 à 0,5mm de diamètre. Il s'agit de bactéries Gram -, c'est à dire dont la membrane extérieure n'est pas colorable par la coloration Gram, et qui ne sont visibles qu'en microscopie à fond noir ou à contraste de phase à l'état frais.

### I - 1 - 1 Le vecteur : Les tiques

Les tiques dures du genre *Ixodes ricinus* sont le principal vecteur de la maladie de Lyme. Appartenant à la famille des acariens, leur aspect globuleux sans tête les caractérise. En France et en Europe, les tiques du genre *Ixodes ricinus* sont les plus répandues (Sanogo et al., 2003). Elles présentent trois stades de développement : la larve, la nymphe et la tique adulte qui peuvent toutes s'attaquer à l'homme, en véhiculant plusieurs maladies bactériennes dont la maladie de Lyme.

Les tiques dures du genre *Ixodes* sont des hématophages exophiles. Elles pratiquent l'affût sur la végétation des prairies et des forêts et prolifèrent dans les écosystèmes humides, en particulier dans les forêts mixtes à feuillages caduques. Très sensibles à la dessiccation, elles possèdent deux périodes principales d'activité où le climat est plus tempéré, de Mars à Juin, puis de Septembre à Novembre (Kurtenbach et al., 2006).

Les *Ixodes* possèdent plus de 300 hôtes parmi les animaux sauvages (Humair et al, 2000), qu'ils repèrent par l'affût en se cachant dans la végétation. Les animaux domestiques et l'homme peuvent également être des hôtes occasionnels, lorsqu'ils pénètrent accidentellement dans le biotope des *Ixodes* (Jaulhac et al, 2017). Les tiques infectées risquent alors de transmettre les *Borrelia* ainsi que d'autres maladies vectorielles à tiques à leur hôte par l'intermédiaire de piqûres. Les piqûres correspondent aux repas sanguins des tiques, et rythment leur cycle naturel de développement qui dure environ 2 ans. Les repas n'ont lieu qu'une seule fois par stade de développement. Ainsi, les larves hexapodes se nourrissent sur de petits animaux. Puis, les nymphes octopodes se nourrissent durant 3 à 5 jours sur des animaux de taille souvent supérieure (Jaulhac et al, 2017). Ce sont les nymphes qui sont le plus souvent impliquées dans les piqûres de l'homme, du fait de leur petite taille et de leur plus grande fréquence dans

l'environnement (Stanek et al, 2012). Enfin, les tiques adultes prennent des repas de 100 à 200 fois leur poids de sang durant 6 à 8 jours sur de plus gros mammifères sauvages, avant que les femelles ne se laissent ensuite tomber au sol pour pondre environ 1000 à 2000 œufs un mois plus tard.

La proportion de tiques infectées varie selon l'espèce, les saisons, les régions et le stade de développement. Ainsi, moins de 2 % des tiques sont contaminées en Californie, tandis que jusqu'à 47% le sont en Suisse (Jouda et al, 2004), 60 % en Autriche, et 100 % à Long Island. De même, le taux d'infection par la maladie varie de 10 à 80% sur la Côte Est des Etats-Unis selon les années. En Europe, on observe également un gradient d'infestation des nymphes qui croît de 3 à 22% d'Est en Ouest, pour atteindre un maximum dans les Balkans (Strnad et al, 2017).

En France, le taux d'infection des tiques par la maladie de Lyme varie selon les départements : on retrouve par exemple 8 % de nymphes infectées dans la Meuse, 9 % dans le Calvados, 10 % dans l'Orne et l'Allier, 11 % dans l'Essonne, 12 % en Haute-Vienne, 13 % en Seine Maritime, dans l'Eure et dans la Creuse, et enfin 18 % dans le Haut et le Bas Rhin et dans le Puy de Dôme. (Chapuis et al, 2010). Ces taux d'infection des tiques par *Borrelia* ont été repris et confrontés aux taux d'incidence annuelle de la maladie chez l'homme dans le tableau établi par Chapuis et al en 2010. Enfin, le taux d'infestation des nymphes est en moyenne moins élevé (14,2%) que celui des femelles adultes (17,8%).

Région	Étude d'incidence			Étude vectorielle			
	Année	Nombre de cas/100 000 habitants	Forme clinique % (a)	Année	Densité des nymphes (nombre/100 m <sup>2</sup> )	Taux d'infection %	Densité des nymphes infectées (nombre/100 m <sup>2</sup> )
France [6]	1999-2000	9,4	89 / 6 / 5	-	-	-	-
Alsace [4;8]	2001-2003	200	86 / 7 / 9	2003-2004	146	18	26,4
Lorraine [5;9]: Meuse	2003-2009	146	94 / 5 / 1	2004-2005	59 (b)	8 (b)	4,5 (b)
Limousin [8;9]: Creuse, Corrèze, Haute-Vienne	2004-2006	84 - 54 - 37	78 / 23 / 22 (c)	2005-2006 (d)	121 - 74	13-12	15,3 - 8,8
Auvergne [5;9]: Puy-de-Dôme, Cantal, Allier	2004-2009	99 - 89 - 49	91 / 3 / 4	2004-2005 (e)	27 (b) - 47	18 (b) -10	4,7 (b) - 4,7
Rhône-Alpes [8]: Ain, Loire, Haute-Savoie	2006-2008	129 - 70 - 197	91 / 5 / 3	-	-	-	-
Basse-Normandie [9]: Calvados, Orne, Manche	2007-2009	11 - 68 - 23	95 / 1 / 5	2006-2007 (f)	81 - 111	9 - 10	6,9 - 11,4
Haute-Normandie [9]: Eure, Seine-Maritime	2008-2009	65 - 67	89 / 0 / 2	2007-2008	41 - 52	13 - 13	6,6 - 5,2
Île-de-France [9]: Essonne (Forêt de Sénart)	-	-	-	2008-2009	73	11	8,4

(a) Érythème migrant/forme neurologique/forme articulaire.

(b) Étude vectorielle ne comprenant qu'une zone géographique restreinte.

(c) La description des caractéristiques cliniques de cette étude inclut les cas probables.

(d) Données de la Creuse et de la Haute-Vienne.

(e) Données du Puy-de-Dôme et de l'Allier.

(f) Données du Calvados et de l'Orne.

Tableau 1 : Etudes d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur *Ixodes ricinus* en France depuis 1999 (Chapuis et al, 2010).



*Figure 1: Les trois stases de la tique dure Ixodes ricinus (de gauche à droite : femelle, nymphe et larve) (Couturier & Valk, 2018)*

## I - 1 - 2 Principaux modes de transmission et population à risque

Le pic d'incidence de la maladie entre Mai et Octobre correspond à la fois à la période de développement des activités de plein air pour l'homme, et à la reprise de la quête d'un hôte par les nymphes.

L'homme est habituellement contaminé lorsqu'il pénètre dans le biotope des tiques, dans le cadre de son activité professionnelle ou de ses loisirs. Les forestiers et les professions agricoles sont des catégories socio-professionnelles particulièrement confrontées à la maladie de Lyme, puisque ces deux groupes présentent une séroprévalence 2 à 5 fois plus élevée que la population générale (Rigaud et al., 2016). La chasse est également une activité de loisir considérée comme particulièrement à risque d'infection par la maladie de Lyme.

D'après les enquêtes épidémiologiques, les enfants entre 5 et 9 ans et les adultes entre 50 et 64 ans semblent être les populations les plus à risque de contracter la maladie de Lyme, sans que l'on ne puisse en expliquer clairement la cause.

La transmission de la maladie se fait presque exclusivement par voie hématogène lors de la piqûre de tiques. La transmission transplacentaire est jugée possible durant le premier trimestre de la grossesse, bien que la bactérie n'ait pas pu être isolée à ce jour chez un nouveau-né ou dans le matériel placentaire (HCSP, 2016).

Par ailleurs, aucune transmission n'a été relevée à ce jour par voie sexuelle ou lors de transfusion sanguine.

### I - 1 - 3 Répartition

La fréquence de l'infection à *Borrelia* semble très variable selon les pays, notamment en fonction des différents critères de définition utilisés dans les études épidémiologiques.

#### I - 1 - 3 - 1 Dans le Monde

La maladie de Lyme est la maladie vectorielle la plus fréquente de l'hémisphère Nord, où elle profite de conditions climatiques tempérées. Elle semble s'être progressivement propagée d'Ouest en Est, des Etats-Unis vers le Japon, et s'étend des pays Scandinaves à l'Afrique du Nord, principalement dans les zones boisées et humides. La maladie est absente dans les zones avec des climats chauds, polaires ou continentaux, ainsi qu'à plus de 1200 mètres d'altitude.

#### I - 1 - 3 - 2 En Amérique du Nord

Les Etats-Unis et le Canada sont les deux pays du monde où la maladie de Lyme est la plus fréquente. Elle est par ailleurs une maladie à déclaration obligatoire aux Etats-Unis depuis 1991, et au Canada depuis 2009 (Agence de la santé publique du Canada, 2000). Aux Etats-Unis, le Center for Disease Control (CDC) gère depuis 1991 un registre de déclaration obligatoire de la maladie, qui s'appuie sur des critères épidémiologiques stricts. En 2012, plus de 30 000 cas ont ainsi été signalés au CDC d'Atlanta, avec une incidence moyenne estimée à environ 6,2 cas pour 100 000 habitants et variant très fortement selon les Etats et leurs régions. D'autres méthodes de recueil des données et de calcul d'incidence semblent mettre en évidence une importante sous-estimation du nombre de cas déclarés de la maladie, qui serait en réalité estimé à près de 330 000 nouveaux cas par an (Nelson et al., 2015).

La plupart des cas de la maladie de Lyme sont issus des pays du Nord des Etats-Unis (zones Centre et Est), ainsi que de la Californie. Le taux d'incidence estimé de la maladie est supérieur à 100 cas pour 100 000 habitants dans la plupart de ces pays, à savoir la Caroline du Nord, le Connecticut, le Maryland, le New Jersey, New York, la Pennsylvanie, Rhode Island, et atteint un maximum de 1247 cas / 100 000 habitants dans le Massachussets (Jauhlac, 2017).

### I - 1 - 3 - 3 En Europe

Dans la majorité des pays d'Europe, il n'existe pas d'obligation de déclaration de la maladie de Lyme. Les données d'incidence proviennent essentiellement de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Lindgren et Jaenson, 2006)), de l'Action concertée européenne sur la borréliose de Lyme (EUCALB) (*EUCALB ; 2009*), et de deux revues de la littérature (Hubálek et al, 2009 ; Rizzoli et al., 2011). La confrontation des résultats de ces différentes études est rendue difficile du fait de l'absence de déclaration obligatoire de la maladie dans la plupart des pays européens et de standardisation des critères diagnostiques cliniques et biologiques, de l'hétérogénéité des sources de données, ainsi que des variabilités temporelles et géographiques entre ces différentes sources de données (HAS, 2018).

Les études épidémiologiques ont estimé l'incidence moyenne de la maladie de Lyme entre 65 000 et 85 000 cas par an, et un taux d'incidence variant de moins de 1/100 000 habitants/an à 350/100 000 habitants/an selon les pays. Il existe d'importantes variations d'incidence selon les pays et dans le temps. Ainsi, certains pays comme l'Autriche, l'Allemagne et les Pays-Bas ont des incidences en augmentation depuis les années 1990 (HAS, 2018). L'incidence de la maladie semble décroître selon un gradient du Nord au Sud, et de l'Est à l'Ouest, et connaît un maximum en Europe Centrale et de l'Est, avec une incidence estimée à plus de 200 cas pour 100 000 habitants.

En Allemagne, l'incidence de la maladie était estimée entre 1,2/100 000 et 45/100 000 habitants par an en 2012, en fonction des régions (Wilking et al, 2014). Certains Länder semblent d'avantage touchés, comme le Land de Brandebourg qui a connu une augmentation importante des taux d'incidence de la maladie, passant de 2/100 000 à 71/100 000 habitants par an entre 1996 et 2009. L'incidence calculée selon les données de l'assurance maladie se révèle beaucoup plus élevée, soit environ 261/100 000 patients par an (HAS, 2018). Les Pays-Bas ont également connu une augmentation du taux d'incidence de la maladie dans la période de 1992 à 2009, avec notamment la multiplication par 3 du nombre d'érythèmes migrants, et par 2,5 du nombre d'hospitalisations (Hofhuis et al, 2015). L'Autriche semble être le premier pays touché par la maladie de Lyme, avec un taux d'incidence de la maladie estimé à 350/100 000 cas par an. En Belgique, l'incidence de l'érythème migrant était estimée à 83,2/100 000 patients en 2003-2004 et 90,2/100 000 patients en 2008-2009 (Vanthomme et al, 2012). En Pologne l'incidence estimée variait en fonction des régions en 2010, de moins de 10 à 76/100 000 habitants par an (Szulzyk et al, 2012).

Enfin, les séroprévalences estimées dans la population générale varient également selon les pays : de 1 % en Grèce à 33 % en Pologne, avec notamment plusieurs zones de forte prévalence comme le Land de Brandebourg en Allemagne, la Suède et la Slovaquie (HAS, 2018).



### I - 1 - 3 - 4 En France

#### I - 1 - 3 - 4 - 1 Au niveau national :

L'incidence de la maladie de Lyme varie directement en fonction de la prolifération de son vecteur, la tique du genre *Ixodes*. Présente dans tous les départements Français, son incidence augmente sensiblement dans les régions boisées ou agricoles où l'homme pratique d'avantage d'activités de plein air, et connaît des pics entre Mai et Octobre.

L'incidence annuelle estimée grâce aux déclarations de la maladie au niveau régional par les médecins généralistes du réseau sentinelle semblait relativement stable entre 2009 et 2015, comprise entre 41/100 000 habitants par an en 2011 et 55/100 000 habitants par an en 2013. Puis, elle a semblé connaître un pic inexplicable avec 84/100 000 habitants par an en 2016, avant de baisser à nouveau à 69/100 000 habitants par an en 2017 (Fournier et al, 2018).

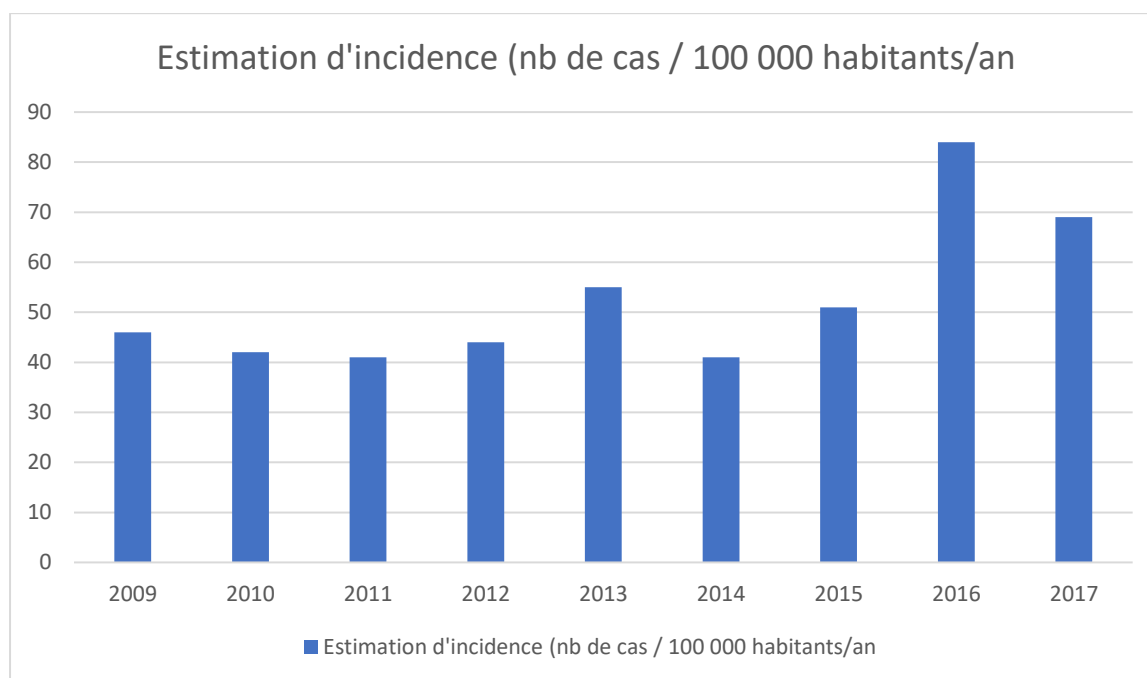


Figure 2 : Estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme en France entre 2009 et 2017 selon les données du Réseau Sentinelles (source Institut National de Veille Sanitaire InVs)

La surveillance des cas de patients hospitalisés en France pour une borréliose de Lyme, qui s'appuie sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), a permis de mettre en évidence des taux annuels d'incidence hospitalière relativement stables sur la période de 2009 à 2015 variant de 1,1/100 000 cas par an en 2009 à 1,5/100 000 cas par an en 2011, soit une moyenne d'environ 954 hospitalisations par an. Cependant, elle n'a pas retrouvé d'augmentation de l'incidence de la borréliose de Lyme en 2016 contrairement au Réseau Sentinelle (Septfonds et al, 2018).

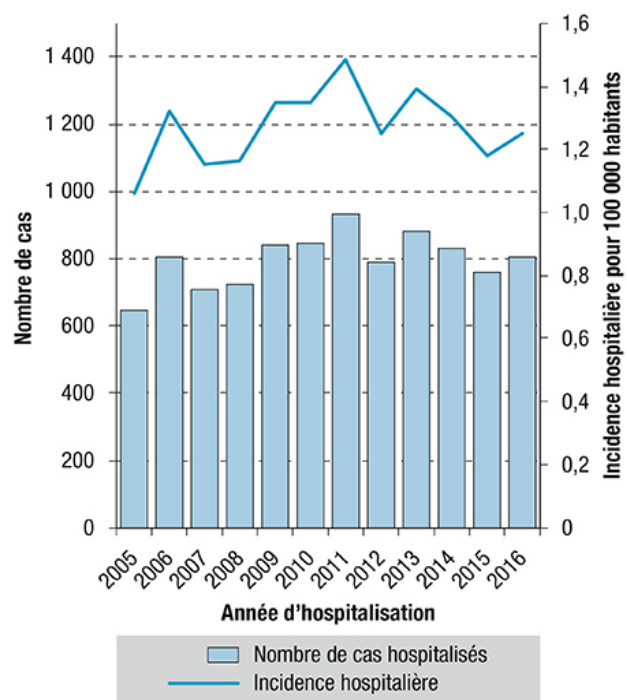


Figure 3 : Nombre de cas de borréliose de Lyme hospitalisés et le taux d'incidence hospitalière par année en France métropolitaine entre 2005 et 2016 (Septfons et al, 2018)

#### I - 1 - 3 - 4 - 2 Au niveau régional ou départemental :

Les taux d'incidence annuels régionaux ou départementaux de la borréliose de Lyme ont été estimés grâce aux données du Réseau Sentinelles, des études régionales Institut National de Veille Sanitaire / Cellule d'Intervention en Région (InVS/Cire), et du Centre National de Référence (CNR) de Strasbourg.

Ainsi, des disparités importantes mais relativement stables au cours du temps ont été mises en évidence, avec des taux supérieurs à 100/100 000 habitants/an en moyenne en Alsace et dans la Meuse, de 50 à 100/100 000 habitants/an en moyenne en Champagne-Ardenne, Auvergne, Franche-Comté, Rhône-Alpes et Limousin, et inférieurs à 50/100 000 habitants/an en moyenne dans le Centre, la Basse-Normandie et l'Aquitaine (HCSP, 2014).

Le taux d'hospitalisations semble également plus élevé en Alsace et dans le Limousin, et plus bas dans les départements du Sud et du Nord de la France.

Les enquêtes de séroprévalence, qui s'appuient sur des tests sérologiques réalisés à l'ensemble d'une population, donnent une estimation de la séroprévalence de la maladie de Lyme entre 6 et 8,5%, et pouvant atteindre 10 à 40% dans les régions de l'Est et dans le Massif Central (HCSP, 2014).

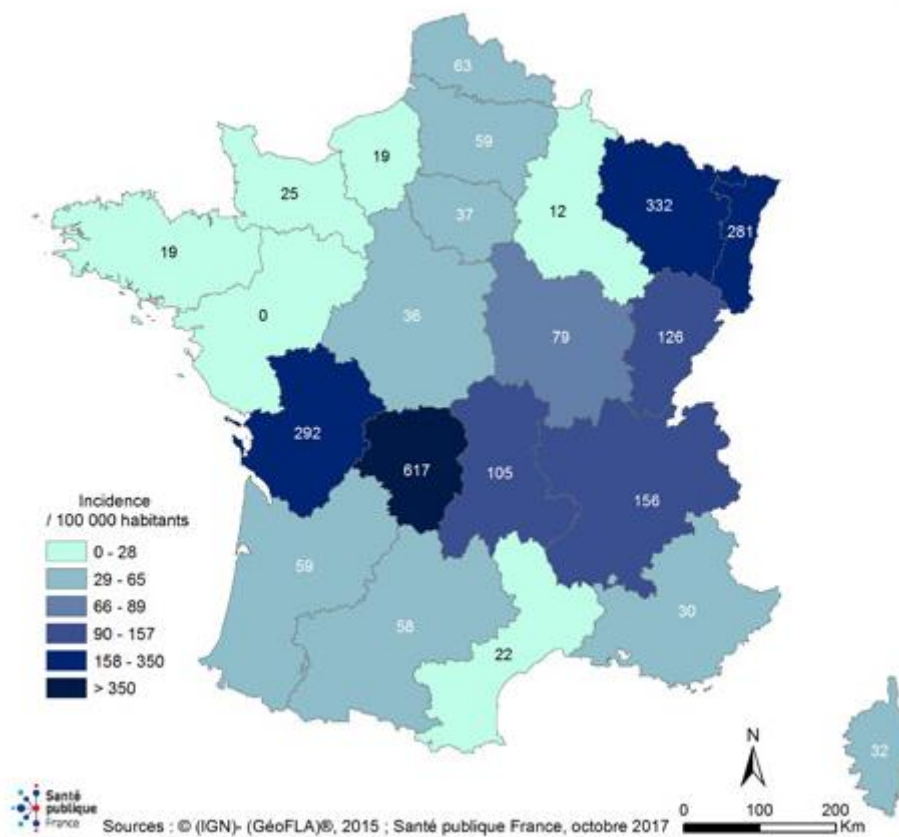


Figure 4 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France en 2016 (Réseaux Sentinelles) (INVS, 2017)

## I - 2 Clinique :

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse transmise par morsures de tiques du genre *Ixodes* et due à plusieurs espèces bactériennes de spirochètes du genre *Borrelia* : *Borrelia burgdorferi* sensu lato en Europe (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*, et *B. lusitaniae*) et *Borrelia burgdorferi* sensu stricto aux États-Unis (HCSP, 2014). Une fois inoculée les bactéries du genre *Borrelia* se multiplient et migrent dans le derme, pouvant alors entraîner l'apparition d'un érythème migrant. Puis, elles se disséminent par voie hématogène, atteignant ainsi le système nerveux central, les articulations, ou bien certains organes comme le cœur, les yeux ou la peau. Enfin, quelques mois ou années plus tard peuvent apparaître des manifestations chroniques cutanées, articulaires ou neurologiques, témoins de réactions immunologiques complexes. Un tableau réalisé en annexe I permet de faire la synthèse des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique des différentes manifestations cliniques des Borrélioses de Lyme.

## I - 2 - 1 La forme localisée précoce de la borréliose de Lyme : l'érythème migrant

L'érythème migrant, qui apparaît environ 3 à 30 jours après la piqûre de tique, est pathognomonique de la première phase de l'infection. Il concerne 70 à 80% des patients atteints de borréliose de Lyme, ce qui en fait un signe assez spécifique qui doit être recherché pour effectuer le diagnostic de la maladie de Lyme. Il correspond à une lésion érythémateuse annulaire de quelques centimètres de diamètre (généralement plus de 5cm) centrée sur le point d'inoculation, qui s'étend de manière centrifuge avant de disparaître spontanément à partir du centre, en plusieurs semaines. Indolore et non prurigineux, il peut souvent passer inaperçu. Il constitue néanmoins la grande majorité des manifestations cliniques de la Borréliose de Lyme, et peut s'accompagner d'emblée de symptômes disséminés comme des signes généraux (fièvre, fatigue).



*Figure 5 : Erythème migrant (HCSP, 2010)*

## I - 2 - 2 Les formes disséminées précoces

Après une phase localisée précoce qui peut passer inaperçue, la bactérie se dissémine rarement dans le sang, entraînant alors une symptomatologie dépendant de l'organe touché.

### I - 2 - 2 - 1 Les lésions cutanées

#### I - 2 - 2 - 1 - 1 Les érythèmes migrants multiples

Dans la maladie de Lyme, les érythèmes migrants multiples sont beaucoup moins fréquents que les érythèmes migrants isolés. Les caractéristiques cliniques sont identiques ; il s'agit de lésions érythémateuses annulaires de quelques centimètres de diamètre, qui s'étendent de manière centrifuge avant de disparaître spontanément à partir du centre en plusieurs semaines, et qui sont indolores et non prurigineuses. Cependant, à la différence des érythèmes migrants isolés, ces lésions peuvent être retrouvées à distance du site d'inoculation dans les jours ou semaines qui suivent la piqûre de tique.

### I - 2 - 2 - 1 - 2 Le lymphocytome cutané borrélien

Il se manifeste le plus souvent chez les enfants, et se caractérise par une lésion nodulaire ou en plaque unique de couleur rouge bleue ou violacée. Il est indolore, et se situe le plus souvent sur le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire ou le scrotum, et parfois sur le visage, le tronc ou les membres.

### I - 2 - 2 - 2 Les atteintes neurologiques précoces

Une infection à *Borrelia* peut être à l'origine d'une atteinte du système nerveux central (SNC) ou du système nerveux périphérique (SNP). Les atteintes du système nerveux central se manifestent alors par des signes cliniques de méningite aiguë typique ou bien des céphalées isolées en lien avec une hypertension intracrânienne. Parfois, aucun signe clinique particulier n'est retrouvé, et la méningite est révélée uniquement par la ponction lombaire. Des descriptions de méningo-myélites ou de méningo-encéphalites ont également été rapportées. Les atteintes du système nerveux périphérique peuvent se manifester par une méningo-radiculite caractérisée par une réaction méningée avec anomalies du LCR associée à une atteinte douloureuse radiculaire avec hypoesthésie ou paresthésies, voire une abolition des réflexes ostéo-tendineux dans la région du site d'inoculation. Parfois, elles comprennent des atteintes multi-radiculaires, multi-tronculaires ou plexiques.

## I - 2 - 3 Les formes cardiaques, articulaires et ophtalmologiques précoces et tardives

### I - 2 - 3 - 1 Les atteintes cardiaques

Elles sont plutôt rares, et sont décrites dans seulement 0,5% à 10% des borrélioses de Lyme selon les études. Le bloc auriculo-ventriculaire est la principale atteinte cardiaque, et survient en général

entre 4 jours et 7 mois après l'inoculation de la maladie. Beaucoup plus rarement, des cas de myocardites, péricardites ou pancardites peuvent être rapportés.

Les signes cliniques qui témoignent alors d'une atteinte cardiaque sont la dyspnée, les palpitations, les douleurs thoraciques, et parfois des syncopes. Un bloc auriculo-ventriculaire ou des troubles du rythme peuvent également être mis en évidence à l'électrocardiogramme (ECG).

### I - 2 - 3 - 2 Les atteintes articulaires

Elles sont très fréquentes dans la maladie de Lyme et peuvent toucher jusqu'à 20% des patients. Elles surviennent dans un délai de 4 jours à plusieurs années après l'inoculation de la maladie, et peuvent se manifester par des mono ou oligo-arthrites des grosses articulations, en particulier au niveau des genoux. En clinique, on observe alors des épanchements articulaires douloureux qui évoluent par poussées inflammatoires avant de disparaître spontanément en quelques semaines. Sans traitements, l'évolution se fait par poussées brèves.

### I - 2 - 3 - 3 Les atteintes ophtalmologiques

Elles sont relativement rares dans la borréliose de Lyme (environ 1%), mais peuvent atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil, et donc entraîner une conjonctivite, une kératite, une épisclérite, une rétinopathie ou bien une neuropathie ophtalmique. En clinique, elles peuvent ainsi être à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle, de troubles de l'accommodation, d'une diplopie ou bien de douleurs oculaires.

### I - 2 - 4 Les formes disséminées tardives (survenant plus de 6 mois après la piqûre de tique)

Relativement rares, ces formes tardives surviennent plus de 6 mois après la piqûre de tique, et se manifestent le plus souvent des années après l'infection initiale

#### I - 2 - 4 - 1 L'atteinte cutanée : l'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA)

Forme la plus courante en Europe, elle est plus fréquente chez des patients de plus de 50 ans, et survient plusieurs mois ou années après l'inoculation.

Sur le plan clinique, elle se manifeste dans un premier temps par un érythème violacé œdémateux, homogène et diffus, prédominant sur la face dorsale d'une extrémité en regard des articulations. Puis, cette lésion évolue vers une atrophie cutanée, rendant ainsi la peau très fine et luisante, et laissant ainsi apparaître très nettement le réseau veineux superficiel. Elle s'accompagne dans près de la moitié des cas de douleurs d'allure neuropathique du même côté que la lésion cutanée.

#### I - 2 - 4 - 2 Atteintes neurologiques

Seulement 2% des patients atteints de borréliose de Lyme présentent des atteintes neurologiques, Elles peuvent survenir des mois ou des années après l'inoculation de la maladie et connaissent une évolution chronique, généralement sur plus de 6 mois.

Les atteintes du système nerveux central (SNC), appelées neuroborréliose de Lyme, sont parfois à l'origine d'une encéphalomyélite chronique progressive se caractérisant par des signes ou syndromes neurologiques focaux comme un syndrome vestibulaire, un syndrome cérébelleux, voire une mono ou paraplégie. Les encéphalites progressives peuvent par la suite entraîner des troubles cognitifs à l'origine de tableaux cliniques de démence curable ou de troubles des apprentissages, des manifestations psychiatriques, un syndrome cérébelleux, des déficits moteurs focaux et des crises convulsives. Les atteintes du SNC se manifestent parfois par des céphalées chroniques pouvant être très intenses, une hydrocéphalie chronique, ou bien des vascularites cérébrales, pouvant être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques.

Les atteintes du système nerveux périphérique (SNP) entraînent régulièrement des polyneuropathies sensitives asymétriques à l'origine de douleurs et de paresthésies des membres inférieurs, ou bien des polyneuropathies distales asymétriques

#### I - 2 - 4 - 3 Manifestations psychiatriques

Elles se retrouvent principalement chez des patients ayant déjà des antécédents psychiatriques, et font souvent suite à une neuroborréliose de Lyme dans le cadre d'un syndrome persistant post traitement (SPPT) ou bien accompagnent une neuroborréliose de Lyme tardive.

Les manifestations psychiatriques décrites dans les formes persistantes de la maladie de Lyme sont les troubles anxieux comme les attaques de panique ou le trouble obsessionnel compulsif (TOC),

les troubles de l'humeur comme l'épisode dépressif majeur ou la manie, les troubles cognitifs, les troubles somatoformes comme la douleur, les troubles du sommeil, les troubles délirants, les troubles du spectre de l'autisme, et enfin les troubles du comportement avec auto ou hétéro-agressivité.

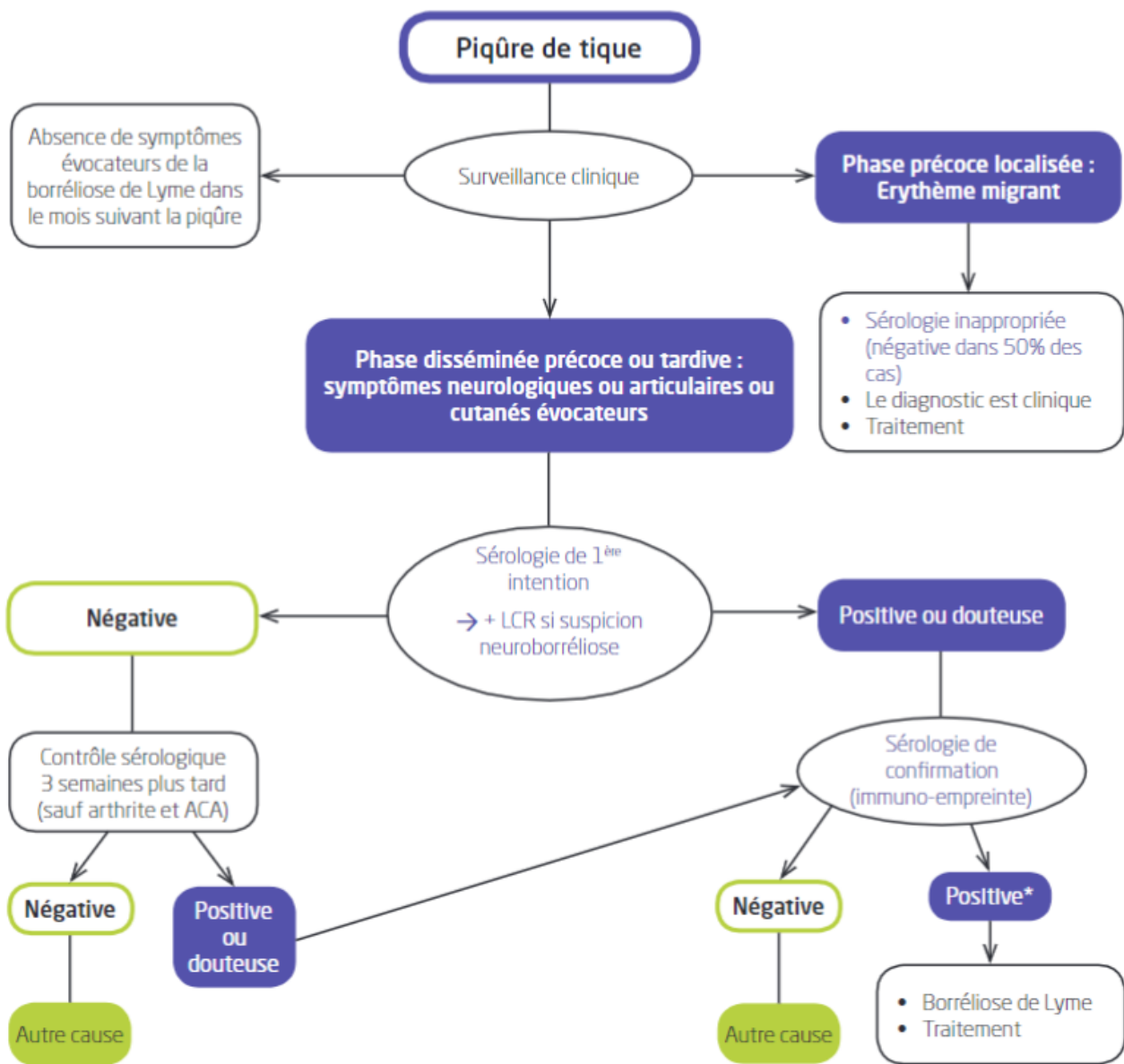
## I - 3 Stratégie diagnostique

En Europe, le diagnostic de la maladie repose sur un faisceau d'arguments définis par l'Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme (EUCALB) et inspirés des recommandations de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) de 2006 aux Etats-Unis, qui comprend :

- Le risque d'exposition à une piqûre de tique
- La symptomatologie clinique : l'érythème chronique migrant étant pathognomonique de la maladie, il peut suffire à poser le diagnostic de la maladie
- La biologie : en raison des limitations des techniques de diagnostic bactériologique direct, que ce soit par examen microscopique direct ou par culture, le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme repose actuellement sur la sérologie. Les tests sérologiques quantitatifs de dépistage (test ELISA) et qualitatifs de confirmation (Western Blot) sont les principaux utilisés en pratique. Le test ELISA consiste à obtenir une réaction des anticorps recherchés chez le patient (immunoglobulines IgM, IgG ou anticorps totaux) avec des antigènes de *Borrelia* solubles fixés sur des microcupules. Le test Western Blot (WB) repose quant à lui sur la réaction des anticorps recherchés chez le patient avec des antigènes de *Borrelia* qui ont été séparés au préalable en fonction de leur poids moléculaire en migrant sur un gel de poly-acrylamide (HCSP, 2014). Les résultats biologiques confirment ou infirment un contact de l'organisme du patient avec *Borrelia*. Les tests utilisés sont des tests indirects qui ne doivent être interprétés qu'en tenant compte de leurs particularités, de leurs limites, et surtout du contexte clinique (Jaulhac et al, 2015).

Un algorithme diagnostique décisionnel en cas de suspicion de borréliose de Lyme a été proposé par le Centre National de Recherche Borrelia, l'Institut National de Veille Sanitaire, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les laboratoires Dyomedeia, l'Institut de Microbiologie du CHU de Lille, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, la Direction Générale de la Santé et la Société Française de Microbiologie :





\* index élevé nécessaire pour le diagnostic dans la zone d'endémie.

En cas de difficulté, possibilité de contacter le Centre National de Référence (CNR) des Borrelia : [cnr.borrelia@unistra.fr](mailto:cnr.borrelia@unistra.fr)

Figure 6 : Algorithme diagnostique décisionnel en cas de suspicion de borréliose de Lyme (DGS, 2015)

En cas d'atteinte neurologique (neuroborreliose de Lyme), il est également possible de rechercher la présence d'immunoglobulines (IgM et IgG) dans le LCR. Enfin, une technique d'amplification de l'ADN (Polymerase chain reaction ou PCR), permet de déterminer la présence de l'ADN de la bactérie dans des prélèvements de liquide articulaire ou céphalo-rachidien, en reproduisant un grand nombre de copies identiques d'ADN à partir d'un fragment.

## I - 4 Stratégie thérapeutique

### I - 4 - 1 Traitement préventif

Le traitement préventif de la maladie comprend un ensemble de mesures que le patient doit prendre au moment (prévention primaire), après (prévention secondaire) une exposition à risque comme par exemple des séjours ou des promenades en zones boisées d'endémie de la maladie de Lyme, ou bien après une piqûre de tique (prévention tertiaire).

Lors d'un risque d'exposition, il est recommandé de porter de vêtements couvrants et de chaussures fermées, d'appliquer un répulsif cutané (IR 35 35, DEET, citriodol ou picaridine) et d'imprégner les vêtements de répulsif. Ces mesures ont pour objectif d'éviter le contact avec les tiques.

Après le retour d'un séjour ou d'une promenade dans une zone à risque d'exposition à la maladie de Lyme, il est nécessaire d'examiner l'ensemble du corps le plus rapidement possible, en particulier les plis des genoux, les aisselles, le nombril, les organes génitaux, les conduits auditifs et le cuir chevelu, afin de limiter le risque de transmission de la maladie de Lyme par la tique.

En cas de piqûre de tique, il est préconisé de retirer le plus rapidement la tique à l'aide d'un tire-tique pour ne pas arracher la tête, afin de limiter le risque de transmission de la maladie de Lyme.

### I - 4 - 2 Traitement curatif

Le traitement curatif de la Borréliose de Lyme repose essentiellement sur une antibiothérapie devant être débutée précocement.

La doxycycline peut être prescrite en première intention à la dose de 200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises, de même que l'amoxicilline à la dose de 3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises. La durée varie de 14 jours pour les formes cutanées localisée et disséminées précoces à 21 jours pour les atteintes neurologiques précoces.

L'azithromycine est administrée en seconde intention à la dose de 1000mg le 1er jour puis 500mg/j chez l'adulte ou 20mg/kg/j sans dépasser 500mg/j chez l'enfant en 1 prise pendant 7 jours pour l'érythème migrant, et entre 10 à 14 jours pour les autres formes cutanées.

En cas de méningite, 2g/j de ceftriaxone peuvent être administrés en intra-veineux (IV), ou bien 200mg/j de doxycycline per os durant 21 jours. En cas de paralysie faciale périphérique, 100mg/Kg/j d'amoxicilline en 3 prises seront administrés à l'enfant.

Dans les formes cardiaques et ophtalmologiques précoces et tardives et les formes neurologiques tardives et psychiatrique, le traitement de première intention repose sur de la ceftriaxone en intraveineux à la dose de 2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant, avec un relais per os dès que possible par doxycycline à la dose de 200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises, ou bien sur de l'amoxicilline en per os à la dose de 3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises pendant 21 jours à 28 jours.

En seconde intention, le traitement repose sur la doxycycline per os à la dose de 200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises ou bien l'amoxicilline per os à la dose de 3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises pendant 21 à 28 jours. En cas d'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou d'atteinte articulaire, la doxycycline est prescrite en première intention, et la ceftriaxone ou l'amoxicilline en seconde intention à des doses et pour des durées similaires.

## **I - 5 Pronostic**

L'évolution des formes cutanées précoces est favorable avec disparition totale et rapide des lésions sous traitement antibiotique adapté.

Les formes cardiaques évoluent favorablement en quelques semaines sans risque de séquelles, tandis que les formes articulaires peuvent durer de 3 à 6 mois en cas d'épanchement, et les formes neurologiques, ophtalmiques et l'acrodermatite chronique atrophiante présentent un risque de séquelles non négligeable.

## **I - 6 Formes persistantes de la maladie de Lyme**

La question des formes persistantes de borréliose de Lyme faisant actuellement l'objet de nombreuses polémiques, il a été décidé de leur laisser une place à part dans ce travail.

En effet, il existe une certaine confusion des termes qui tentent de rendre compte des formes persistantes de la maladie de Lyme comme par exemple le syndrome post-Lyme, le syndrome de

maladie de Lyme post-traitement, la maladie de Lyme chronique, ou plus récemment la symptomatologie persistante post-Lyme. Si ces termes caractérisent des tableaux cliniques dont l'existence est reconnue de façon unanime, les explications concernant leurs origines font toujours débat.

## I - 6 - 1 Des définitions multiples

### I - 6 - 1 - 1 Syndrome post-Lyme ou Syndrome de maladie de Lyme post-traitement (post-treatment Lyme disease syndrome ou PTLDS)

Le syndrome post-Lyme, qui correspond au syndrome de maladie de Lyme post-traitement (Post treatment Lyme disease syndrome ou PTLDS), est défini par la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) par la survenue d'au moins un symptôme subjectif tel que fatigue, douleurs musculosquelettiques, plaintes de troubles cognitifs, ou troubles du sommeil dans les 6 mois suivant le diagnostic de la maladie de Lyme authentifiée, et à la persistance de ce(s) symptôme(s) de façon continue ou récurrente pendant au moins 6 mois après la fin de l'antibiothérapie (Wormser et al., 2006). Par ailleurs, cette association scientifique reconnue a publié dès 2006 des recommandations incitant les médecins à ne pas prescrire d'antibiotiques durant plus de 2 à 4 semaines.

En 2016, l'agence américaine pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), confirme les lignes directrices de l'IDSA de 2006 et précise qu'elles « *ont été réévaluées et confirmées par un comité d'examen scientifique indépendant dont les membres ont été certifiés exempts de tout conflit d'intérêts par un médiateur indépendant* ». (CDC, 2016). Pour le CDC, le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (PTLDS) correspond effectivement à la définition donnée précédemment, à savoir à la persistance de symptômes non spécifiques comme la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires ou des troubles cognitifs après un traitement antibiotique (CDC, 2016). Il recommande également de ne pas utiliser le terme de "maladie de Lyme chronique" (Chronic Lyme Disease ou CLD), en raison de la confusion dans l'emploi de ce terme, qui est souvent utilisé pour décrire des symptômes chez des patients qui n'ont aucune preuve formelle de l'infection à *Borrelia burgdorferi* (Feder et al., 2007 ; Marques et al, 2008).

Par ailleurs, le site internet du département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (HHS) oriente vers les sites du Centre pour le Contrôle et la prévention des Maladies (CDC) et de l'Institut National de Santé (NIH) qui incitent à suivre les recommandations de l'IDSA de 2006. Cette position, qui reconnaît un syndrome de maladie de Lyme post-traitement tout en réfutant une forme chronique de maladie de Lyme est actuellement soutenue par de nombreuses associations scientifiques.

Au Canada, où la maladie de Lyme est une maladie à déclaration obligatoire depuis 2009 (<https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/liste-maladies>), l'Association de Microbiologie Médicale et de Maladies Infectieuses (AMMI), association nationale Canadienne représentant les médecins, les microbiologistes cliniciens et les chercheurs spécialisés dans les domaines de la microbiologie médicale et des maladies infectieuses, appuie les directives de l'IDSA de 2006 concernant l'évaluation clinique, le traitement et la prévention de la maladie de Lyme (AMMI, 2011), et ne reconnaît donc pas l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme.

### I - 6 - 1 - 2 La maladie de Lyme chronique

La "maladie de Lyme chronique" est un terme mal défini qui élargit le concept de "syndrome de maladie de Lyme post-traitement", et dont le diagnostic ne requiert pas obligatoirement d'anomalies cliniques objectives typiques de la maladie de Lyme, ni de preuves sérologiques ou bien d'exposition à l'infection. Il s'agit d'un ensemble de syndromes polymorphes pouvant être attribués à une infection prolongée à *Borrelia burgdorferi*, bien qu'aucune étude ne permette à ce jour de mettre en évidence la persistance de la bactérie chez l'homme après une antibiothérapie adaptée. En effet, l'idée d'une forme chronique de la maladie de Lyme repose à priori sur l'extrapolation de résultats des travaux réalisés "in vitro" (Meriläinen et al, 2016) et chez l'animal (Embers et al, 2012, 2017 ; Hodzic et al 2008 ; Straubinger et al 1997).

Cette forme chronique de la maladie de Lyme est essentiellement soutenue outre Atlantique et en Europe par des associations de patients auxquelles se sont ralliés des scientifiques dont certains de haut niveau. Cela contribue à alimenter une polémique souvent forte et passionnelle entre les défenseurs d'une forme clinique de Lyme chronique et les détracteurs qui leur opposent les données objectives de la médecine basée sur les preuves ou Evidence Based Medicine (EBM). Au niveau international, l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) affirme l'existence de cette forme chronique de la maladie de Lyme, qui correspondrait à la persistance de la bactérie malgré un traitement antibiotique, et préconise le recours à une antibiothérapie prolongée en cas de persistance des symptômes (ILADS, 2010). L'ILADS a émis ses premières recommandations en 2004, mais leur qualité méthodologique a été jugée insuffisante par un groupe d'experts mandaté en 2010 par le Health Protection Agency (Agence de santé Britannique).

Malgré une mise à jour de ces recommandations en 2014, leur niveau de preuve a été jugé « très faible » après évaluation par l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (ou AHRQ) qui dépend du Ministère de la Santé Américain (HHS).

Cette position est soutenue en Allemagne par la Société Allemande de la Borréliose ou Deutsche Borreliose-Gesellschaft (DBG) (Deutsche Borreliose-Gesellschaft, 2011) qui reconnaît l'existence

possible d'une forme chronique de la borréliose de Lyme dont les symptômes se développent soit de façon continue à partir du stade précoce, soit seulement après un intervalle sans symptômes de plusieurs mois à plusieurs années. Selon la DBG, le diagnostic de forme chronique de la borréliose de Lyme peut être posé sans notion de piqûre de tique ni d'érythème migrant à l'interrogatoire et à l'examen clinique du patient. Elle préconise ainsi le recours à une mono ou une bithérapie d'antibiotiques à large spectre et à bonne diffusion tissulaire pour une durée pouvant largement dépasser 4 semaines, l'efficacité de l'antibiothérapie reposant essentiellement sur sa durée.

Cette forme chronique de maladie de Lyme est également soutenue en France par les associations de patients comme « le Droit de Guérir », « Lyme Sans Frontières », « ChroniLyme » et la « Fédération Française des Maladies Vectorielles et à Tiques ».

En Europe, l'Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme (EUCALB) (O'Connell, 1996), qui regroupe douze pays de l'Union Européenne et deux pays de l'Europe de l'Est et dont le rôle est de coordonner les recherches concernant la borréliose de Lyme, ne reconnaît pas l'existence d'une forme chronique élargie de la maladie de Lyme, et reprend les directives de l'IDSA de 2006 incitant à ne pas prescrire d'antibiotiques au long cours en cas de persistance des symptômes (O'Connell, 1996).

### I - 6 - 1 - 3 Le syndrome persistant polymorphe après piqûre de tique (SPPT) : histoire d'une tentative de consensus à la française

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) fait état du "syndrome post-Lyme" qui semble correspondre au PTLDS décrit par l'IDSA, et qui se définit comme l'association d'une asthénie, de douleurs diffuses et de troubles cognitifs après un traitement antibiotique bien conduit, et réfute l'existence d'une forme chronique élargie de la maladie (Choutet, 2006). La SPILF soutient la position de l'IDSA en affirmant que l'absence de lésions neurologiques objectives ainsi que l'absence d'efficacité de la prolongation d'un traitement antibiotique ne permettent pas de conclure à une origine chronique de l'infection (Hansmann et al., 2016). De plus, la 16<sup>ième</sup> conférence de consensus en thérapie infectieuse du 13 décembre 2006 intitulée "Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives", réalisée sous l'impulsion de la SPILF, reprend les recommandations de 2006 de l'IDSA, et préconise de ne pas recourir à une antibiothérapie prolongée dans le traitement de la maladie de Lyme.

Dans son rapport de 2014, le Haut Comité de Santé Publique (HCSP) revendique de sortir du débat "post Lyme" ou "Lyme chronique" et parle de "sémiologie persistante polymorphe après piqûre de tique", qui correspondrait à la persistance durant plus de 6 mois de symptômes apparus après une piqûre de tique. Ce diagnostic qui repose sur des symptômes subjectifs polymorphes tels que l'asthénie,

les myalgies, la dépression ou les plaintes cognitives doit rester un diagnostic d'élimination selon le HCSP, qui craint qu'il ne devienne un refuge pour les patients en errance diagnostique (HCSP, 2014). Concernant l'étiologie de ce syndrome, le HCSP n'exclue pas la possibilité d'une réinfection à *Borrelia burgdorferi* (HCSP, 2014) ou bien d'une infection à d'autres bactéries pathogènes induites par la morsure de tiques (Sanogo et al., 2003 ; Vayssier-Taussat et al., 2013). Cependant, il réfute l'hypothèse d'une forme quiescente de la bactérie en évoquant l'étude du génotype de plusieurs souches de *Borrelia burgdorferi* isolées chez un même patient par Nadelman (Nadelman et al., 2012). Enfin, il insiste sur la nécessité de prendre en charge la souffrance globale de ces patients, au-delà du débat concernant le diagnostic.

Dans le cadre du Plan Lyme lancé le 29 septembre 2016 par la Ministre de la Santé Mme Marisol Touraine, il a été demandé conjointement à la SPILF et à la HAS de travailler ensemble et avec les associations d'usagers afin d'actualiser les Recommandations de 2006 non revues jusqu'alors.

C'est dans un climat de polémique qu'il a été tenté de définir un syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT), reposant sur un faisceau de critères anamnestiques et cliniques (HAS 2018). Ces critères regroupent ainsi une piqûre de tique possible ou avérée avec ou sans antécédent d'érythème migrant, assortie d'une triade de symptômes cliniques diffus et persistants depuis au moins 6 mois comme par exemple des douleurs (céphalées, arthralgies, myalgies), une fatigue persistante avec réduction objective des capacités physiques, et des troubles cognitifs (troubles mnésiques, de l'attention ou de la concentration).

La définition de ce nouveau syndrome a suscité un tollé scientifique.

En effet, le 19 juillet 2018, 25 sociétés savantes impliquées dans la prise en charge des maladies transmises par les tiques (avec notamment la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, le Centre National de Référence des *Borrelia*, le Collège de la Médecine Générale, le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, le Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie, la Fédération Française de Neurologie, la Société Française de Dermatologie, la Société Française de Microbiologie, la Société Française de Pédiatrie et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, et enfin la Société Française de Rhumatologie), ont publié un communiqué dans lequel elles demandent le retrait du chapitre 4 des recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant la « Symptomatologie / syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique » (SPPT), au prétexte qu'il ne s'appuie sur aucune donnée validée selon eux.

A travers ce communiqué, les scientifiques font part de leurs inquiétudes concernant les risques de diagnostic et de prises en charge inadaptés des patients présentant des symptômes médicalement inexpliqués, ainsi que d'un mésusage des traitements antibiotiques.

Enfin, ils rappellent que l'Académie Nationale de Médecine (ANM) a également exprimé son désaccord vis-à-vis du chapitre concernant le SPPT lors de son communiqué du 2 Juillet 2018 (ANM, 2018), et que le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) incite les professionnels à ne pas suivre les recommandations concernant le SPPT.

En septembre 2018, la Direction Générale de la Santé (DGS) a demandé à la SPILF de produire de nouvelles recommandations d'ici le mois de juin 2019, ce qui n'a pas manqué d'alimenter la polémique. Par ailleurs, cinq Centres Nationaux seront mandatés en juin 2019 pour prendre en charge les patients présentant une symptomatologie complexe.



## II MATERIEL ET METHODE

### II - 1 Objectif de l'étude

Après avoir rappelé les particularités de la Borréliose de Lyme, l'objectif de cette étude est de rechercher l'existence de liens entre l'infection à la maladie de Lyme et la survenue de troubles psychiatriques, tels que l'anxio-dépression, les troubles cognitifs, la fatigue, les troubles du sommeil, les troubles somatoformes, les troubles psychotiques, les troubles du spectre de l'autisme (TSA), le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA), les troubles du comportement alimentaire (TCA), les conduites suicidaires ou plus largement les morbidités psychiatriques, ainsi que son possible impact sur la qualité de vie des patients. Les troubles cognitifs, la fatigue, et les troubles du sommeil ont fait l'objet d'une recherche spécifique sans préjuger de leur étiologie car ils correspondent à de fréquentes plaintes de la part des patients souffrant de Borréliose de Lyme.

Par ailleurs, compte-tenu de la polémique existant autour de la maladie de Lyme et des problèmes conceptuels posés par un éventuel stade chronique de cette maladie, il a été délibérément fait le choix dans ce travail de ne pas s'intéresser spécifiquement aux stades de la maladie ni au statut sérologique des patients, et de considérer par conséquent la maladie de Lyme au sens large du terme, telle qu'elle est déclarée par les auteurs dans les articles retenus. Seront ainsi utilisés les termes « maladie de Lyme » pour évoquer d'une façon globale cette pathologie, « neuroborréliose » pour l'atteinte neurologique, et "formes persistantes" pour qualifier d'une façon globale les formes persistantes chroniques de la maladie de Lyme.

Une revue systématique de la littérature a été menée dans le but d'étudier les liens pouvant exister entre l'infection à *Borrelia* et la survenue de troubles psychiatriques, puis d'explorer les aspects psychopathologiques de la souffrance exprimée par les patients atteints par cette maladie, afin de pouvoir définir des pistes de réflexion concernant leur prise en charge. Nous avons réalisé cette revue selon les critères édictés par les recommandations internationales PRISMAA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (Prima 2017)

### II - 2 Critères d'inclusions et d'exclusion

Sont inclus dans l'étude tous les articles possédant un titre et un résumé en Anglais, et comprenant les mots clés "Lyme" et/ou "Borrelia" associés à un ou plusieurs mots clés parmi "mental

disorder", "psychiatric disorder", "dementia", "depression", "anxiety", "psychosis", "schizophrenia", "catatonia", "autism", "somatoform disorder", "organically unexplained symptoms", "suicide".

Sont exclus de l'étude tous les articles ne possédant pas de titre et de résumé en Anglais, et ne comprenant pas les mots clés "Lyme" et/ou "Borrelia" associés à un ou plusieurs mots clés parmi "mental disorder", "psychiatric disorder", "dementia", "depression", "anxiety", "psychosis", "schizophrenia", "catatonia", "autism", "somatoform disorder", "organically unexplained symptoms", "suicide".

## II - 3 Bases de données et équations de recherche

Dans un premier temps, la base de données PubMed a été interrogée avec les mots-clés suivants : "lyme disease", "lyme borreliosis", "borrelia", "mental disorder", "psychiatric disorder", "dementia", "depression", "anxiety", "psychosis", "schizophrenia", "catatonia", "autism", "somatoform disorder", "organically unexplained symptoms", "suicide". Puis, les bases de données EMC, Cairns, Science Direct et Springer ont été consultées via le moteur de recherche Google Scholar, avec les mêmes mots clés. La veille bibliographique a été menée jusqu'à décembre 2017.

Onze équations de recherche ont été réalisées dans la base de données PubMed :

1. Lyme[All Fields] AND ("mental disorders"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "mental disorders"[All Fields]) AND ("mental disorders"[MeSH Terms] OR ("mental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "mental disorders"[All Fields] OR ("psychiatric"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychiatric disorders"[All Fields]).
2. ("Lyme disease"[MeSH Terms] OR ("Lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields]).
3. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depression"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms]).

4. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields]).
5. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychotic disorders"[All Fields] OR "psychosis"[All Fields]).
6. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]).
7. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("catatonia"[MeSH Terms] OR "catatonia"[All Fields]).
8. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("autistic disorder"[MeSH Terms] OR ("autistic"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]).
9. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("somatoform disorders"[MeSH Terms] OR ("somatoform"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "somatoform disorders"[All Fields] OR ("somatoform"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "somatoform disorder"[All Fields]).

10. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND organically[All Fields] AND unexplained[All Fields] AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields]).
11. ("lyme disease"[MeSH Terms] OR ("lyme"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lyme disease"[All Fields] OR ("lyme"[All Fields] AND "borreliosis"[All Fields]) OR "lyme borreliosis"[All Fields]) AND ("borrelia"[MeSH Terms] OR "borrelia"[All Fields]) AND ("suicide"[MeSH Terms] OR "suicide"[All Fields]).

## **II - 4 Sélection des articles**

La sélection des articles s'est faite en 2 étapes, avec une première analyse par lecture des titres et des résumés, puis avec une seconde analyse par lecture du corps des articles avec sélection de ceux correspondant aux critères d'inclusion pré définis.

Ont ensuite été retirés de cette liste les doublons, ainsi que les articles dont les résumés ne répondaient pas à l'objectif de l'étude, qui étaient peu précis, ou bien plus spécifiques de l'aspect neurologique.

## **II - 5 Recueil et analyses des données**

Les articles ont ensuite été lus et analysés à la recherche de données concernant la maladie de Lyme et les troubles psychiatriques selon une grille de lecture comportant – auteur(s), année de publication, pays – population étudiée – principaux résultats – commentaires, permettant ainsi d'établir les tableaux cités en annexe puis d'analyser les résultats à la recherche d'un lien entre la maladie de Lyme et les troubles psychiatriques.

# III Résultats

## III - 1 - 1 Procédure de sélection des articles

La recherche de données a permis d'obtenir un total de 1315 articles portant sur la Borréliose de Lyme, dont 347 traitant plus spécifiquement des manifestations psychiatriques dans la base de données PubMed (dont 82 doublons), soit un taux de pénétrance d'environ 26,39 %. Après lecture des titres et des résumés des 265 articles restants, ont été exclus 186 articles, dont 132 qui ne répondaient pas à la question de recherche concernant l'existence d'un lien entre maladie de Lyme et troubles psychiatriques, 11 peu précis et 43 plus spécifiques de l'aspect neurologique.

Dans la base de données PubMed, un total de 79 articles qui semblaient pertinents sur la base de leurs résumés ont donc été retenus.

Huit articles supplémentaires issus des bases de données EMC, Cairns, Science direct et Springer ont été sélectionnés.

Un total de 87 articles dont le résumé et le contenu semblaient pertinents a donc été retenu

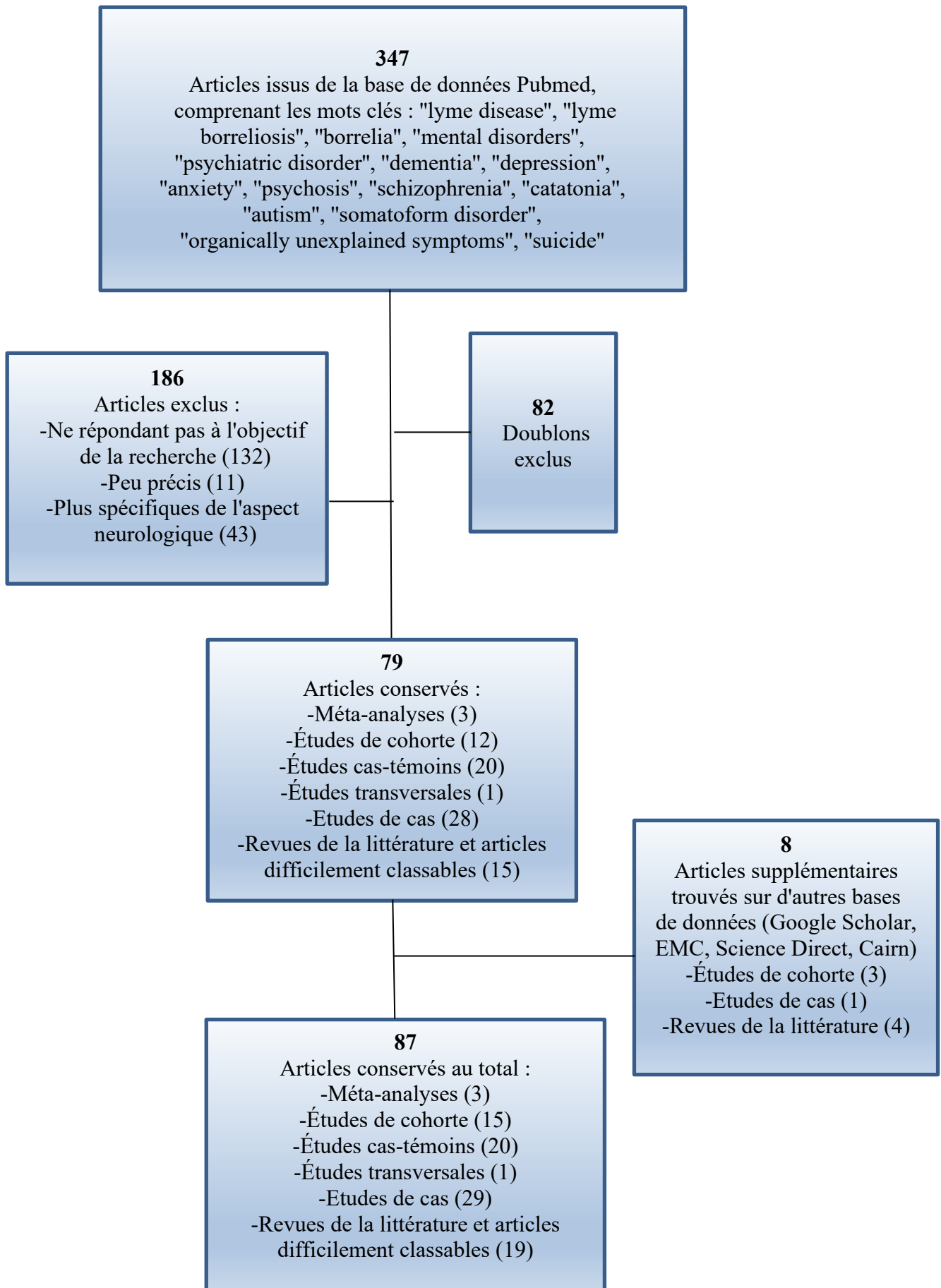


Figure 7 : Flow Chart présentant le processus d'inclusion des articles de la revue de la littérature

## III - 1 - 2 Caractéristiques générales des articles

### III - 1 - 2 - 1 - 1 Répartition dans le temps

Le graphique ci-dessous met en évidence un taux de publication d'études s'intéressant à la recherche de liens entre maladie de Lyme et manifestations psychiatriques plutôt stable depuis 1992 en dehors des pics de publication. Les premières études sur le sujet datent de 1988, soit 16 ans après les toutes premières études sur la maladie de Lyme (1972). On constate un intérêt plutôt constant pour le sujet, avec tout de même d'avantage de publications apparues à partir de 2011, ce qui pourrait correspondre à la publication des nouvelles recommandations de l'ILADS dans la prise en charge de la maladie de Lyme aux Etats-Unis, ainsi qu'à une médiatisation plus importante sur le sujet.

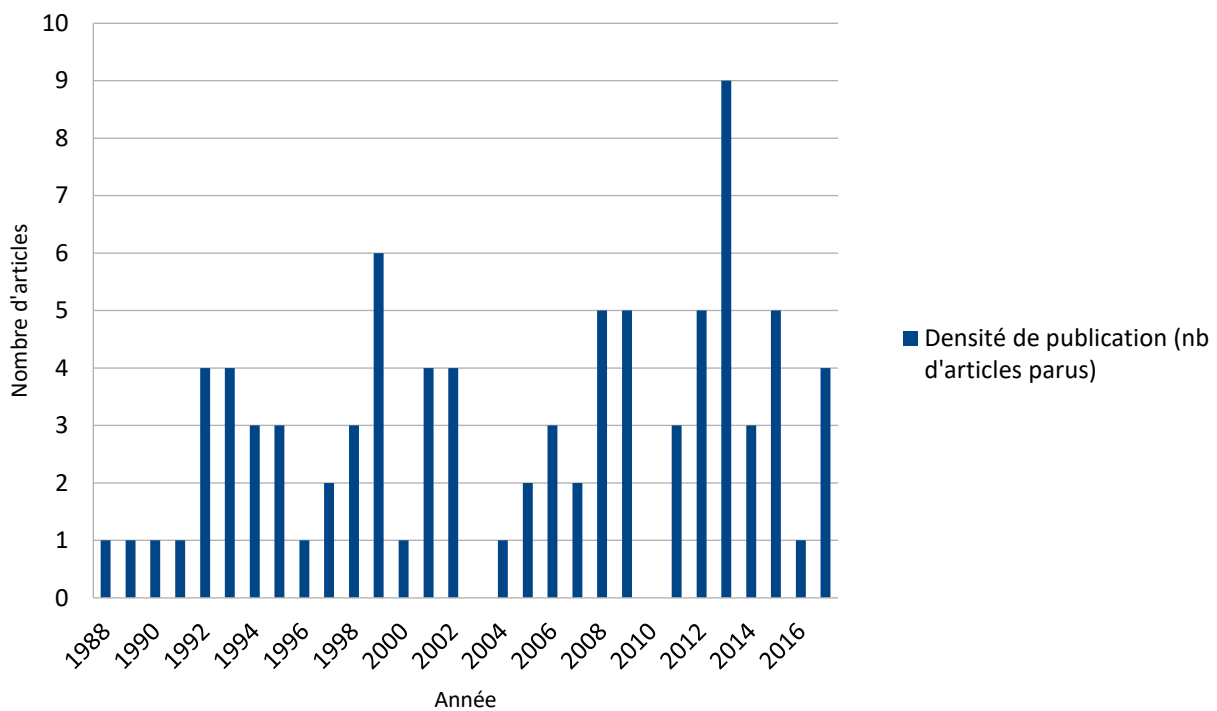


Figure 8: Densité de publication (en nombre d'articles parus par an)

### III - 1 - 2 - 1 - 2 Méthodologie utilisée

Dans cette revue de la littérature, seules 3 études de type méta-analyse (soit 3,5%) présentent un premier niveau de preuve scientifique, ce qui correspond à un grade A, c'est à dire à une preuve scientifique établie. Quinze études de cohorte (soit 17,2%) présentent un second niveau de preuve, ce qui correspond à un grade B ou simple présomption scientifique. Enfin, 20 études cas-témoins (soit 23%) présentent un 3ième niveau de preuve scientifique, tandis que 29 études de cas et 1 étude transversale (soit 34,5%) présentent un 4ième niveau de preuve, ce qui correspond à un grade C, c'est

à dire à un faible niveau de preuve. Par ailleurs, 18 revues de la littérature et un article difficilement classable (21,8%) ne constituent pas des études en soi.

Lorsque l'on ne considère que les études, près de 75% d'entre elles n'ont qu'un faible niveau de preuve, et laissent place à de très nombreux cas rapportés (44%).

Grade	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Articles N = 87 (%)	Etudes n = 68 (%)
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 -Essais comparatifs randomisés à forte puissance -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décisions basées sur des études bien menées	N=3 (3,5%)	n = 3 (4,4%)
	Niveau 2 -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Essais comparatifs non randomisés bien menés -Etudes de cohorte		
B Présomption scientifique	Niveau 3 -Etudes cas-témoins	N=20 (23%)	n = 20 (29,4%)
	Niveau 4 -Essais comparatifs avec biais importants -Etudes rétrospectives -Séries de cas		
C Faible niveau de preuve	-Revues de la littérature -Articles non classables	N=19 (21,8%)	

Tableau 2 : Synthèse des niveaux de preuve des articles de la littérature



<u>Années de publication</u>	<u>Nombre d'études (n)</u>					
	<u>Méta-analyse</u>	<u>Étude de cohorte</u>	<u>Étude cas-Témoins</u>	<u>Étude transversale</u>	<u>Études de cas</u>	<u>RL et articles difficilement classables</u>
1985-1990	0	0	0	0	2	0
1990-1995	0	3	0	0	8	2
1995-2000	0	1	8	0	5	2
2000-2005	2	2	3	0	2	2
2005-2010	1	0	3	1	2	8
2010-2015	0	8	3	0	10	3
2015-2020	0	1	3	0	0	2
TOTAL	3	15	20	1	29	19

*Tableau 3 : Synthèse du type d'articles en fonction des années de publication*

Vingt-neuf études de cas décrivant des troubles psychiatriques dans la maladie de Lyme ont été publiées de façon plutôt inhomogène entre 1985 et 2015, avec une fréquence plus importante entre 1990 et 1995 (8 études durant la période) puis entre 2010 et 2015 (10 articles dans cette période). Les premières revues de la littérature ont été réalisées dans les années 1990. Leur fréquence est plutôt stable depuis, mais a connu un pic de fréquence à 8 articles publiés dans la période de 2005 à 2010. De plus, des études de cohorte ont été publiées à partir de 1990 et ont connu une fréquence de publication relativement stable, avec tout de même un pic de publication à 8 articles dans la période de 2010 à 2015. Par ailleurs, 8 études cas témoins ont été publiées dans la période de 1995 à 2000, puis environ 3 dans les périodes de 2000 à 2005, 2005 à 2010, 2010 à 2015 et 2015 à 2020. Enfin, les 3 méta-analyses ont été réalisées entre 2000 et 2010.

### III - 1 - 2 - 1 - 3 Provenance géographique des articles (USA, Europe ...)

Comme le montre le diagramme ci-dessous, représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique, quasiment près de la moitié des articles retrouvés dans la littérature (N=12, soit 48,3%) proviennent des Etats-Unis, les autres articles émanant principalement d'Europe Centrale et de l'Est (13 en Allemagne, 7 en Pologne, 1 en Autriche, et 1 en République Tchèque).

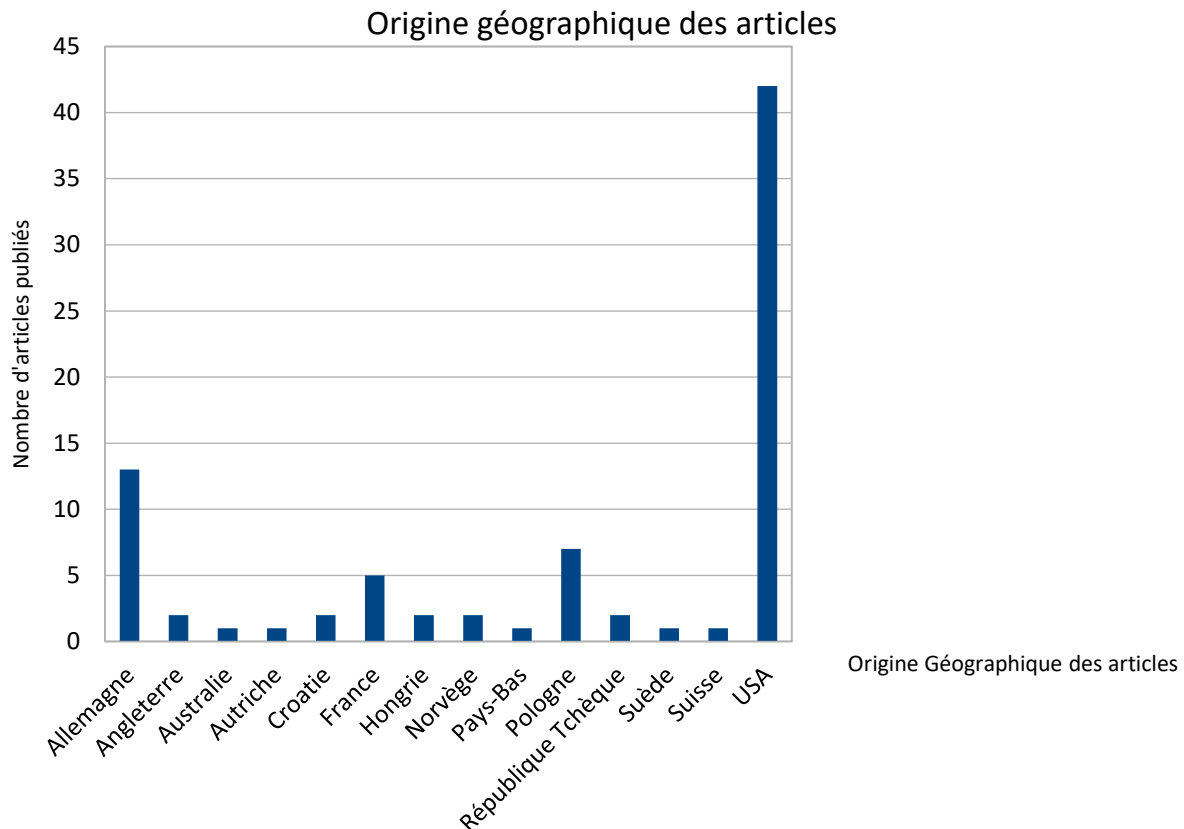


Figure 9 : Diagramme représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique

### III - 1 - 3 Principaux résultats

Plusieurs articles traitent à la fois différents thèmes ou pathologies en lien avec la maladie de Lyme.

Ainsi, sur les 87 articles retenus, 36 (41,4%) traitent la question de l'anxio-dépression dans la maladie de Lyme, 36 (41,4%) des troubles cognitifs, 17 (19,5%) de la fatigue, 6 (6,9%) des troubles du sommeil, 13 (15%) des troubles somatoformes, 23 (26,4%) des troubles psychotiques, 7 (8%) des troubles du spectre de l'autisme, 3 (3,4%) du THADA, 4 des troubles des conduites alimentaires et 3 du risque de suicide. Par ailleurs, 13 (15%) articles étudient le rôle de la comorbidité psychiatrique chez les patients atteints de la maladie de Lyme, et 8 (9,2%) articles se penchent plus spécifiquement sur la qualité de vie des patients souffrant de troubles psychiques et atteints de la forme chronique de la maladie de Lyme.

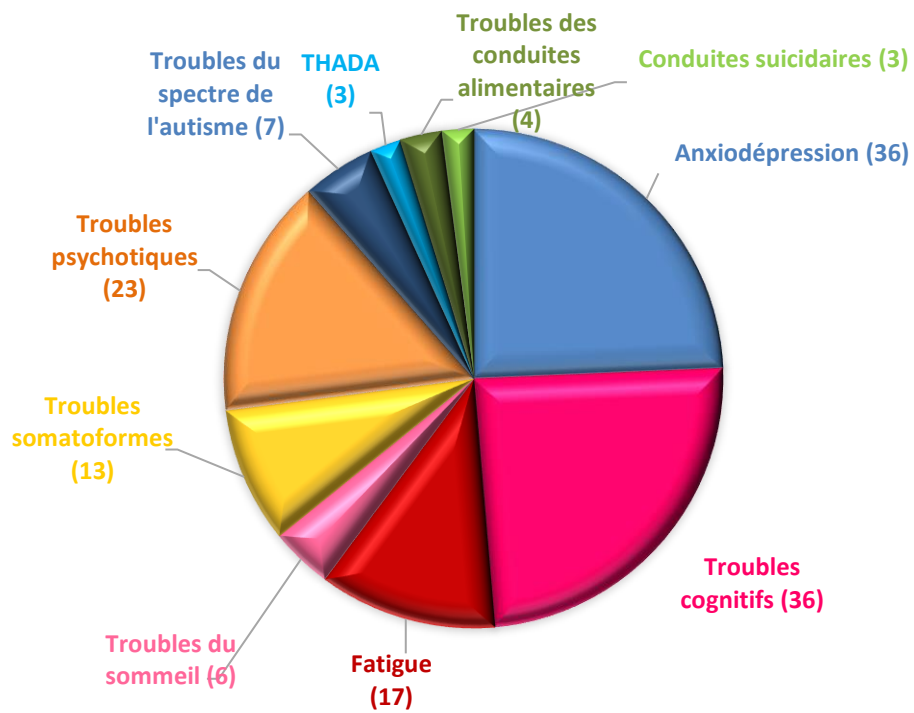


Figure 10 : Répartition des types de troubles psychiatriques étudiés dans les 87 articles sélectionnés

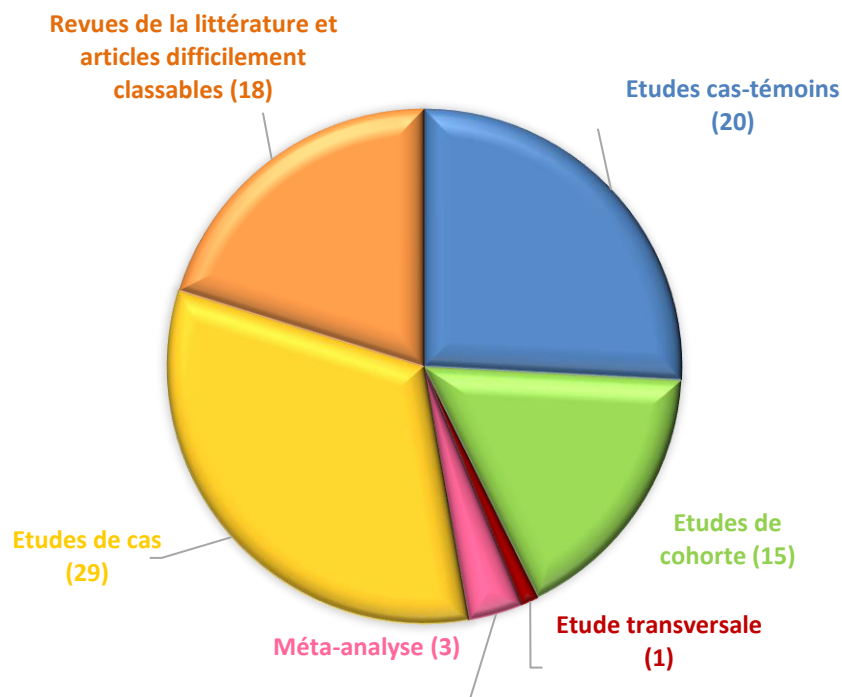


Figure 11 : Répartition des différents types d'articles étudiés parmi les 87 sélectionnés

### III - 1 - 3 - 1 Tableau récapitulatif des principaux résultats

<b>Troubles psychiatriques</b>	<p>87 articles répertoriés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 méta-analyses (3,5%)</li> <li>• 15 études de cohorte (17,2%)</li> <li>• 20 études cas témoin (23%)</li> <li>• 1 étude transversale (1,2%)</li> <li>• 29 études de cas (33,3%)</li> <li>• 19 études de cohorte et articles difficilement classables (21,8%)</li> </ul>
<b>Anxiété-Dépression</b> 36 articles (21,3%)	Les troubles anxiodépressifs sont considérés comme fréquents dans la maladie de Lyme dans 80,6% des articles sur le sujet (N = 29, soit 5 études de cohorte, 5 études cas-témoins, 13 revues de la littérature, 6 études de cas).
<b>Troubles cognitifs</b> 36 articles (21,3%)	Les troubles cognitifs sont fréquents dans la maladie de Lyme dans 86,1% des articles sur le sujet (N = 31, soit 1 méta-analyse (3,2%), 7 études de cohorte (22,6%), 7 études cas-témoins (22,7%), 6 études de cas (19,3%) et 10 revues de la littérature (32,3%)).
<b>Fatigue</b> 17 articles (10,1%)	La fatigue est particulièrement fréquente dans la maladie de Lyme, et est notée dans 88,2% des articles (N= 15, dont 1 méta-analyse (6,7%), 4 études cas-témoins (26,7%), 3 études de cohorte (20%), 2 études de cas (13,3%) et 6 revues de la littérature (40%)).
<b>Troubles du sommeil</b> 6 articles (3,5%)	6 articles allant tous dans le sens de la possibilité d'une association entre infection à <i>Borrelia</i> et sommeil.
<b>Troubles somatoformes (douleurs)</b> 13 articles (7,7%)	Les troubles à expression somatiques sont quasi constants dans les formes persistantes de maladie de Lyme, notés dans 92% des études (N = 12, dont 1 méta-analyse (8,3%), 3 études de cohorte (25%), 2 études cas-témoins (16,7%), 2 études de cas (16,7%) et 4 revues de la littérature ou articles difficilement classable (33,3%)).
<b>Troubles Psychotiques</b> N = 23 (13,6%)	Tous ces articles (dont 17 sont des études de cas) relatent la possibilité de survenue de symptômes psychotiques dans le cours évolutif de la maladie de Lyme.
<b>Troubles Spectre de l'Autisme</b> N = 7 (4,1%)	1 étude de cohorte, 2 études de cas et 2 revues de la littérature évoquent un lien entre infection à <i>Borrelia</i> et spectre de l'autisme, cette association n'étant pas retrouvée dans les 2 études cas-témoins réalisées.
<b>THADA</b> N = 3 (1,8%)	3 revues de la littérature et articles difficilement classables évoquent la possibilité d'une association entre infection à <i>Borrelia</i> et THADA
<b>TCA</b> N = 4 (2,4%)	2 études de cas et 2 revues de la littérature et articles difficilement classables évoquent la possibilité d'une association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du comportement alimentaire.
<b>Conduites suicidaires</b> N = 3 (1,8%)	2 études de cas et 1 article difficilement classable évoquent la possibilité d'une association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du comportement de type auto ou hétéro-agressif Aucune étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre infection à <i>Borrelia</i> et troubles du comportement du type auto ou hétéro-agressif.
<b>Qualité de vie</b> N = 8 (4,7%)	L'altération de la qualité de vie est quasi constante dans les formes persistantes de la maladie de Lyme, retrouvée dans 87,5% des articles (soit 2 études cas-témoins, 4 études de cohorte et 1 revue de la littérature ou article difficilement classable).

Tableau 4 : Synthèse des principaux résultats de la revue de littérature

### III - 1 - 3 - 2 Résultats selon les troubles psychiques

#### III - 1 - 3 - 2 - 1 Anxio-dépression et maladie de Lyme

Parmi les 36 articles qui traitent de l'anxio-dépression dans la maladie de Lyme, 30 articles (83,3%) comportant 5 études de cohorte, 5 études cas-témoins, 13 revues de la littérature, 7 études de cas évoquent la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et troubles anxiodépressifs, tandis que 6 articles (16,7%) comprenant 1 méta-analyse, 2 études de cohorte, 2 études cas-témoins, et 1 étude transversale n'ont pas retrouvé d'association entre infection à *Borrelia* et troubles anxiodépressifs.

Les études originales constituent 63,9% (N = 23) des articles sur le thème de l'anxio-dépression, avec 1 méta-analyse (4,35%), 7 études de cohorte (30,4%), 7 études cas-témoins (30,4%), 7 études de cas (30,4%), et 1 étude transversale (4,35%).

Lorsque ne sont considérées que ces études, 16 (69,6%) sont en faveur d'une association entre anxio-dépression et maladie de Lyme au sens large du terme, et 7 (30,4%) ne retrouvent aucun rapport entre maladie de Lyme et anxio-dépression.

Les troubles anxiodépressifs sont considérés comme fréquents dans la maladie de Lyme dans 80,6% des articles sur le sujet, avec une prévalence allant selon les études de 10 à 50%.

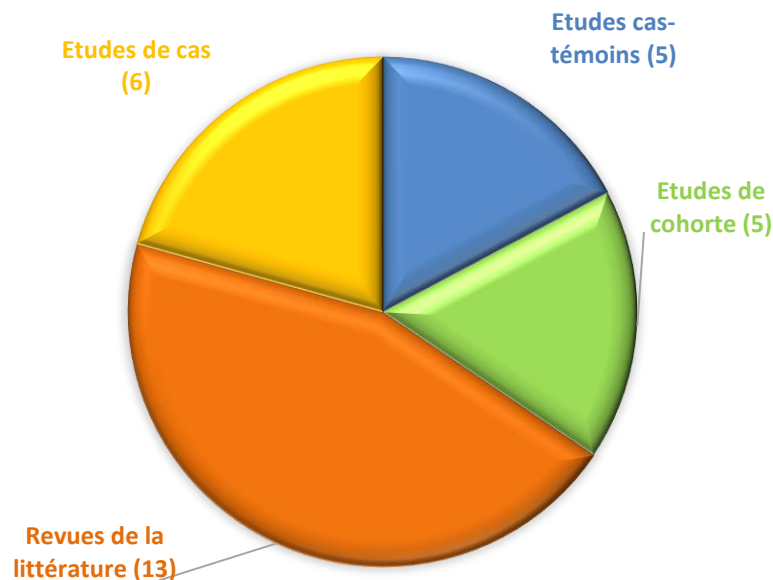


Figure 12 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles anxiodépressifs

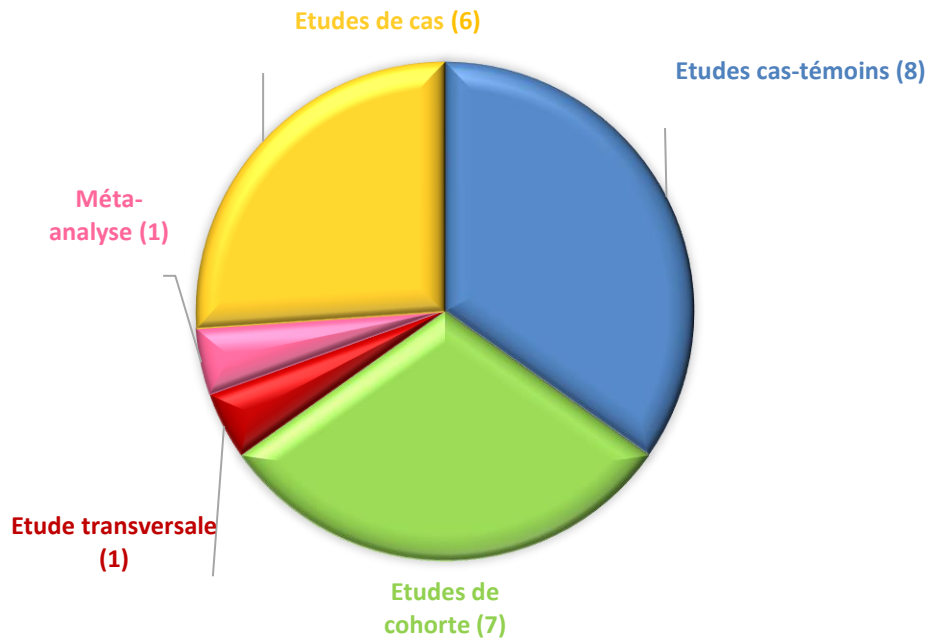


Figure 13 : Etudes sur le thème de l'anxio-dépression

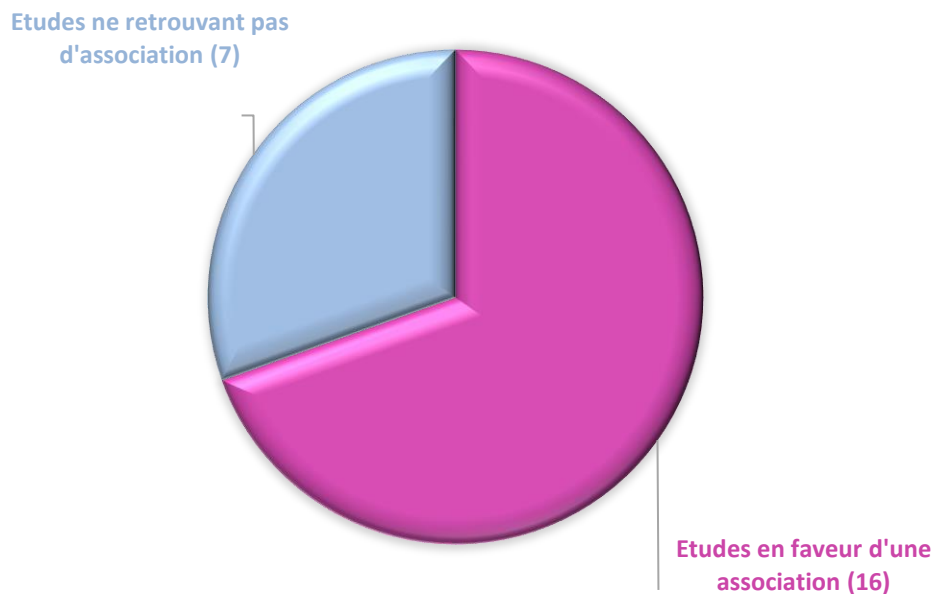


Figure 14 : Etudes recherchant une association entre infection à Borrelia et troubles anxiodépressifs

### III - 1 - 3 - 2 - 2 Troubles cognitifs et maladie de Lyme

Sur les 36 articles qui traitent des troubles cognitifs dans la maladie de Lyme, 31 articles (86,1%) soit 1 méta-analyse (3,2%), 6 études de cohorte (19,3%), 8 études cas-témoins (25,8%), 6 études de cas

(19,3%) et 10 revues de la littérature (32,3%) évoquent la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et troubles cognitifs, tandis que 5 articles (13,9%), soit 4 études cas-témoins (80%) et 1 étude transversale (20%) n'ont pas retrouvé d'association entre infection à *Borrelia* et troubles cognitifs.

Les études originales constituent 72,2% (N = 26) des articles sur le thème des troubles cognitifs, avec 1 méta-analyse (3,85%), 6 études de cohorte (23,1%), 12 études cas-témoins (46,1%), 1 étude transversale (3,85%) et 6 études de cas (23,1%).

Lorsque ne sont considérées que ces études, 21 (81%) sont en faveur d'une association entre troubles cognitifs et maladie de Lyme au sens large du terme, et 5 (19%) ne retrouvent aucun rapport entre maladie de Lyme et troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs sont fréquents dans la maladie de Lyme et retrouvés dans 86,1% des articles sur le sujet.

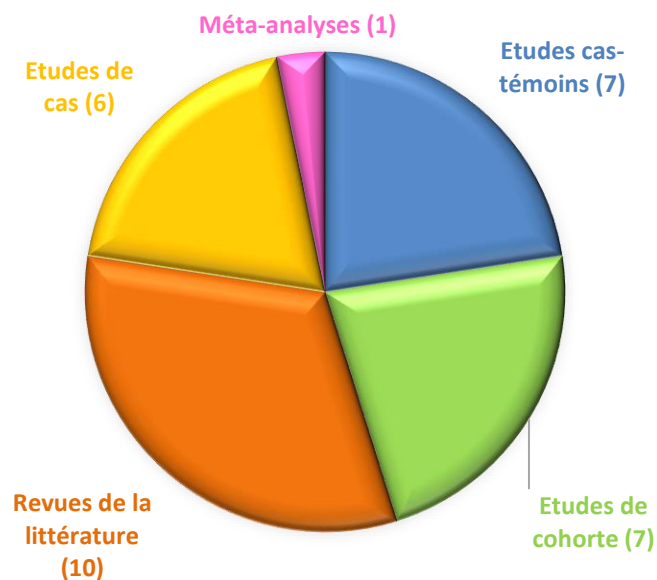


Figure 15 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles cognitifs

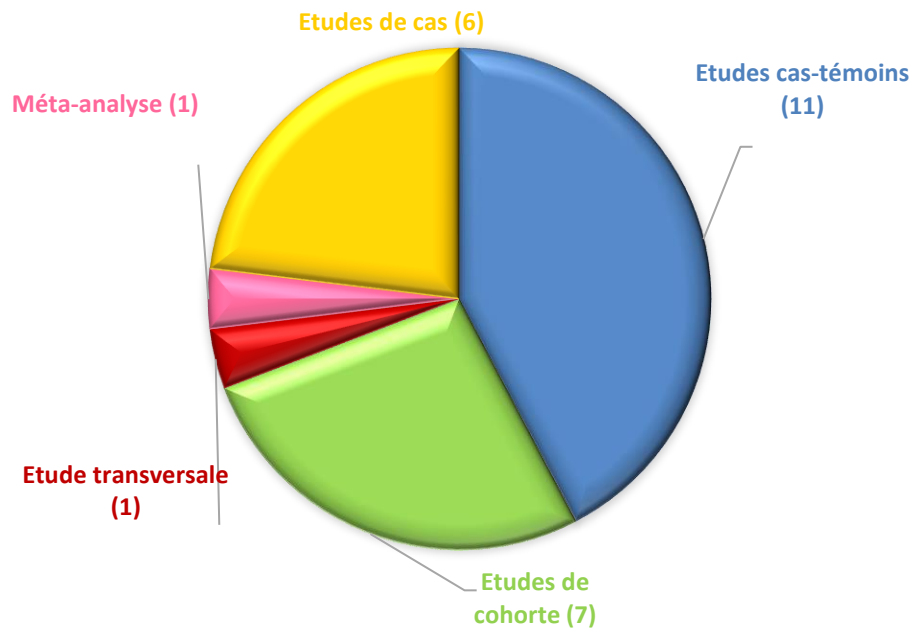


Figure 16 : Etudes sur le thème des troubles cognitifs

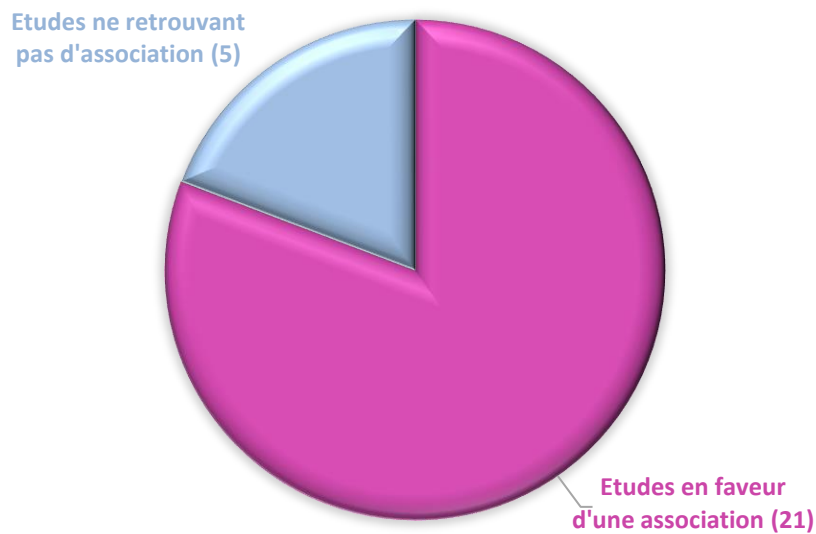


Figure 17 : Etudes recherchant une association entre infection à Borrelia et troubles cognitifs

### III - 1 - 3 - 2 - 3 Fatigue et maladie de Lyme

Sur les 17 articles traitant de la fatigue dans la maladie de Lyme, ont été retrouvés 15 articles dont 1 méta-analyse (6,7%), 3 études cas-témoins (20%), 3 études de cohorte (20%), 2 études de cas (13,3%) et 6 revues de la littérature (40%) évoquant la possibilité d'une association entre infection à



*Borrelia* et fatigue, tandis que 2 articles avec 1 étude cas-témoins (50%) et 1 étude transversale (50%) n'ont pas retrouvé d'association entre infection à *Borrelia* et fatigue.

Les études originales constituent 64,7% (N = 11) des articles sur le thème de la fatigue, avec 1 méta-analyse (9,1%), 3 études de cohorte (27,3%), 4 études cas-témoins (36,4%), 1 étude transversale (9,1%) et 2 études de cas (18,2%).

Lorsque ne sont considérées que ces études, 82% (N=9) sont en faveur d'une association entre fatigue et maladie de Lyme au sens large du terme, tandis que 8% (N=2) ne retrouvent aucun rapport entre maladie de Lyme et fatigue.

La fatigue est particulièrement fréquente dans la maladie de Lyme, et est évoquée dans 88,2% des articles.

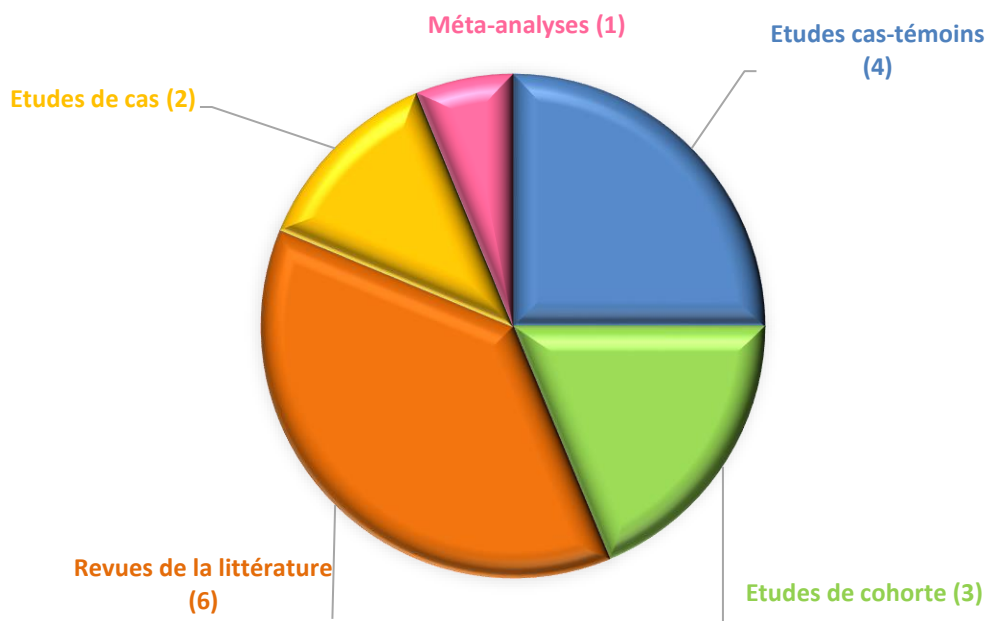


Figure 18 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et fatigue

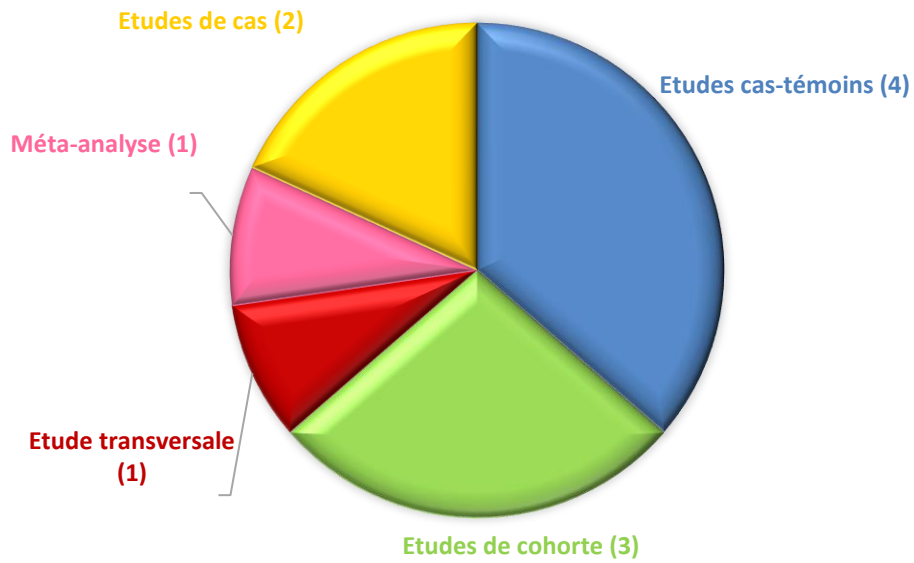


Figure 19 : Etudes sur le thème de la fatigue

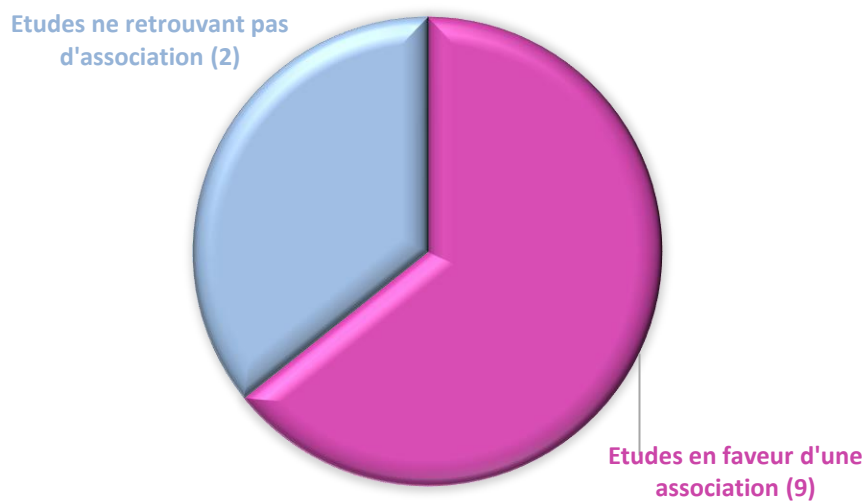


Figure 20 : Etudes recherchant une association entre infection à *Borrelia* et fatigue

### III - 1 - 3 - 2 - 4 Troubles du sommeil et maladie de Lyme

Sur les 6 articles évoquant plus spécifiquement des troubles du sommeil dans la maladie de Lyme, sont répertoriées 1 étude de cas, 1 revue de la littérature ou article difficilement classable, 1 étude de cohorte et 3 études cas-témoins, allant toutes dans le sens de la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et troubles du sommeil.

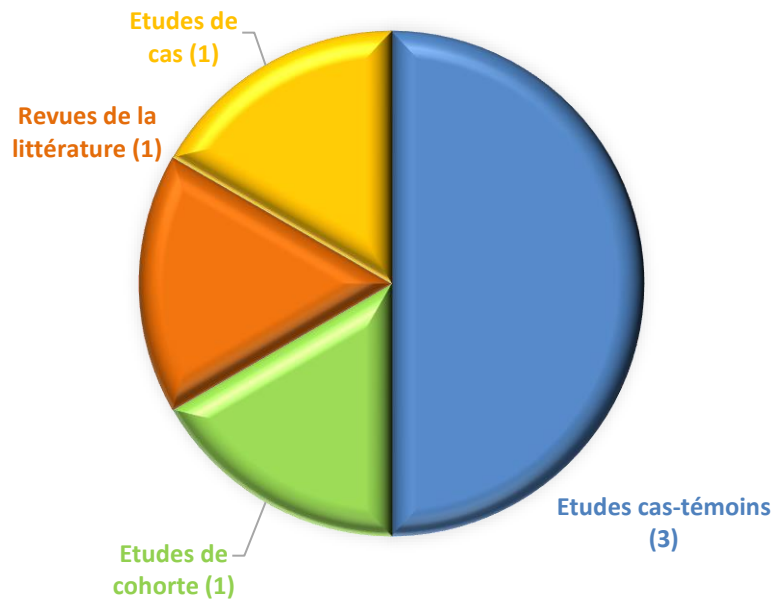


Figure 21 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles du sommeil

### III - 1 - 3 - 2 - 5 Troubles somatoformes et maladie de Lyme

Sur les 13 articles qui traitent des troubles somatoformes dans la maladie de Lyme, ont été retrouvés 12 articles (92%) dont 1 méta-analyse (8,3%), 3 études de cohorte (25%), 2 études cas-témoins (16,7%), 2 études de cas (16,7%) et 4 revues de la littérature ou article difficilement classable (33,3%) évoquant la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et troubles somatoformes, tandis que seule 1 étude transversale (8%) n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre infection à *Borrelia* et troubles somatoformes.

Les troubles à expression somatiques retrouvés dans 92% des études sur le sujet sont quasi constants dans les formes persistantes de maladie de Lyme.

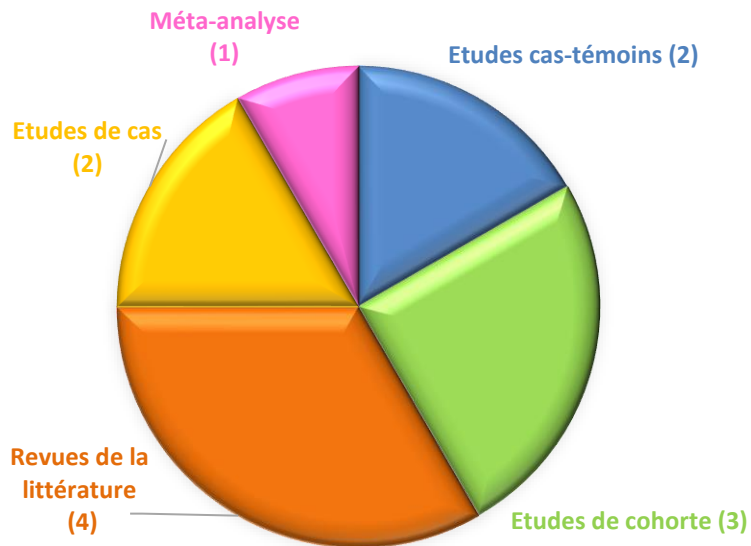


Figure 22 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles somatoformes

### III - 1 - 3 - 2 - 6 Troubles psychotiques et maladie de Lyme

Parmi les 23 articles portant sur l'existence de troubles psychotiques dans la maladie de Lyme, n'ont été retrouvés ni études de cohorte, ni études cas-témoins ou transversale, mais essentiellement des études de cas à la base de revues de littérature.

Tous ces articles (dont 17 sont des études de cas) relatent la possibilité de survenue de symptômes psychotiques dans le cours évolutif de la maladie de Lyme.

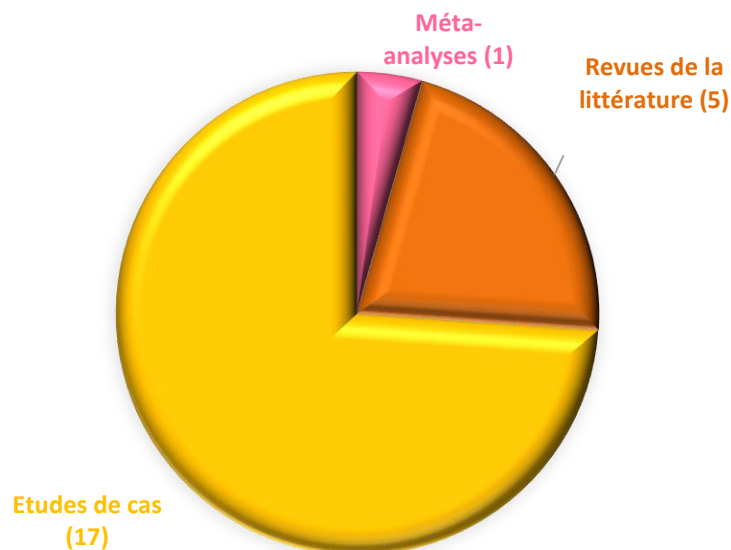


Figure 23 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles psychotiques

### III - 1 - 3 - 2 - 7 Spectre de l'autisme (TSA) et maladie de Lyme

Les 7 articles évoquant des troubles du spectre de l'autisme dans la maladie de Lyme sont uniquement des études de cas, à la base de revues de littérature, qui évoquent un lien entre infection à *Borrelia* et troubles du spectre de l'autisme.

Cette association n'a pas été retrouvée dans les 2 études cas-témoins réalisées.

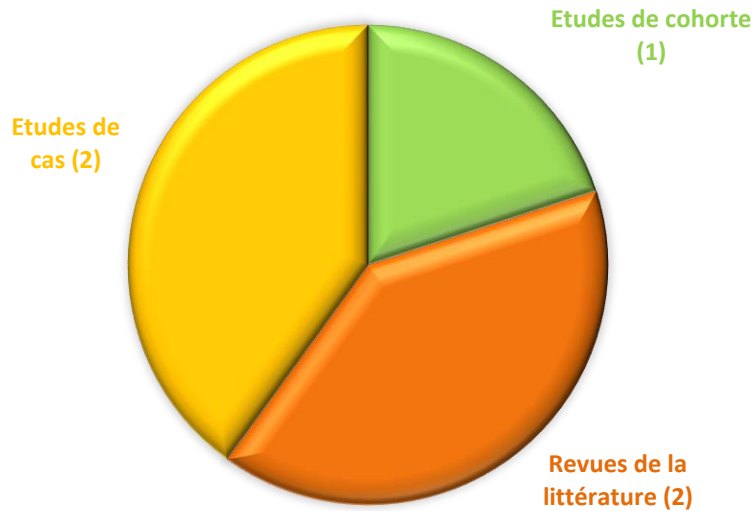


Figure 24 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et troubles du spectre de l'autisme

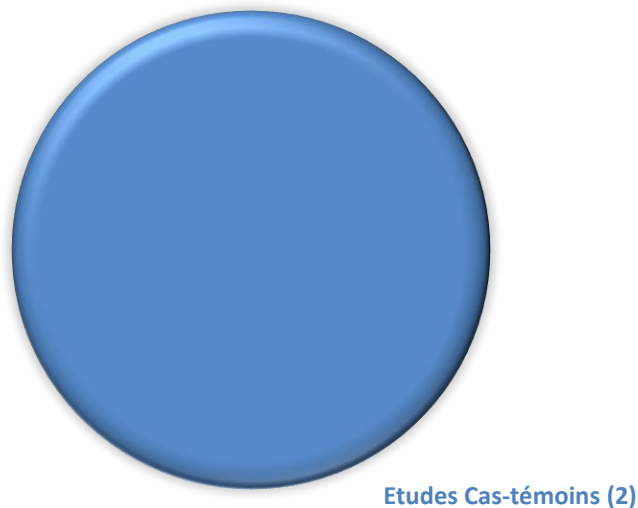


Figure 25 : Etudes ne retrouvant pas d'association entre infection à *Borrelia* et troubles du spectre de l'autisme

### III - 1 - 3 - 2 - 8 THADA et maladie de Lyme

Les 3 revues de la littérature traitant du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) dans la maladie de Lyme font état d'une possible association entre infection à *Borrelia* et THADA.

### III - 1 - 3 - 2 - 9 Troubles du comportement alimentaire et maladie de Lyme

Les 4 articles évoquant les troubles du comportement alimentaires dans la maladie de Lyme reposent sur 2 études de cas, et 2 revues de la littérature, évoquant la survenue de troubles du comportement alimentaire dans les infections à *Borrelia*.

### III - 1 - 3 - 2 - 10 Auto et hétéro-agressivité et maladie de Lyme

Seuls 3 articles évoquent des épisodes d'auto et d'hétéro-agressivité dans la maladie de Lyme. Ces articles reposent sur 2 cas rapportés, et un article difficilement classable faisant état d'hypothétiques projections de cas de décès par suicide.

Aucune étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre infection à *Borrelia* et troubles du comportement du type auto ou hétéro-agressif.

### III - 1 - 3 - 2 - 11 Morbidité psychiatrique et maladie de Lyme

Sur les 13 articles traitant de la morbidité psychiatrique d'une façon générale, 11 articles (84,6%) soit 4 études cas-témoins, 3 études de cohorte, 3 revues de la littérature, et 1 méta-analyse évoquent la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et morbidité psychiatrique, tandis que 1 étude de cohorte et 1 méta-analyse n'ont pas retrouvé cette association

L'altération de la qualité de vie est quasi constante dans les formes persistantes de la maladie de Lyme, et est retrouvée dans 87,5% des articles (soit 2 études cas-témoins, 4 études de cohorte et 1 revue de la littérature ou article difficilement classable).

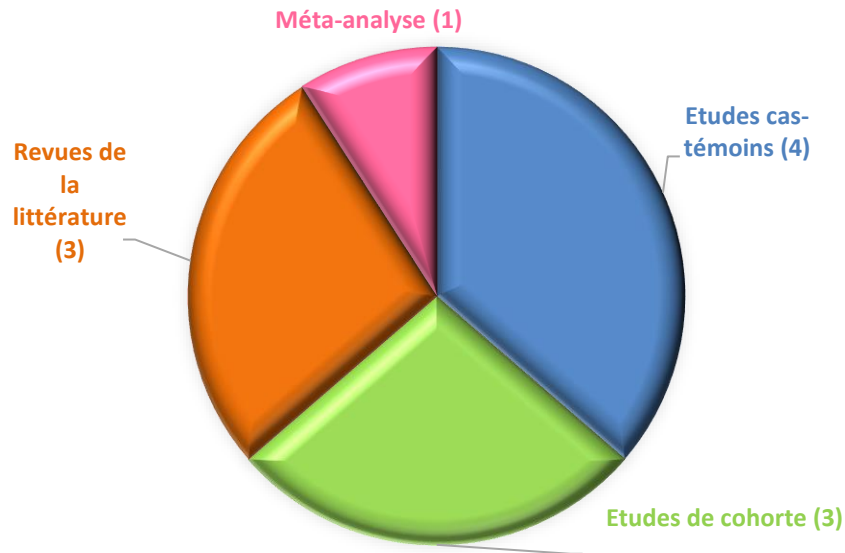


Figure 26 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et morbidité psychiatrique

### III - 1 - 3 - 2 - 12 Qualité de vie et maladie de Lyme

Sur les 8 articles qui traitaient des modifications de la qualité de vie dans la maladie de Lyme, la quasi-totalité (soit 87,5%) à savoir 2 études cas-témoins, 4 études de cohorte et 1 revue de la littérature ou article difficilement classable évoquent la possibilité d'une association entre infection à *Borrelia* et altérations de la qualité de vie, tandis que seule 1 étude cas-témoins n'a pas retrouvé d'association entre infection à *Borrelia* et altérations de la qualité de vie.

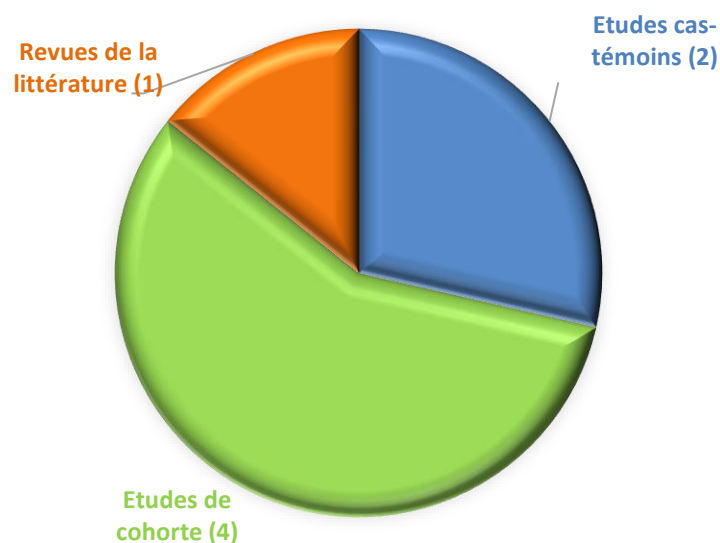


Figure 27 : Articles retrouvant une possible association entre infection à *Borrelia* et altérations de la qualité de vie

## IV Discussion

La littérature en lien avec la maladie de Lyme comporte peu d'études concernant ses éventuelles relations avec les troubles psychiatriques, ce qui contraste avec l'importance des souffrances exprimées par les patients. De plus, l'hétérogénéité de la qualité méthodologique des études avec une majorité de cas rapportés, rendent difficile la confrontation des résultats. Bien que peu d'études révèlent des résultats réellement probants, de nombreuses pistes intéressantes sont soulevées et mériteraient d'être approfondies.

### IV - 1 Analyse des résultats

#### IV - 1 - 1 Une méthodologie contrastée à l'origine de résultats hétérogènes

Le premier enseignement de ce travail est l'hétérogénéité des articles qui annoncent des résultats parfois contrastés. Lors de la réalisation de cette revue de la littérature, de nombreuses limites sont apparues du fait des importantes variabilités existant entre les articles, en particulier en ce qui concerne la qualité méthodologique avec des niveaux de preuve très variables, les critères d'inclusion (potentiel biais de sélection) et la prise en compte du terrain psychiatrique ou psychologique antérieur (potentiel facteur de confusion). Cette hétérogénéité rend difficile la confrontation des résultats.

Les articles retenus dans ce travail ont un faible niveau de preuve dans  $\frac{3}{4}$  des cas, et reposent en grande partie sur des études de cas repris dans les revues de littérature. Ce phénomène reflète la part importante attribuée aux cas singuliers et à la subjectivité, qui caractérise la maladie de Lyme.

Les définitions des cas sont elles-mêmes hétérogènes. Alors que quatre critères d'inclusion principaux semblent se dégager, à savoir la notion d'un antécédent de piqûre de tique associée à un tableau clinique compatible, une sérologie positive, et une réponse au traitement antibiotique, les patients inclus peuvent présenter un ou plusieurs des critères selon les études. Ainsi, certaines études incluent des patients sur simple suspicion d'atteinte de la maladie suite à une piqûre de tique, tandis que d'autres n'incluent que les patients présentant des sérologies positives.

Par ailleurs, la notion d'un antécédent de piqûre de tique à l'anamnèse est un critère qui peut facilement être à l'origine d'un biais d'information, les patients ne se souvenant parfois plus avoir été piqué par une tique ou, inversement, attribuant leurs symptômes à une hypothétique piqûre.



De plus, les patients inclus dans les études ne sont pas toujours au même stade de la maladie. Deux études ont évalué les troubles psychiques à un stade précoce de la maladie (Juchnowicz et al, 2001 ; Bechtold et al, 2017) tandis que certaines s'intéressent à la survenue de troubles psychiatriques au stade de neuroborréliose (Juchnowicz et al, 2001 ; Vrethern et al, 2002 ; Dersch et al, 2015 ; Oczko-Grzeik et al, 2017), et d'autres explorent la survenue de ces troubles au stade de forme persistante de la maladie (syndrome post-Lyme ou syndrome post-traitement) (Elkins et al, 1999 ; Aucort et al, 2013 ; Dersch et al, 2015 ; Rebman, 2017). Par ailleurs, le statut sérologique n'est pas toujours indiqué.

En outre, les symptômes psychiques évoqués chez les patients supposés atteints de la maladie de Lyme ne sont pas évalués de façon homogène selon les études. Certaines études utilisent des échelles standardisées d'anxiété et de dépression pour évaluer les symptômes rapportés par les patients (Juchnowicz et al, 2001 ; Aucort et al, 2013 ; Dersch et al, 2015 ; Oczko-Grzeik et al, 2017 ; Rebman, 2017), alors que d'autres se basent sur des évaluations subjectives des plaintes des patients, à travers des auto-questionnaires ou des symptômes auto rapportés (Elkins et al, 1999 ; Vrethern et al, 2001 ; Ljostad et al, 2012). Il est par ailleurs difficile de différencier nettement dans les études le syndrome post-traitement du syndrome persistant post pique de tique.

Enfin, la place des troubles psychiatriques dans les hypothèses initiales des études est variable ; ils peuvent être identifiés soit comme facteur de risque de développer ultérieurement d'autres troubles psychiatriques chez un patient atteint de la maladie de Lyme, soit comme conséquence d'une infection à *Borrelia*. Ainsi, plusieurs études explorent le rôle du terrain psychiatrique du patient sur le développement ou l'aggravation des troubles psychologiques ou psychiatriques après une infection à *Borrelia*, tandis que certaines étudient le rôle de l'infection à *Borrelia* sur la survenue de troubles psychologiques ou psychiatriques sans prendre en compte le terrain antérieur des patients, et enfin d'autres ne déterminent pas le sens de l'association.

## IV - 1 - 2 Des résultats hétérogènes contrastés en fonction des troubles psychiques étudiés

### IV - 1 - 2 - 1 Anxio-dépression, fatigue, troubles du sommeil, troubles cognitifs et borréliose de Lyme

En dépit de l'hétérogénéité des résultats des articles concernant l'existence de liens entre borréliose de Lyme et manifestations psychiatriques, la plupart des articles reconnaissent une plus grande fréquence de symptômes anxiodépressifs, de douleurs, de troubles du sommeil et de fatigue, ainsi que de troubles cognitifs dans la Borréliose de Lyme.

Dans ce travail, plus de 40% des articles explorant le lien entre les troubles psychique et maladie de Lyme concernent la dépression, et 40% des études sur ce sujet sont des études de cohorte ou cas témoin.

Les troubles anxiodépressifs dans la Borréliose de Lyme ont une fréquence qui varie de moins de 10% (Aucort et al, 2013) à 50% (Gustaw et al, 2001 ; Oczko-Grzesik et al, 2017 ; Vrethern et al, 2002). Ils peuvent se manifester dès les stades précoces de la maladie (Bechtold et al, 2017 ; Juchnowicz et al, 2001), mais sont le plus souvent retrouvés dans les stades plus tardifs comme la neuroborréliose ou les syndromes persistants post Lyme (Oczko-Grzesik et al., 2017). Ainsi, parmi les 121 patients atteints de neuroborréliose de Lyme de l'étude de Oczko-Grzesik et al, 50,7% ont développé de la dépression et 44% des troubles anxieux (Oczko-Grzesik et al., 2017), ce qui va dans le sens de l'étude de cohorte de Gustaw et al portant sur 33 patients atteints de neuroborréliose de Lyme qui met en évidence la survenue de dépression dans 50% des cas (Gustaw et al., 2001).

Cependant, pour d'autres auteurs il n'y aurait pas plus de troubles psychiques chez les patients souffrant de syndromes persistants post-Lyme que chez les témoins, mais d'avantage d'affects négatifs (Elkins et al, 1999). C'est ce qu'a révélé une étude norvégienne montrant que les sujets attribuant leurs troubles à la maladie de Lyme ne sont pas plus déprimés ni anxieux que la population générale mais manifestent plus d'attentes négatives par rapport à leur maladie (Ljøstad et al, 2012). Enfin, dans une étude cas témoin récente, Berchtold et al montrent que la symptomatologie anxiodépressive précoce, plus marquée chez les patients que chez les témoins, disparaissait dans la grande majorité des cas avec un traitement antibiotique adapté (Bechtold et al, 2017).

Les résultats des études sur l'anxio-dépression doivent être croisés avec ceux des études sur les troubles du sommeil et la fatigue, car ils sont eux-mêmes des symptômes de l'anxio-dépression. Ainsi, l'étude de cohorte de Gustaw retrouve des troubles du sommeil chez 33,3% des patients ayant souffert de neuroborréliose de Lyme (Gustaw et al., 2001), tandis que celle d'Aucort identifie une fatigue marquée chez plus d'un tiers des patients ayant développé un syndrome post-traitement (Aucort et al, 2013). En ce qui concerne la fatigue, ses critères diagnostiques ne sont pas toujours clairement définis dans les études. En effet, certaines l'évaluent à l'aide de l'Échelle de gravité de la fatigue, tandis que d'autres se contentent des évaluations subjectives des patients. Par ailleurs, la fatigue est souvent étudiée dans le cadre des formes persistantes de la maladie de Lyme et ne peut donc pas être considérée comme une entité distincte, étant donné qu'elle peut également être un symptôme de la dépression. Néanmoins, la grande majorité des études sur le sujet sont de niveau de preuve acceptable, et retrouvent davantage de fatigue chez les patients atteints de formes persistantes de la maladie de Lyme ou qui y attribuent leurs troubles.

Les troubles cognitifs correspondent à une altération d'une ou de plusieurs fonctions cognitives comme la mémoire, le langage, les fonctions exécutives, les cognitions sociales, les praxies et lesgnosies (HAS, 2018). Ils peuvent notamment avoir une origine neurologique, psychiatrique ou médicamenteuse et constituent une plainte fréquente et très souvent individualisée dans la maladie de Lyme.

Ces troubles peuvent être présents dès le stade précoce de la maladie (Juchnowicz et al, 2001), mais sont retrouvés à une fréquence variable dans les stades chroniques, touchant de 14% à 45% des patients selon les études (Gustaw et al, 2001 ; Oczko-Grzesik et al., 2017 ; Aucort et al, 2013), et plus volontiers les femmes. La symptomatologie est plus accentuée dans les formes de neuroborréliose que dans les cas d'arthrite de Lyme (Oczko-Grzesik et al., 2017), et les troubles cognitifs même marqués et d'allure démentielle régresseraient sous traitement adapté (Blanc et al, 2014).

Par ailleurs, l'étude de Gustaw et al permet de mettre en évidence l'écart existant entre les symptômes subjectifs ressentis par les patients, et les symptômes objectivés par des échelles standardisées. Ainsi dans cette étude, les auteurs retrouvent 27,3% de troubles de mémoire subjectifs contre 21,2% de troubles du cours de la pensée ou de la mémoire objectifs chez les patients ayant présenté une neuroborréliose de Lyme (Gustaw et al., 2001).

Plusieurs études ont tenté d'explorer la nature du lien pouvant exister entre l'infection à *Borrelia* et la survenue de troubles cognitifs. Pour Barr et Westervelt, les troubles cognitifs observés dans la maladie de Lyme seraient simplement des troubles subjectifs ressentis par certains patients (Barr et al., 1999 ; Westervelt et McCaffrey, 2002a), tandis que pour Bransfield et Moniuszko, ces troubles pourraient s'expliquer par des destructions tissulaires cérébrales en lien avec l'infection chronique ou les mécanismes inflammatoires et immunologiques (Bransfield, 2012b ; Moniuszko et al., 2009). Enfin, il est possible que les troubles subjectifs retrouvés dans les études puissent être également des symptômes de dépression.

La quasi-totalité des études s'accordent sur le rôle majeur des symptômes ressentis par les patients qui pensent en être atteints dans l'altération de leur qualité de vie.

Ainsi, l'étude de cohorte prospective de Aucott et al portant sur 63 sujets a mis en évidence des différences statistiquement significatives à 6 mois concernant l'état physique, la vitalité, le fonctionnement social, l'état émotionnel et les scores de l'échelle de qualité de vie Short Form Health Survey (SF36) entre les patients atteints de formes persistantes de la maladie de Lyme et les sujets sains (Aucott et al., 2013b). Ces résultats sont corroborés par une étude cas-témoins de 2017 qui retrouve une qualité de vie significativement moins bonne chez les patients souffrant de formes persistantes de la maladie de Lyme (Rebman et al., 2017). La diminution de la qualité de vie chez les patients souffrant de maladie de Lyme serait due à la sensation de diminution de leurs capacités intellectuelles et physiques

(Chandra et al., 2013) et serait variable selon l'ancienneté de l'infection. Ainsi, à court terme la qualité de vie semble moins bonne que dans la population générale (Aucott et al., 2013b ; Cameron, 2009b ; Brian A. Fallon et al., 2009; Klempner et al., 2001; Wormser et al., 2015b), tandis qu'à long terme (10-20 ans) elle resterait sensiblement identique à celle la population générale (Kalish et al., 2001).

#### IV - 1 - 2 - 2 Des résultats peu probants concernant l'association entre borréliose de Lyme et troubles psychotiques, et Lyme et troubles du spectre autistique

La grande majorité des articles étudiant les relations entre maladie de Lyme et troubles psychotiques sont des études de cas isolés donnant lieu à des revues de littérature. Sont ainsi décrits plusieurs cas de patients présentant des symptômes psychotiques variés et hétérogènes, non spécifiques, comme des hallucinations ou un délire paranoïaque chez des patients sans antécédents psychiatriques notables, mais considérés comme atteints de neuroborréliose ou d'une forme persistante de la maladie de Lyme (Barnett et al., 1991; Barr et al., 1999; Császár et Patakfalvi, 1994b; Fallon et al., 1995; Grzywa et al, 2004b ; Helon et al., 2009 ; Hess et al., 1999 ; Koola et al., 2015; Markeljević et al, 2011b ; Mattingley et Koola, 2015b ; Maud et Berk, 2013b ; Neumärker et al., 1989; Pasareanu et al., 2012; Pfister et Rupprecht, 2006 ; Roelcke et al., 1992 ; Stein et al., 1996 ; van den Bergen et al., 1993). Est posée l'hypothèse d'une possible relation causale entre la survenue de symptômes psychotiques chez des patients sans antécédents particuliers mais infectés par la maladie de Lyme (Blanc, 2007 ; Bransfield, 2012b ; Fallon et Nields, 1994 ; Fritzsche, 2002 ; Rudnik-Szałaj et al., 2001 ; Sno, 2012), sans que ces symptômes aient une prévalence supérieure dans la neuroborréliose que dans d'autres maladies infectieuses chroniques. Ces cas sont à mettre en parallèle avec d'autres situations cliniques rapportées en lien avec d'autres agents infectieux comme le virus de l'Herpès ou *Toxoplasma Gondii*, excluant par ailleurs le diagnostic de schizophrénie comme le préconise le DSMV devant une étiologie organique (Yolken et al, 2017 ; Lindgren et al, 2018).

En ce qui concerne les troubles du spectre de l'autisme (TSA), Kuhn et al évoquent plusieurs similitudes avec la maladie de Lyme, comme par exemple l'existence de symptômes cliniques communs et de lésions d'imagerie similaires (zones d'hypoperfusion temporale au PET scan), ainsi que l'amélioration des symptômes sous antibiothérapie efficace dans certains cas (Kuhn et al., 2012b). Cependant, les études cas-témoins n'ont pas confirmé les hypothèses portées autour des cas isolés décrits dans la littérature (Ajamian et al., 2013 ; Burbelo et al., 2013b). A ce jour, l'idée d'un lien entre maladie de Lyme et TSA ne semble pas suffisamment étayée, et cette hypothèse infectieuse n'est donc pas prise en compte dans le plan autisme.

#### IV - 1 - 2 - 3      Peu de résultats concernant les conduites suicidaires dans le cadre de la maladie de Lyme

Malgré des annonces médiatiques autour de la mise en cause de la maladie de Lyme dans des passages à l'acte suicidaires, seuls 3 articles de faible niveau de preuve ont été retrouvés dans la littérature.

Dans un article difficilement classable, Bransfield estime par des calculs indirects et des projections hypothétiques qu'il y aurait probablement plus de 1 200 suicides imputables aux maladies associées à la maladie de Lyme aux États-Unis chaque année (Bransfield, 2017).

Par ailleurs, un cas rapporté de 2013 décrit la survenue de tentatives de suicide à répétition chez un homme de 44 ans apparemment sans antécédents psychiatriques particuliers, après qu'il ait été atteint de la maladie de Lyme (Banerjee, Liu et Minas, 2013). De même, un autre cas décrit en 2015 fait état de la survenue d'idées suicidaires associées à un syndrome dépressif majeur chez un patient de 37 ans sans antécédents psychiatriques particuliers chez qui était suspecté un syndrome persistant de la maladie de Lyme (Garakani et Mitton, 2015). Toutefois, les idées suicidaires du second cas rapporté sont probablement en lien avec la dépression, qui agirait alors comme principal facteur de confusion. En effet, les études d'autopsie psychologique démontrent que les troubles psychiques pourraient expliquer 90% des cas de décès par suicide, et que les troubles dépressifs au sens large du terme représentent la moitié de ces troubles (INSERM, 2008).

La comparaison des taux d'incidence annuelle de la maladie de Lyme par région sur la période de 2012 à 2015 avec les taux d'hospitalisation pour tentative de suicide en 2013 et les taux de mortalité par suicide en 2012 ne permet pas de retrouver de corrélation entre eux, et semble au contraire révéler une tendance inverse (INVS, 2017). En effet, comme le montrent les trois cartes comparatives, les taux de décès par suicide et d'hospitalisation pour tentative de suicide sont supérieurs dans les Hauts de France, la Bretagne et la Normandie et moindres en région Parisienne, dans le Grand Est, l'Occitanie et les Pays de Loire (INVS, 2017), tandis que les taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme sont supérieurs dans le Grand Est, la région Auvergne Rhône Alpes, en Nouvelle Aquitaine et dans une partie de l'Occitanie, et moindres dans les Hauts de France, les Pays de la Loire et la région Provence Alpes Côte d'Azur (Santé Publique France, 2015).

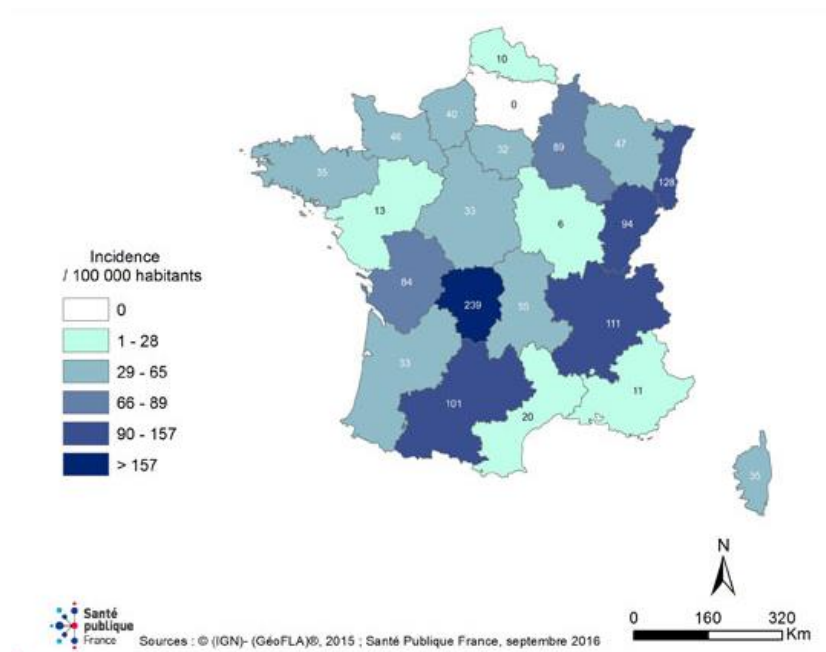


Figure 28 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France, 2012-2015 (Santé Publique France, 2015)

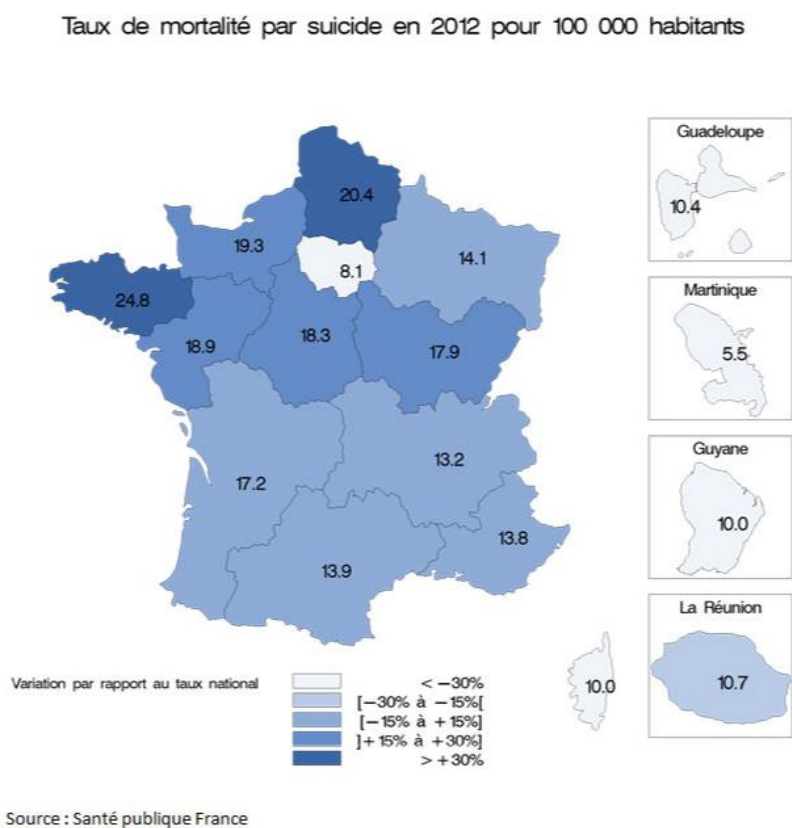
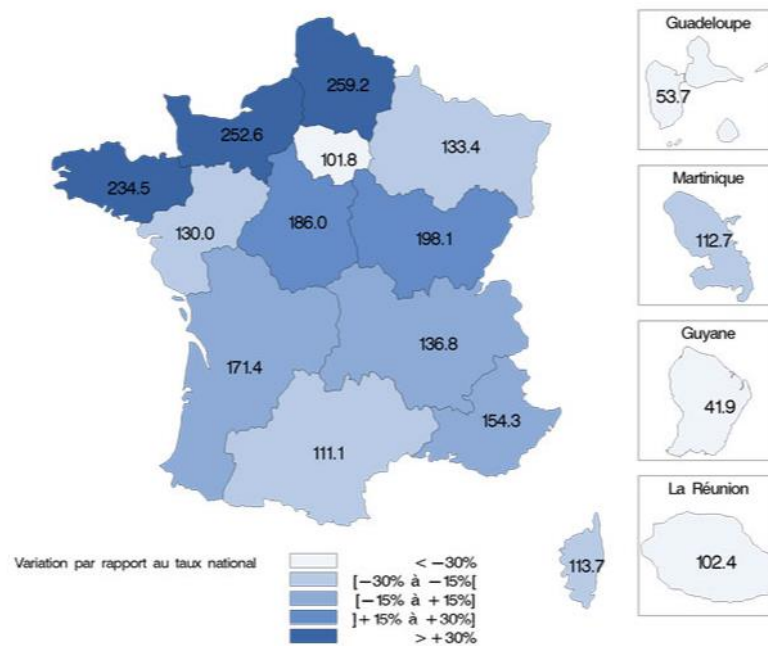


Figure 29 : Estimation du taux de mortalité par suicide annuel moyen par région pour 100 000 habitants en France en 2012 (INVS, 2017)



Source : Santé publique France

Figure 30 : Estimation du taux d'hospitalisation pour tentative de suicide annuel moyen pour 100 000 habitants par région en France en 2013 (INVS, 2017)

#### IV - 1 - 2 - 4 Ce qu'il faut retenir

Au total, il apparaît que les symptômes anxiodépressifs et cognitifs sont des plaintes relativement fréquentes dans la maladie de Lyme. Et lorsqu'ils sont associés aux douleurs et à l'asthénie, ces troubles constituent la marque clinique aspécifique d'une symptomatologie subjective persistante à l'origine d'une souffrance et d'une altération de la qualité de vie. La souffrance subjective transparait dans la grande majorité des études et semble altérer profondément la qualité de vie.

Les liens entre maladie de Lyme et troubles psychotiques paraissent relever à ce jour de conclusions hâtives, et peu d'études étayent le champ des troubles du spectre autistique.

Enfin, il n'y a pas de surmortalité par suicide prouvée en lien avec la maladie de Lyme. Cela ne sous-estime pas la souffrance réelle des patients et n'exclut aucunement la possible apparition d'idées suicidaires associées à une symptomatologie dépressive en lien avec cette souffrance chronique, mais aussi avec l'épuisement et le désespoir qu'elle peut engendrer.

Si la plupart des articles retrouvés dans la littérature ne permettent pas de conclure formellement à une éventuelle association entre infection à *Borrelia* et troubles psychiatriques, ils permettent néanmoins de dégager des pistes intéressantes concernant la théorie inflammatoire des troubles

psychiatriques. En effet, plusieurs études font l'hypothèse que l'inflammation chronique retrouvée dans les formes persistantes de la maladie de Lyme pourrait occasionner des remaniements cérébraux à l'origine de manifestations psychiatriques. S'y surajoute également l'abord clinique des « symptômes médicalement inexplicables » et le constat de frontières poreuses entre les concepts de maladie de Lyme chronique, de fibromyalgie, de fatigue chronique et d'anxio-dépression.

### IV - 1 - 3 Théorie inflammatoire des troubles psychiatriques

Après avoir observé de fréquentes comorbidités psychiatriques chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques, et inversement, Fond considère que plusieurs troubles psychiatriques comme la dépression, la schizophrénie ou le trouble bipolaire pourraient être associés à un dérèglement des réponses immunitaires (Fond, 2014).

S'inspirant des travaux de Pollmächer (2000) et Hannestad (2011) qui avaient mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires intrinsèques de plusieurs antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur (Hannestad et al, 2011; Pollmächer et al, 2000), il relève, à travers une revue systématique de la littérature, l'efficacité de certains médicaments anti-inflammatoires dans le traitement de la dépression, de la schizophrénie et des troubles bipolaires (Fond et al, 2014). De même, pour Mattingley et al (2015), l'utilisation de la thérapie anti-inflammatoire précoce chez les patients infectés par la maladie de Lyme pourrait prévenir les dommages neurodégénératifs à médiation inflammatoire.

Dans la maladie de Lyme, les glycolipides de surface de *Borrelia burgdorferi* et les anticorps de leurs flagelles pourraient induire la fabrication d'anticorps anti-neuronaux (Hong et al, 2016). La dissémination de ces anticorps anti-neuronaux et des lipoprotéines des *Borrelia* de la périphérie vers le système nerveux central (SNC) provoquerait une hyperactivation de la microglie à l'origine de la libération de cytokines pro-inflammatoires de type IL-1B, IL-6 et IL-8, ainsi que du TNF-a (Réus et al., 2015). Ces phénomènes occasionneraient alors des modifications cérébrales inflammatoires à l'origine de phénomènes neurodégénératifs (Oksi et al., 1996) pouvant donner lieu à plusieurs manifestations psychiatriques comme de l'anxiété, des troubles de l'humeur, des troubles du spectre de l'autisme, ou bien même certaines formes de schizophrénie.

#### IV - 1 - 3 - 1 Théorie inflammatoire dans la dépression

Ceretta et al ont remarqué que les patients présentant des troubles inflammatoires se plaignaient souvent de symptômes dépressifs associés (Ceretta et al., 2012).



En 2009, Howren et al ont mis en évidence une augmentation des taux sériques d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6, d'IL-8 et de TNF- $\alpha$  chez les patients souffrant de dépression (Howren et al, 2009). Dowlati et al ont également retrouvé une augmentation de l'expression de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$ , mais pas de l'IL-1 $\beta$  chez ces patients (Dowlati et al., 2010). Par ailleurs, Miller et al ont relevé une augmentation de l'expression de ces médiateurs pro-inflammatoires dans l'examen post-mortem des patients souffrant de dépression (Miller et al, 2009).

Selon Hong et al, l'activation du système immunitaire périphérique entraînerait une modification de la régulation immunitaire dans le système nerveux central en augmentant l'expression des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  (Hong et al, 2016 ; Frank et al, 2007). Une fois transportées dans le système nerveux central, ces cytokines stimuleraient la microglie et les astrocytes, qui à leur tour produiraient des cytokines grâce à un mécanisme de rétroaction. Les modifications cérébrales inflammatoires induites par ce phénomène donneraient ainsi lieu à des manifestations psychiatriques comme l'anxiété ou la dépression (Phillips et al, 2015).

Ohgi et al et Tynan et al, ont quant à eux mis en évidence une réduction de l'activation microgliale et l'inhibition des réponses inflammatoires chez les patients déprimés traités par des antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Ohgi et al, 2013 ; Tynan et al., 2012).

#### IV - 1 - 3 - 2 Théorie inflammatoire dans la schizophrénie

Parallèlement aux deux hypothèses biologiques majeures tentant d'expliquer l'étiologie de la schizophrénie, à savoir l'hypothèse de la dysfonction dopaminergique et l'hypothèse de l'hypofonction glutamatergique (Meyer, 2013), certains auteurs ont également tenté d'étudier le rôle de la neuroinflammation sur le développement de la schizophrénie (Monji Akira et al, 2009).

Dans une méta-analyse, Miller et al ont mis en évidence une augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6 lors du premier épisode psychotique ainsi que lors des rechutes aiguës avec normalisation des cytokines pro-inflammatoires sous traitement antipsychotique (Miller et al, 2011). Par ailleurs, Müller et al ont retrouvé des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de schizophrénie (Müller et al, 2015). Une augmentation des cellules microgliales a également été démontrée chez des patients schizophrènes qui s'étaient suicidés (Steiner et al., 2008), et une étude par tomographie par émission de positons (TEP) a retrouvé une activation de la microglie durant les 5 premières années de développement de la schizophrénie (van Berckel et al., 2008).

Il semble donc possible de poser l'hypothèse selon laquelle il existerait, comme dans les troubles de l'humeur, une interaction entre le système immunitaire et la microglie, une neuro-inflammation à l'origine de phénomènes neurodégénératifs ayant pour conséquence le développement de symptômes psychotiques (Erta et al, 2012).

Ces éléments peuvent ainsi soutenir l'hypothèse d'un rôle possible de l'inflammation induite par l'infection à *Borrelia* sur le développement de troubles neuro-dégénératifs, avec apparition de symptômes psychotiques, par l'intermédiaire d'une hyper-activation de la microglie.

Cependant, l'hypothèse concernant le rôle de l'inflammation dans les troubles psychotiques ne repose à priori que sur l'extrapolation de données de la littérature qui ne sont pas spécifiques de la maladie de Lyme. De plus, le diagnostic de schizophrénie excluant formellement toute étiologie organique d'après le DSM V (APA, 2013), il semble impossible d'établir un lien de cause à effet entre maladie de Lyme et schizophrénie.

#### IV - 1 - 3 - 3 Théorie inflammatoire dans l'autisme

La pathogénie des troubles du spectre de l'autisme (TSA) est encore mal comprise, mais des études récentes indiquent qu'ils pourraient être associés à un dysfonctionnement immunitaire et à une inflammation cérébrale (Onoreet al, 2012 ; Theoharides et al, 2011 ; Theoharides et al., 2012 ; Theoharides et al, 2013).

Des études post-mortem ont mis en évidence une augmentation du nombre de cellules microgliales chez les patients atteints de TSA par rapport aux individus en bonne santé, en particulier dans les zones corticales et le cortex visuel (Morgan et al., 2012 ; Tetreault et al., 2012).

De même, une étude par Tomographie par Emission de Photons (TEP) a retrouvé une augmentation des marqueurs d'activation microgliale dans une large gamme de zones cérébrales, y compris le cervelet, le tronc cérébral, le cortex frontal, le cortex cingulaire antérieur, le corps calleux, le cortex temporal et le cortex pariétal, chez les patients atteints de TSA (Suzuki et al., 2013 ; Tetreault et al., 2012). Ainsi, l'hyper-activation de la microglie en réponse à l'inflammation pourrait contribuer au développement des troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Par extrapolation de ces données, on pourrait supposer que l'inflammation induite par l'infection à *Borrelia* serait également à l'origine d'une hyper-activation de la microglie, et donc de modifications cérébrales inflammatoires entraînant des troubles du spectre de l'autisme. Mais là-encore, l'extrapolation de données qui ne concernent probablement pas une même entité nosologique (DSM V) ne permet pas de conclure formellement en faveur de cette hypothèse.

#### IV - 1 - 4 La forme chronique de la maladie de Lyme et les ‘symptômes médicalement inexplicables’ : des rapports étroits

La forme chronique de la maladie de Lyme correspondrait au maintien ou à l'aggravation des symptômes survenus lors des stades secondaire ou tertiaire de la maladie du fait de la persistance de la bactérie pathogène dans les tissus d'un sujet ayant été infecté plusieurs mois ou années auparavant, et ce malgré un traitement antibiotique bien conduit. L'existence de cette forme chronique de la maladie est souvent contestée, les études réalisées chez l'homme n'ayant pas permis de mettre en évidence la persistance de cette bactérie pathogène dans les tissus des patients (HAS, 2018). En effet, seules quelques études réalisées in vitro ou in vivo chez l'animal permettent d'envisager cette hypothèse.

Deux études réalisées in vitro ont révélé la capacité des *Borrelia* à s'adapter à leur environnement en adoptant des formes différentes comme « les corps ronds » ou les « colonies biofilm-like » (Meriläinen et al, 2016), dont les sensibilités aux antibiotiques semblent varier (Sapi et al., 2011), mais ces données n'ont pas été confirmées in vivo. Ainsi, l'existence de corps ronds n'a pas été retrouvée chez l'être humain ou l'animal dans des contextes de symptomatologie persistante post-traitement (SPPT), et aucune étude n'a recherché si la persistance des symptômes de la maladie malgré un traitement antibiotique adapté pouvait être en lien avec la présence de corps ronds (Lantos, Auwaerter, et Wormser, 2014).

De même, quelques études réalisées chez les macaques, les chiens et les souris décrivent la persistance de l'ADN de *Borrelia* dans les tissus à distance d'un traitement antibiotique bien conduit (Embers et al., 2017 ; 2012 ; Hodzic et al, 2008 ; Straubinger et al, 1997). Dans l'étude de Embers et al (2017), les chercheurs ont utilisé plusieurs techniques pour démontrer la persistance de la bactérie en post-mortem, comme la détection d'antigènes (Ag) par immuno-marquage et immuno-détection ou d'ADN et d'ADN par PCR, et la culture in vivo. Le xérodiagnostic a finalement permis de déceler des spirochètes intacts chez des signes traités par antibiotiques. Pour cela, les chercheurs ont utilisé une souche standardisée de tiques dénuée de *Borrelia*. Une majorité de singes qui avaient été inoculés par la bactérie étaient en capacité de transmettre une souche vivante de *Borrelia* à la tique de laboratoire (Embers et al., 2012).

L'idée d'une forme chronique de la maladie de Lyme repose donc à priori sur l'extrapolation des résultats de travaux réalisés in vitro et chez l'animal, mais qui n'ont pas pu être confirmés chez l'homme. C'est probablement une des principales raisons pour lesquelles son existence n'est pas reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique et fait toujours débat.

## IV - 1 - 5 Les formes persistantes de la maladie de Lyme

### IV - 1 - 5 - 1 Des symptômes cliniques subjectifs et aspécifiques aux frontières nosographiques floues, pouvant se confondre avec d'autres pathologies chroniques :

Comme défini précédemment, le syndrome post-Lyme ou maladie de Lyme post-traitement (Post treatment Lyme disease syndrome ou PTLDS) correspond à la survenue d'au moins un symptôme subjectif comme de la fatigue, des douleurs musculosquelettiques, des plaintes cognitives, ou des troubles du sommeil dans les 6 mois suivant le diagnostic d'une maladie de Lyme, et à la persistance de ce(s) symptôme(s) de façon continue ou récurrente pendant au moins 6 mois après la fin de l'antibiothérapie (Wormser et al., 2006). De même, la Haute Autorité de Santé (HAS) a introduit le terme de symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) qu'elle définit par la survenue d'une triade clinique après une possible piqûre de tique et avec ou sans survenue d'un érythème migrant, associant plusieurs fois par semaines depuis plus de 6 mois un syndrome polyalgique, une fatigue persistante et des plaintes cognitives (HAS, 2018).

Les formes persistantes de la maladie de Lyme comprennent donc de multiples symptômes cliniques non spécifiques, qui peuvent être similaires à ceux retrouvés dans d'autres maladies chroniques comme la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique (Donta et al., 2012 ; Gustaw et al., 2013 ; Treib et al., 2000), ou l'anxio-dépression. La fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique font partie des symptômes médicalement inexplicables (SMI) qui correspondent à des symptômes insuffisamment expliqués par une maladie organique et qui relèvent d'une interaction constante entre les versants somatiques et psychosociaux de l'individu. (Luthy, 2003). Ils peuvent parfois remplir les critères diagnostiques des "troubles symptomatiques somatiques" qui se définissent quant à eux par la présence d'un ou plusieurs symptômes somatiques pénibles ou perturbant considérablement la vie quotidienne associé(s) à des pensées, sentiments ou comportements excessifs depuis plus de 6 mois (APA, 2013).

A travers les études, la douleur est rarement évaluée par des échelles standardisées comme c'est le cas dans celle de Rebman qui utilise le questionnaire abrégé sur la douleur à McGill (SF-MPQ) (Melzack, 1983 ; Rebman et al, 2017). Le diagnostic semble reposer davantage sur les plaintes subjectives des patients pouvant remplir les critères diagnostiques des symptômes médicaux inexplicables (SMI) ou des troubles symptomatiques somatiques tel que définis dans le DSM- 5.

La quasi-totalité (12) des 13 articles concernant la symptomatologie douloureuse évoquent une possible association avec la maladie de Lyme. Cette association se retrouve tant dans la neuroborréliose (Vrethem et al. 2002) que dans les formes persistantes de la maladie (Cairns et Godwin, 2005a ; Djukic

et al., 2011 ; Rebman et al, 2017). Les douleurs concerneraient 20% des patients souffrant de la forme chronique de la maladie de Lyme selon Aucott et al (Aucott et al., 2013b).

La porosité existant entre la fibromyalgie, la fatigue chronique, l'anxio-dépression et la maladie de Lyme, est illustrée par la mise en parallèle des symptômes cliniques évocateurs de chaque pathologie.

Un tableau permettant de comparer les critères de diagnostic de ces différentes pathologies chroniques peut être réalisé à l'aide d'échelles standardisées :

- En ce qui concerne la maladie de Lyme, l'auto-questionnaire d'Horowitz sert de base à la comparaison. Il est constitué de 38 items très subjectifs, et reste en accès libre sur internet. Un score compris entre 21 et 45 rend le diagnostic de maladie de Lyme possible, tandis qu'un score supérieur à 46 points rend ce diagnostic très probable (Horowitz, 2013).
- Pour l'anxio-dépression, les critères du DSM-V sont couplés avec les échelles de Hamilton pour l'anxiété et du Beck Depression Inventory (BDI) et de la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) pour la dépression. Un score supérieur à 14 au BDI indique une dépression, qualifiée de légère pour un score de 14 à 19, modérée pour un score de 20 à 28, ou sévère pour un score de 29 à 63 (HAS, 2017).
- Au sujet du syndrome de fatigue chronique, les critères de Fukuda de 1994 peuvent être associés avec les critères International Consensus Criteria (ICC) - 2011 pour l'encéphalomyélite myalgique et les nouveaux critères diagnostiques du syndrome d'intolérance systémique à l'effort (SISE) proposés par l'Institute Of Medicine en 2015 (de Korwin et al., 2016). Les échelles de diagnostic du syndrome de fatigue chronique étant plus complexes (nombre minimal de critères requis dans plusieurs champs), il n'est pas possible d'effectuer une comparaison directe avec les critères d'Horowitz.
- Concernant la fibromyalgie, le Questionnaire de Brest est couplé au Questionnaire de mesure de l'Impact de la Fibromyalgie (QIF) et à la version française du Questionnaire Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST). Le Questionnaire FIRST comporte 6 items dont une douleur diffuse, des symptômes douloureux, une fatigue, des troubles du sommeil et cognitifs, des sensations anormales non douloureuses, et enfin des symptômes somatiques fonctionnels (Laroche, 2018). Un score de 5 items sur les 6 items du questionnaire permet de détecter la fibromyalgie avec une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 85,7 %. (Perrot, 2009).

Syndrome post-lyme (Questionnaire d'Horowitz)	Syndrome de fatigue chronique	Fibromyalgie	Anxio-dépression
1. Fièvres, bouffées de chaleurs, frissons ou sudations inexpliqués	+	+	+
2. Changements de poids inexpliqués (perte ou gain)			+
3. Fatigue, épuisement	+	+	+
4. Pertes de cheveux inexpliquées			
5. Ganglions enflés	+		
6. Mal de gorge	+		
7. Douleur testiculaire ou dans la région pelvienne			
8. Cycle menstruel irrégulier et inexpliqué			+
9. Douleurs à la poitrine, production de lait inexpliquée			
10. Vessie irritable ou dysfonction de la vessie	+	+	+
11. Dysfonction sexuelle ou perte de libido	+	+	+
12. Estomac dérangé (maux d'estomac)	+	+	+
13. Changements au niveau des intestins : constipation ou diarrhée	+	+	+
14. Douleurs thoraciques ou douleurs aux côtes	+	+	+
15. Souffle court ou toux	+	+	+
16. Palpitations cardiaques, arythmies, blocs cardiaques	+	+	+
17. Murmure cardiaque ou prolapse valvulaire			
18. Douleurs aux articulations ou enflure	+	+	
19. Raideurs au cou ou dans le dos		+	+
20. Douleurs musculaires ou crampes	+	+	+
21. Contractions spontanées dans le visage ou autres muscles			
22. Maux de tête	+	+	+
23. Craquements au niveau du cou ou raideurs		+	+
24. Picotements, engourdissements, sensation de brûlure, douleur lancinante (coups de couteau)		+	+
25. Paralyse faciale (paralyse de Bell)			
26. Vision double ou floue	+	+	+
27. Bourdonnements, tintements (sonneries) ou douleurs dans les oreilles			+
28. Aggravation du mal des transports, vertiges	+	+	
29. Étourdissements, mauvais équilibre, difficultés à marcher	+	+	+
30. Tremblements			+
31. Confusion, difficultés à penser/ à réfléchir	+		+
32. Difficultés à se concentrer ou à lire	+	+	+
33. Oublis, mémoire à court-terme déficiente	+	+	+
34. Désorientation, se perdre, se rendre au mauvais endroit			
35. Difficultés de langage ou d'écriture			
36. Sauts d'humeur, irritabilité, dépression		+	+
37. Troubles du sommeil : trop, pas assez, réveil se fait très tôt	+	+	+
38. Les symptômes sont exacerbés par la consommation d'alcool, pires gueules de bois			
<b>TOTAL</b>	<b>21 items</b>	<b>22 items</b>	<b>25 items</b>

Tableau 5 : Comparaison des critères de diagnostic de la maladie de Lyme, de l'anxio-dépression, de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique. En jaune : les symptômes communs à ces 4 pathologies

Ce tableau révèle l'importance du chevauchement des symptômes entre ces différentes pathologies. En effet, 42% (16 items sur 38) sont communs aux 4 troubles, 58% (22/38) sont communs à la fibromyalgie et à la maladie de Lyme, et 66% (25/38) sont partagés par l'anxio-dépression et les formes persistantes de la maladie Lyme.

Quasiment tous les critères sont subjectifs. Il semble donc très probable que les diagnostics posés dépendent de la formation, de la spécialité, et de la sensibilité propre du médecin et/ou de son patient à l'une de ces pathologies. Ainsi, un patient souffrant d'une symptomatologie subjective polymorphe pourra recevoir un de ces quatre diagnostics en fonction de la culture professionnelle du médecin qui le prend en charge.

#### IV - 1 - 5 - 2 Des difficultés d'une démarche diagnostique à l'impact des données psychologiques prémorbides

##### IV - 1 - 5 - 2 - 1 Les difficultés de diagnostic

Plusieurs études font état de l'importance des difficultés diagnostiques du syndrome post-Lyme (Burdge et al, 1993 ; Reid et al, 1998 ; Sigal et al, 1990 ; Steere et al, 1993). Ainsi, sur 100 malades adressés pour maladie de Lyme dans un centre de référence (Lyme Disease Center, Robert Wood Johnson Medical School) seulement 37 avaient un tableau cohérent avec une maladie de Lyme, et 25 souffraient de fibromyalgie (Sigal, 1990). De même, sur les 788 patients vus à la Lyme Clinic du New England Medical Center, 23 % avaient une maladie de Lyme active, 20 % une maladie de Lyme guérie associée à une autre pathologie et 57 % n'étaient pas infectés par *Borrelia* (Steere et al., 1993). De plus, la moitié des malades souffraient de syndrome de fatigue chronique ou de fibromyalgie. De la même façon, sur 209 malades adressés à la Lyme Disease Clinic de Yale University, seuls 21 % souffraient d'une infection active à *Borrelia*, tandis que 19 % présentaient une maladie éteinte, et 60 % n'étaient pas infectés. Des taux importants de stress et de dépression étaient également relevés dans ces deux derniers groupes (Reid et al, 1998). En outre, sur 65 malades adressés dans un centre hospitalo-universitaire en zone non endémique pour la maladie de Lyme, le diagnostic n'a finalement été retenu que dans deux cas (3%), 17 % présentant un tableau de fibromyalgie ou un syndrome de fatigue chronique et 14 % une pathologie psychiatrique lourde (Burdge et al, 1993). De même, une étude transversale préliminaire révèle que sur 109 patients consultant pour une suspicion de maladie de Lyme dans un service de maladies infectieuses d'un hôpital universitaire Parisien, seulement 7 % possèdent tous les critères anamnestique (exposition aux tiques), clinique (signes compatibles), biologique (sérologie positive) et thérapeutique (réponse favorable au traitement), et 7 % supplémentaires seulement 3 des critères. Parmi les 86 % de patients présentant moins de 3 critères en faveur de la

maladie de Lyme, 26% présentaient un trouble psychologique à type de dépression, de syndrome de stress post traumatique ou de syndrome d'épuisement professionnel, ou bien avaient été victimes de harcèlement moral ou sexuel, 20% une pathologie neurologique (sclérose en plaques ou SEP, sclérose latérale amyotrophique ou SLA), et 16% une atteinte rhumatologique (Chabane et Caumes, 2018). Par la suite, les auteurs ont retrouvé un diagnostic de Borréliose de Lyme confirmé chez 12,7 % d'un total de 301 patients reçus, tandis que d'autres diagnostics ont été posés chez 80,7 % d'entre eux. Les autres diagnostics étaient principalement des troubles psychologiques (31,2 %), rhumatologiques (19,7 %), neurologiques (15,2 %) et d'autres origines (33,7 %). Les affections indéterminées ne représentaient que 6,6 % des cas. (Haddad et al., 2018).

Par ailleurs, sur 305 patients consultant pour suspicion de borréliose de Lyme en service d'infectiologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Besançon, l'infectiologue concluait à une borréliose de Lyme dans seulement 12 % des cas, et retenait ou suspectait une autre pathologie organique de type rhumatologique, neurologique ou infectieuse dans 35 % des cas, une pathologie psychiatrique (trouble anxieux ou de l'humeur ou somatoforme) dans 13 % des cas, et un syndrome de fatigue chronique ou une fibromyalgie dans 8 % des cas. Dans 31 % des cas, aucun diagnostic n'était retrouvé (Voitey et al., 2018).

Enfin, sur 468 patients ayant consulté au Centre de consultations multidisciplinaire de Nancy, le diagnostic de maladie de Lyme a été confirmé dans 15 % des cas tandis que 49 % des patients ont reçu un autre diagnostic différentiel et qu'aucun diagnostic n'a pu être posé pour 26 % (Jacquet et al., 2019).

Cependant, d'autres auteurs comme Cairns et Godwin contestent la similarité des symptômes du syndrome post-Lyme avec ceux retrouvés dans la fibromyalgie, la dépression, ou le syndrome de fatigue chronique (Cairns et Godwin, 2005a). Pour eux, il s'agirait de symptômes bien distincts. Ainsi, la fatigue décrite dans la maladie de Lyme serait extrême, profonde, inhabituelle et débilitante, tandis que la fatigue du syndrome de fatigue chronique serait plus flottante. De même, les douleurs musculosquelettiques seraient migratrices et asymétriques dans les membres, alors que celles retrouvées dans la fibromyalgie seraient plus généralisées et symétriques sur tout le corps. Des différences concernant les fonctions cognitives entre les patients atteints de ces différentes pathologies ont été retrouvées, les patients souffrant d'une encéphalopathie à *Borrelia* présentant davantage d'atteinte des fonctions mnésiques que les patients souffrant de fibromyalgie ou de dépression (Kaplan et al., 1992 ; Gaudino et al., 1997).

Au total, ces études réalisées sur plusieurs sites et en divers pays vont donc toutes dans le même sens, et révèlent le risque de ne pas reconnaître des pathologies nécessitant d'autres soins que l'antibiothérapie, comme par exemple la dépression. Un glissement conceptuel et clinique semble s'être opéré, d'une entité déclarée après une infection certaine avec une définition clinique et biologique, vers



une nébuleuse qui peut ne comprendre que des symptômes subjectifs et dont le seul noyau objectif serait une sérologie biologique contestée (Fallon et al, Niels et al, 1994, Sigal et al, 2002). A ce jour, la démarche clinique dans le cadre de la maladie de Lyme revêt une authentique dimension d'incertitude diagnostique.

Dans une étude de 2019, Guedj et al rappellent que les plaintes, les symptômes et les maladies sont difficiles à gérer en l'absence de substratum physiopathologique causal et de biomarqueurs pouvant être identifiés au niveau individuel et qu'ils sont donc souvent associés à un nomadisme médical, à des coûts inutiles pour les systèmes de santé et à une altération de la qualité de vie du patient (Guedj et al, 2019). Pour eux, les biomarqueurs objectifs sont utiles pour la reconnaissance médicale du sujet en tant que patient et constituent une étape essentielle pour l'amélioration des soins de santé en permettant un diagnostic précoce, un traitement adapté et un meilleur pronostic (Wiktorowicz et Soman, 2016). Plusieurs techniques d'imagerie fonctionnelle pourraient ainsi faire office de biomarqueurs, en permettant de distinguer les images associées à des maladies psychogéniques des maladies organiques. En réalisant une imagerie cérébrale (SPECT) chez 183 patients définis comme ayant une "maladie de Lyme chronique" avec des sérologies négatives et positives et des symptômes principalement subjectifs, Donta et al. ont identifié des anomalies à l'imagerie chez 75% des patients. L'antibiothérapie a entraîné la résolution ou l'amélioration de ces anomalies chez 70% d'entre eux sur une période de 1 à 2 ans (Donta, Noto, & Vento, 2012). Ces résultats suggèrent qu'il existerait bien un substratum biologique aux symptômes ressentis par la majorité des patients qui pensent être atteints de la maladie de Lyme, mais qu'il n'est pour autant pas possible de déterminer leur origine précise. En effet, d'après Guedj et al, il s'agirait d'avantage d'anomalies fonctionnelles visibles grâce à l'imagerie fonctionnelle que de lésions neurologiques identifiables, ces anomalies pouvant correspondre selon eux à une dysrégulation des réseaux cérébraux liés au traitement des émotions (Guedj et al., 2019).

Il apparaît donc qu'en dépit des incertitudes existant autour du diagnostic de la maladie de Lyme, les souffrances exprimées par les patients seraient elles bien identifiables par certaines techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

#### IV - 1 - 5 - 2 - 2 Impact des facteurs psychologiques prémorbides

Plusieurs auteurs ont cherché à déterminer si un terrain psychologique ou psychiatrique prémorbide pouvait avoir un rôle dans le développement d'une symptomatologie persistante au décours d'une maladie de Lyme, c'est-à-dire si un patient souffrant de troubles psychologiques ou psychiatriques antérieurs à la maladie de Lyme était plus à risque de développer une symptomatologie persistante de la maladie.

Dans une étude prospective menée sur 12 à 18 mois chez 57 patients, Solomon et al ont mis en évidence une association significative entre une expérience traumatisante passée (deuil, inceste, psychose parentale, problème de couple, tentatives de suicide, hospitalisation en psychiatrie, malade d'un époux ou d'un enfant) et l'émergence de symptômes persistants dans la maladie de Lyme (Solomon, et al, 1998). Pour eux, il existerait également une corrélation avec la consommation passée de psychotropes.

D'après l'étude épidémiologique de Chabane et Caumes, 26% des patients présentant moins de 3 critères en faveur de la maladie de Lyme (c'est-à-dire qui pensaient à tort souffrir d'une maladie de Lyme) révélaient un trouble psychologique à type de dépression, de syndrome de stress post traumatique ou de syndrome d'épuisement professionnel. Ces résultats mènent à penser qu'au-delà d'un possible rôle prémorbide des troubles psychiatriques dans les formes persistantes de la maladie de Lyme, ces derniers peuvent également revêtir un simple rôle de facteur de confusion, menant les patients à croire à tort qu'ils souffrent d'une forme persistante de la maladie (Chabane et Caumes, 2018).

Comme déjà identifié précédemment, les formes persistantes de la maladie de Lyme semblent partager un certain nombre d'éléments en commun avec les "troubles symptomatiques somatiques" dont font partie le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie. En premier lieu, ces différents syndromes comportent une multitude de symptômes chroniques envahissants à l'origine d'une altération profonde de la qualité de vie des patients. De plus, les examens complémentaires réalisés sont généralement peu contributifs.

Comme dans la maladie de Lyme, les patients souffrant de fibromyalgie rapportent des douleurs persistantes dont l'origine reste difficilement explicable par le corps médical (El-Hage et al, 2006). En outre, l'anamnèse retrouve souvent la notion de traumatismes psychiques (El-Hage et al, 2006 ; Chabane et Caumes, 2018), qui semblent être des facteurs de vulnérabilité notables en agissant notamment sur l'axe corticotrope. En effet, les faibles taux de cortisol retrouvés chez les patients sujets au stress chronique ou ayant subi des traumatismes psychiques pourraient être à l'origine d'une vulnérabilité particulière au développement de symptômes subjectifs multiples tels que ceux retrouvés dans les formes persistantes de la maladie de Lyme, la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique (Heim et al, 2000).

#### IV - 1 - 5 - 2 - 3 Les pièges de la nosographie

Comme le remarque Cathébras, la nosographie utilisée pour caractériser les syndromes persistants multiples comme la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique est "confuse et insatisfaisante". En effet, il existe une multitude de termes qui rendent plus ou moins bien compte de

ces syndromes dont l'origine organique n'est pas clairement identifiée. La qualification des symptômes ressentis par les patients comme étant "médicalement inexplicables" peut leur donner à penser qu'ils ne sont pas reconnus par le corps médical de façon plus ou moins arbitraire, et que la souffrance qui en découle est niée.

D'après la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), les "symptômes somatiques et troubles connexes" sont caractérisés par "la présence de symptômes somatiques associés à des pensées, des sentiments ou des comportements anormaux en réponse aux symptômes" (APA, 2013). Ces troubles somatiques peuvent être associés à des pathologies médicales diagnostiquées, mais il n'y a pas nécessairement de relation causale directe entre ces troubles somatiques et les pathologies médicales diagnostiquées (Guedj et al., 2019). La présence d'une pathologie médicale antérieure peut ainsi être considérée comme un facteur contributif possible au développement d'un trouble symptomatique somatique (Guedj et al., 2019). Il ne peut dès lors pas être exclu qu'une maladie infectieuse bien caractérisée comme la maladie de Lyme puisse être à l'origine d'un trouble symptomatique somatique.

## **IV - 2 La prise en charge des patients**

### **IV - 2 - 1 La souffrance des patients**

#### **IV - 2 - 1 - 1 Une souffrance polymorphe, insidieuse et chronique sans diagnostic précis, renvoyant à la subjectivité et à l'incertitude**

Au-delà de l'hétérogénéité des études et de leurs résultats, la revue de littérature effectuée pour ce travail montre l'importance accordée aux cas rapportés qui relatent des histoires singulières. De plus, les symptomatologies psychiques sont le plus souvent décrites dans les formes persistantes de la maladie de Lyme, qui correspondent à de multiples symptômes subjectifs polymorphes ne pouvant être évalués de façon objective, et qui déconcertent souvent le clinicien confronté à une incertitude autour du diagnostic.

Le médecin se heurte alors à la fois à l'incertitude diagnostique et à la confrontation du patient à une forme chronique de symptomatologie, quelle qu'en soit son étiologie.

Selon Cathébras, l'absence de diagnostic médical énoncé au patient peut être à l'origine d'une triple souffrance, à la fois pour le patient "à la souffrance induite par les symptômes (inconfort, douleur, fatigue, limitations de la vie quotidienne), s'ajoutent celle de l'incertitude sur leur cause (et des craintes

sur leur évolution) et celle de leur défaut de légitimité médicale” et pour le médecin “ l’incertitude en miroir sur la nature des symptômes (et donc la peur de méconnaître un diagnostic d’organicité), la difficulté à rassurer [...] et la difficulté à soulager des symptômes parfois chroniques et réfractaires” (Cathébras, 2017).

Par ailleurs, la survenue d’une symptomatologie persistante fait entrer les patients dans une forme de pathologie chronique, ce qu’ils revendiquent d’ailleurs souvent. En médecine, le passage d’une forme aiguë de pathologie à une forme chronique correspond à un changement de statut du patient, à une blessure narcissique, une dévalorisation, et une possible stigmatisation. Il y a un changement de nature, un changement de soi, un changement de norme, comme une inscription définitive du pathologique dans la vie de l’individu. Canguilhem considère, dans son ouvrage sur « le normal et le pathologique », que la maladie donne à la vie une autre allure qu’il nomme « vie nouvelle », et qu’elle devient « maladie du malade » (Canguilhem, 1979). La personne peut se considérer comme « hors norme » et demander à être reconnue comme telle. La relation médecin-malade doit alors faire coïncider deux consciences de la maladie, d’un côté l’objet de la connaissance médicale, et de l’autre, l’objet de la connaissance expérientielle, l’intime de la maladie.

#### IV - 2 - 1 - 2 Recherche d’un statut, d’une identité, d’une reconnaissance, d’une existence

Au-delà d’une bactérie, la maladie de Lyme est l’histoire d’une singularité, d’une personne en souffrance qui revendique un statut de malade. Elle inscrit donc le patient dans un récit narratif proche de ce qui est constaté dans la rencontre avec le patient en souffrance psychique. Ce récit narratif est l’histoire singulière d’une personne, ce qu’elle expose, ce qu’elle brandit, ce qu’elle dépose lors d’une consultation, ce qui l’inscrit dans une dimension temporelle et qui lui permet d’exister, y compris dans le processus thérapeutique. Et comme le souligne Canguilhem, “les maladies de l’homme ne sont pas seulement les limitations de son pouvoir physique, ce sont les drames de son histoire” (Canguilhem, 2002).

Par ailleurs, bien que pouvant être à l’origine d’importantes souffrances, la maladie de Lyme bénéficie d’une image plutôt positive dans la société. En effet, à la différence d’autres maladies physiques ou mentales, les patients atteints de la maladie de Lyme ne suscitent pas la crainte ou le rejet. La construction sociale de cette maladie à travers notamment les médias, les médecins et l’entourage du malade, pourrait même contribuer à la quête identitaire des patients qui en sont atteints tout en leur offrant une reconnaissance sociale. Cette identification à la maladie permettrait alors au patient à la fois

de se différencier, de se distinguer de la population générale, tout en renforçant son sentiment d'appartenance à un groupe.

Ainsi, les bénéfices liés à la maladie pourraient inconsciemment maintenir les patients dans leur réalité psychique, qui parfois s'oppose à la réalité scientifique.

#### IV - 2 - 1 - 3 La maladie de Lyme : Une puissance étrangère proche et menaçante.

##### IV - 2 - 1 - 3 - 1 Une perception hétérogène et variable de la maladie

La perception de la maladie de Lyme est hétérogène au sein de la population générale (Peretti-Watel et al., 2019). Elle dépend essentiellement du mode de vie, c'est à dire si les personnes vivent en zone d'endémie et sont donc plus sensibles aux informations sur la maladie de Lyme, ou bien en zone émergente et donc plus distantes vis-à-vis de cette pathologie (Aenishaenslin et al., 2015, 2014). La perception du risque varie également entre la population générale et les experts (Peretti-Watel et al., 2019). Pour les experts elle dépend de critères comme la probabilité de survenue et la gravité de la symptomatologie, tandis que pour la population générale la perception est plus complexe et dépend de la représentation d'un risque étant pour soi ou pour autrui, familier ou inconnu, basé sur des connaissances scientifiques établies ou controversées (Slovic, 1987), d'origine volontaire ou involontaire, juste ou injuste, et de ses conséquences immédiates ou différées, effrayantes ou insignifiantes.

Par ailleurs, une information donnée n'a pas le même impact sur la perception du risque selon la façon dont elle est présentée (Tversky et al, 1974). Ainsi, les récits personnels subjectifs semblent d'avantage retenir l'attention de la population générale que les informations plus objectives communiquées par les autorités sanitaires. C'est ce qu'a révélé une étude de 2017 réalisée sur un échantillon aléatoire de 700 vidéos disponibles sur YouTube ayant trait à la maladie de Lyme (Yiannakoulis et al, 2017). Selon cette étude, les vidéos montrant des expériences personnelles de célébrités concernant la maladie de Lyme étaient visionnées 18 fois de plus et étaient 2 fois plus aimées que celles délivrant des informations concernant les données épidémiologiques et des conseils de prévention publiées par les agences gouvernementales. De même, une enquête qualitative réalisée aux États-Unis a mis en lumière la plus grande confiance accordée aux expériences personnelles des proches des personnes ayant contracté la maladie de Lyme qu'aux informations diffusées par les professionnels de santé et les autorités sanitaires (Macauda et al., 2011).

## IV - 2 - 1 - 3 - 2 Rôle des médias dans la perception de la maladie de Lyme par la société

Les nouvelles technologies de l'information et de la communication contribuent largement à la prolifération des controverses, en renforçant notamment la méfiance et les réticences de la population générale à l'égard des connaissances des experts (IRSN, 2018).

Bien qu'il existe de nombreux écrits sur la maladie de Lyme disponibles dans des livres ou sur les réseaux sociaux, les médias restent le principal vecteur de l'information. Ils possèdent un rôle important dans la controverse existant autour de la maladie de Lyme, puisqu'ils influent sur l'opinion, pouvant ainsi amplifier ou modérer un phénomène par le prisme de l'émotion plutôt que par le biais de l'information. Pour cela, ils se basent le plus souvent sur des récits de personnes connues ou de cas isolés vulnérables, c'est-à-dire des femmes et des enfants.

Ce traitement médiatique de l'information reposant principalement sur un discours émotionnel entre alors en résonance avec l'individu par des processus identificatoires. Il est tout à fait possible à ce niveau de faire une analogie avec le traitement médiatique du suicide et notamment ce qui est décrit comme étant l'effet Werther. En suicidologie, l'effet Werther (en référence à l'ouvrage de Goethe 'les souffrances du jeune Werther', qui fut à l'origine d'une vague de suicide sans précédent dans l'Europe du XIX<sup>ème</sup> siècle), correspond à l'augmentation du nombre de suicides dans la période suivant la parution d'un cas de suicide dans les médias, par un phénomène de contagion (Notredame et al, 2015). Ce phénomène de contagion possède des dimensions quantitatives et qualitatives, dépendant à la fois de l'importance de la couverture médiatique, de sa répétition, et de la propension de l'information à impacter le plus grand nombre d'individus. Deux théories sous-tendent ce modèle et sont également à prendre en considération quant au traitement médiatique de la maladie de Lyme, l'apprentissage social et l'identification différentielle. L'apprentissage social est basé sur le fait qu'une personne règle ses propres comportements sur l'observation qu'elle fera de ceux de ses pairs, d'autant plus qu'il y a un bénéfice, une récompense, une valeur ajoutée à ce comportement. On peut émettre l'hypothèse que cette valeur ajoutée dans la maladie de Lyme est l'appartenance à un groupe de soutien et d'entraide, une reconnaissance familiale et sociale de la souffrance, et une certaine valorisation sociale à laquelle chacun peut accéder. L'identification différentielle, qui complète l'apprentissage social, considère qu'une personne imite d'autant plus le comportement d'autrui qu'elle peut s'identifier à lui. Dans le cas de la maladie de Lyme, chacun peut alors aisément reconnaître sa souffrance à travers les symptômes d'autrui, ou se sentir proche d'une célébrité qui relate ses troubles et son combat contre la maladie.

C'est principalement sur ces phénomènes d'identification et d'apprentissage social que les médias s'appuient, en utilisant notamment la peur. En effet, la maladie de Lyme est souvent décrite

comme un danger proche pouvant toucher tout le monde à tout moment, y-compris dans les activités de loisirs, entraînant alors un sentiment de malheur et d'injustice.

Les médias soumettent ainsi les patients à une abondance, voire une surcharge d'informations qui ont été préalablement soigneusement triés et filtrés, dans le but de faire le buzz en jouant sur les émotions. Il est ensuite extrêmement difficile pour les experts de réfuter les informations erronées ou sans preuves, comme le rappelle la Loi de Brandolini sur l'asymétrie dans l'argumentation (Vercueil, 2016). Selon cette loi, il est environ 10 fois plus facile et rapide de répandre des rumeurs ou d'affirmer des faits sans preuves que de les réfuter. En effet, les rumeurs et affirmations péremptoires semblent souvent plus plausibles et légitimes que les explications scientifiques, car elles ont tendance à aller dans le même sens que les a priori et qu'elles laissent souvent moins la place au doute. Ainsi, ces informations le plus souvent non confirmées par la science peuvent largement impacter la relation médecin-malade en mettant les médecins en difficulté face à des patients qui se revendiquent de plus en plus experts de leur maladie. A cela s'ajoutent les difficultés naissant des différences d'accès aux données de la littérature en fonction du milieu social et du niveau d'études. En effet, les articles de niveau de preuve inférieur comme les études de cas sont souvent bien plus accessibles au grand public que les études de niveau de preuve supérieur qui nécessitent une formation poussée. Ainsi, il est encore plus difficile pour les médecins de réfuter des éléments qui sont pourtant issus de données de la littérature scientifique.

## IV - 2 - 2 Mise en péril de la relation médecin malade : le double malentendu

### IV - 2 - 2 - 1 Irruption d'un savoir profane

Le développement majeur des savoirs experts au cours de ces dernières années s'est accompagné d'une dévalorisation progressive des savoirs profanes, qualifiés aujourd'hui de "savoirs non conceptuels [...] savoirs insuffisamment élaborés [...] savoirs naïfs, savoirs hiérarchiquement inférieurs, savoirs en dessous du niveau de la connaissance ou de la scientificité requise" (Foucault, 1997). La disqualification de ces savoirs ordinaires contribue fortement à creuser le fossé existant avec les savoirs experts. Or, pour Foucault le savoir expert et les discours scientifiques totalisants qui en émanent peuvent s'avérer dangereux s'ils ne sont pas remis en question par le savoir ordinaire du peuple (Foucault, 1997). Ainsi, il semble indispensable de veiller à intégrer le savoir profane dans toutes les dimensions de la prise en charge des patients, afin qu'il puisse sans cesse réinterroger et remettre en question les connaissances scientifiques.

D'après Beck, le débat autour de la forme chronique de la maladie de Lyme reflète la perte de confiance de la population générale et de la communauté scientifique vis-à-vis des sciences modernes (Smart, 1994). En effet, ces dernières se caractérisent de plus en plus par une multitude de résultats hautement spécialisés, fragmentés, temporaires et souvent contradictoires, ne permettant souvent plus d'obtenir de conclusions formelles. (Peretti-Watel et al., 2019).

En parallèle de cette perte de confiance envers les sciences, la population générale semble avoir appris à imiter les experts et parvient progressivement à se hisser à leur niveau. Ainsi, pour Peretti-Watel, "la controverse sur le Lyme chronique illustre bien le nivellement progressif des positions relatives de l'expert et du profane, et l'immixtion progressive du second sur le terrain du premier" (Peretti-Watel et al., 2019).

Les patients deviennent des experts de leur maladie. Ils collectent leurs propres données et effectuent leurs propres analyses. C'est ce que le sociologue américain Phil Brown appelle "l'épidémiologie populaire" (Brown, 1997). Puis, les malades revendiquent la légitimité d'effectuer leur propre diagnostic et de diriger leur prise en charge (Aronowitz, 1991 ; 2012). Cette légitimité inhérente au patient est née dans les années 1980-1990, avec les actions menées par les associations de patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (Pourette, 2002 ; Rabeharisoa, 2003). Les associations de patients séropositifs ont pris progressivement une place importante dans les décisions de santé publique et dans le domaine de la sécurité sanitaire, allant jusqu'à réclamer l'accès à de nouvelles molécules dont certaines n'avaient pas encore l'autorisation de mise sur le marché (Bourdillonnet al, 2006).

#### IV - 2 - 2 - 2 La place du savoir scientifique

Une des questions majeures que soulève le débat existant autour de la maladie de Lyme concerne la perte de confiance de la société envers la science (Savard, 2003).

Les connaissances médicales sont basées sur l'"Evidence-Based Medicine" (EBM), qui se définit comme "l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données (preuves) actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient" (Sackett et al, 1996).

Une de ses principales limites concerne l'utilisation de données "probantes", parfois au détriment de données "contextuelles" renvoyant à l'individualité des patients et englobant les dimensions culturelles, psychologiques et sociales. La question est donc de savoir s'il est possible et acceptable d'utiliser ces données qui ne prennent pas suffisamment en compte l'individualité des patients dans leur prise en charge ?



De plus, une autre limite importante de l'EBM est qu'elle perturbe le raisonnement médical en incitant le médecin à s'appuyer sur des données probantes plutôt que sur sa propre expérience clinique. Cela peut déstabiliser la relation médecin-malade, déjà fragilisée par l'autonomisation grandissante des patients de plus en plus acteurs et experts de leur maladie. Les patients peuvent par exemple évoquer le diagnostic de maladie de Lyme à l'aide de listes de symptômes disponibles sur internet comme le questionnaire d'Horowitz, puis organiser leur propre prise en charge par le biais d'informations recherchées et partagées sur internet avec notamment des listes de professionnels choisis scrupuleusement ou des recommandations de traitements. Ainsi, la rencontre et la relation médecin-malade ne sont pas toujours possibles si la prise en charge médicale ne s'appuie que sur l'EBM sans prendre suffisamment en compte l'individualité, et donc la réalité psychique du patient.

Il apparaît que les médecins qui ont un discours moins scientifique, qui favorisent la proximité et qui accueillent positivement les patients en validant et en reconnaissant leur souffrance avancent davantage de résultats positifs quelle que soit la prise en charge thérapeutique proposée. Ainsi, l'utilisation d'un discours empathique et positif, centré sur la souffrance du patient a probablement un effet psychothérapeutique efficace.

A l'inverse, les médecins qui se présentent plus distants, qui offrent moins de temps à leurs patients, qui utilisent un discours négatif ("ce n'est pas Lyme", "vous n'avez pas", "ce n'est pas possible que ce soit ça") et qui mettent en avant les productions scientifiques pour confirmer leurs dires plutôt que la réalité clinique et humaine, obtiennent de bien moins bons résultats. En effet, dans ce cas les patients n'obtiennent pas de réponse à leur demande inconsciente, qui est la reconnaissance de leur réalité psychique, et notamment la reconnaissance de leur souffrance.

Comme le souligne Gori, il y a dans la rencontre avec le patient "l'exigence morale d'en dire quelque chose, de représenter la douleur dans et par le dialogue, geste, regard ou mot pour faire entrer dans un silence de mort une parole de vie [...]. Si le médecin manque à cette exigence morale, [...] il n'est plus thérapeutique" (Gori et Del Volgo, 2005).

La médecine rationnelle se retrouve ainsi désarmée face à l'importance de l'intégration du relationnel dans la prise en charge des patients en demande d'objectivation rationnelle de symptômes subjectifs. En effet, pour Lefève "la philosophie du soin n'oppose pas l'objectif et le subjectif, la technique et l'humain, le rationnel et le relationnel, mais démontre qu'ils participent ensemble au soin" (Lefève, 2014). Il s'agit alors pour les médecins de chercher à articuler ensemble le rationnel et le relationnel en fonction des situations.

## IV - 2 - 3 La relation de soin au centre du débat

### IV - 2 - 3 - 1 La relation médecin malade comme principal outil thérapeutique pour une approche centrée sur la personne

Dans les formes persistantes de maladie de Lyme, la relation médecin-malade semble être l'outil thérapeutique principal de la prise en charge des patients en souffrance, en faisant notamment le pont entre savoir profane et savoir médical. Il s'agit en réalité d'une relation psychothérapique marquée par l'intersubjectivité médecin-malade, avec sa dimension transférentielle, c'est-à-dire le vécu de chacun dans la relation.

Il est alors question pour le médecin d'adopter une juste distance et une juste attitude, c'est à dire l'association d'un savoir-faire basé sur la connaissance à un savoir-être face à son patient en faisant preuve d'empathie, de considération et d'humilité, en évitant ainsi de s'ancrer dans la posture dominante du maître du supposé savoir face à un patient prétendu ignorant.

Dans la maladie de Lyme, le médecin est à la recherche d'une relation de confiance empathique permettant au patient vulnérable et souffrant de s'orienter vers des centres de soins adaptés à sa pathologie comme les centres de prise en charge multidisciplinaire, tout en le protégeant des dérives des thérapies alternatives qui ne répondent pas aux données actuelles de la science. C'est ainsi qu'en décembre 2018, le Directeur Général de la Santé insiste sur l'importance d'accroître la rigueur scientifique des pratiques médicales et des projets de recherche thérapeutique et diagnostique, tout en prenant en considération les témoignages, les souffrances et les questions des patients (Salomon, 2019), et qu'est émis le souhait de réconcilier les aspirations et revendications des malades dont la souffrance est réelle avec la pratique médicale basée sur les évidences scientifiques, en promouvant une démarche participative (Desenclos, 2019).

### IV - 2 - 3 - 2 La place respective des médecins somaticiens et des psychiatres

Les médecins somaticiens ont souvent la sensation que la prise en charge de la dimension psychologique de la maladie de Lyme est particulièrement chronophage, la durée médiane des consultations étant estimée à environ 30 à 60 minutes (Hansmann et al., 2014). Mais cet investissement de temps permet à terme un réel gain de temps pour le médecin et pour son patient, en limitant les consultations, examens complémentaires et traitements inutiles, ainsi que l'errance et le nomadisme médical.

Dans une approche purement symptomatique, les soignants seraient tentés d'orienter les patients chez différents spécialistes ou sur-spécialistes en fonction des symptômes qu'ils présentent. Ainsi, ils pourraient rapidement être renvoyés de spécialiste en spécialiste à travers leurs parcours de soins et rencontrer l'infectiologue, le neurologue, le dermatologue, le rhumatologue, l'interniste, et enfin le psychiatre si des manifestations psychiques sont suspectées. Or, dans la maladie de Lyme, les manifestations psychiques ne doivent pas être l'apanage du psychiatre.

La place du psychiatre et du psychologue dans la prise en charge de la maladie de Lyme fait aujourd'hui partie intégrante du débat existant autour de cette pathologie. Car même si cette maladie a une origine infectieuse, la dimension psychologique inhérente à toute maladie chronique ne peut être niée ou minimisée. Et le travail des psychologues et des psychiatres consiste dans ce cas à fournir un support psychologique aux patients, une aide psychothérapique, sans forcément chercher à poser un diagnostic. Cependant, les spécialistes de la santé mentale se heurtent souvent une réticence forte des patients, qui ne comprennent pas toujours les raisons de la prise en charge psychologique qui leur est proposée. Les patients peuvent avoir la sensation que leur identité de malade "somatique" n'est pas suffisamment reconnue, ou pire, qu'ils sont stigmatisés, exclus, marginalisés, "catalogués", "fous".

La question ne serait donc pas tant de savoir s'il est adapté ou non d'adresser les patients chez un psychologue ou un psychiatre, mais de redéfinir le rôle ce professionnel dans la prise en charge des malades et la façon dont il pourrait accompagner au mieux les patients dans leur expérience de la maladie, tout en prenant en compte les multiples dimensions de leur souffrance.

Actuellement, le soutien des malades atteints de Lyme semble d'avantage apporté par les nombreuses associations et les groupes de soutien dédiés à la maladie, que par les psychologues et psychiatres. Il paraît plus facile pour les patients de se tourner vers d'autres patients ayant vécu une expérience similaire auxquels ils s'identifient, afin de rechercher un soutien. Leur identité de malade n'est alors ni jugée ni remise en question, et ils peuvent aisément s'investir de manière plus active dans leur prise en charge. Ces groupes de soutien se développent sur internet, et notamment sur les réseaux sociaux, mais organisent également de nombreuses rencontres (cafés Lyme, conférences...), permettant ainsi certainement d'accroître le pouvoir thérapeutique de la prise en compte de cette dimension humaine.

Il paraît encore difficile aujourd'hui d'intégrer complètement la prise en charge psychologique des patients souffrant de la maladie de Lyme par des professionnels de santé, ceux-ci préférant se tourner vers les associations de malades.

#### IV - 2 - 3 - 3 Importance de la dimension sociale et communautaire dans la prise en charge des patients

S'il est important que la prise en charge des patients souffrant de la maladie de Lyme repose sur une approche globale de leur souffrance, elle doit également s'intégrer dans le débat politique et sociétal en termes de problème de santé publique, dans une dynamique communautaire. Depuis 'l'aliénisme' en passant par 'la médecine mentale' puis la 'psychiatrie', la prise en charge des troubles mentaux a connu des évolutions majeures depuis le 18ème siècle, et tend progressivement à intégrer une dimension sociale et communautaire dans la prise en charge des multiples champs de la souffrance des patients à travers le terme de 'santé mentale'. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la santé mentale comme 'un état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté' (OMS, 2014). Ainsi, la santé mentale dépasse aujourd'hui la simple notion de maladie mentale, pour prendre en compte toutes les dimensions de la souffrance des patients, ainsi que son retentissement sur la société. Elle n'est donc pas dévolue aux psychiatres dans une perspective strictement sanitaire, mais doit s'inscrire dans une dynamique communautaire en s'intégrant au débat politique et sociétal en tant qu'"élément de santé publique", avec notamment des actions de prévention, de soins et de réadaptation ayant un impact sur l'environnement social et les conditions de vie du patient (Roelandt, 2010). Cette évolution a permis une modification du regard de la société sur les patients présentant des troubles mentaux, qui ne sont dès lors plus considérés comme des 'fous' atteints de 'troubles psychiatriques graves', mais comme des individus 'en souffrance morale'. En conséquence, la diminution de la stigmatisation et de l'exclusion de ces malades, autorise de plus en plus de personnes à exprimer leur souffrance psychique, quitte à ce qu'elle puisse parfois devenir partie intégrante de leur identité.

De la même manière, les troubles psychiques décrits dans la maladie de Lyme doivent être pris en charge en intégrant de façon simultanée toutes les dimensions biologiques, psychologiques et sociales de la souffrance des patients selon le modèle bio-psycho-social de Engel (Engel, 1977). Il s'agit donc d'un travail interdisciplinaire en réseau, dans lequel l'orientation du patient vers un psychiatre ne doit pas être proposée par défaut après échec des autres thérapeutiques, mais s'instaure en parallèle d'une prise en charge somatique et sociale. C'est en particulier sur ce principe que fonctionnent les centres de consultation pluri-disciplinaires de la maladie de Lyme, qui s'attachent à prendre en compte les dimensions somatiques, psychologiques, sociales et culturelles de la souffrance des patients (Jacobson et Mariano, 2001).

#### IV - 2 - 3 - 4 Les consultations pluridisciplinaires

Dans les centres de consultations pluridisciplinaires, le médecin coordonne les savoirs complémentaires des différentes disciplines et les intègre afin d'aboutir à un projet thérapeutique personnalisé. Cette approche holistique est également bénéfique pour les soignants, car elle leur permet de partager entre eux la charge émotionnelle induite par une maladie qui les confronte aux incertitudes et parfois à l'impuissance (Grisart, 2004).

C'est ainsi que depuis novembre 2016, le service des maladies infectieuses et tropicales du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Nancy propose des consultations pluridisciplinaires aux patients présentant des symptômes susceptibles d'être en lien avec la maladie de Lyme. Les objectifs de ce centre se réfèrent à ceux énoncés dans le plan de lutte contre la maladie de Lyme annoncé par le Ministère chargé de la Santé le 29 septembre 2016 et permettent aux patients de "bénéficier d'un diagnostic rigoureux et standardisé de cette maladie", et d'une "prise en charge dans la bonne filière de soins" tout en étant "placés au centre de la prise en charge", et en "limitant l'errance et le nomadisme médical". Ce centre a accueilli un total de 468 patients au terme de sa première année de fonctionnement. Une étude a permis de mettre en évidence que parmi ces patients, le diagnostic de maladie de Lyme a été confirmé dans seulement 15% des cas, tandis qu'un autre diagnostic a été posé dans 49% des cas, et que le diagnostic de borréliose de Lyme a été exclu sans aucune autre alternative diagnostique dans 26% des cas (Jacquet et al., 2019). Il est également apparu qu'une seule consultation avec un infectiologue permettait de guider le diagnostic dans 75% des cas, et que donc seulement 25% des patients nécessitaient une prise en charge supplémentaire à l'issue de cette consultation. Au-delà de ces données, cette étude a révélé l'importance de prendre le temps d'écouter les patients et de leur expliquer les différentes étapes, deux éléments indispensables qui se révélaient finalement bien plus efficaces qu'une sérologie négative ou l'inefficacité d'un traitement antibiotique pour les convaincre qu'ils n'étaient pas atteints de la borréliose de Lyme.

Dans le cadre du développement des centres de consultation pluridisciplinaires, il serait utile d'élaborer une charte des personnes intéressées par la prise en charge des patients qui pensent souffrir de la maladie de Lyme, avec des objectifs de formation et un travail en réseau. Grâce à une formation et au développement des compétences d'empathie et d'écoute, des professionnels de santé intéressés pourraient ainsi acquérir un savoir-faire et un savoir-être leur permettant de prendre en charge la souffrance psychique de ces patients plutôt que de les adresser systématiquement à des psychiatres peu sensibles à cette problématique. Des consultations avancées pourraient ainsi se développer avec des infirmiers formés aux pratiques d'écoute, à la relaxation, et à la relation d'aide de Rogers afin de compléter efficacement les prises en charge proposées (Bioy, 2014).

## CONCLUSION

Le point de départ de cette thèse était l'exploration des liens entre les troubles psychiques et la maladie de Lyme dans un contexte polémique autour de l'existence de formes persistantes de cette pathologie.

Une revue de littérature portant sur la maladie de Lyme au sens large du terme, met en évidence une hétérogénéité portant à la fois sur la qualité méthodologique des études en elles-mêmes et sur leurs résultats. Alors que les troubles psychotiques semblent se cantonner à des cas sporadiques, les troubles anxiodépressifs, les troubles cognitifs, les troubles du sommeil et les symptômes douloureux sont fréquemment retrouvés dans les symptomatologies persistantes attribuées à la maladie de Lyme, et la quasi-totalité des études retrouve une altération significative de la qualité de vie chez ces patients.

La nébuleuse symptomatique persistante attribuée à une forme chronique de la maladie de Lyme met en évidence plusieurs éléments. En effet, des études montrent clairement que les symptômes attribués par les patients à la maladie de Lyme ne relèvent pas tous de cette pathologie, et qu'il est important de définir rapidement le cadre conceptuel de la borréliose de Lyme. En effet, le flou nosographique entretiens les avis contradictoires des médecins et des scientifiques ainsi que les polémiques passionnelles, car selon Camus 'Mal nommer un objet, c'est ajouter au malheur de ce monde' (Camus, 1944).

Ce flou conceptuel contribue également à la difficulté de prise en charge et à certaines impasses thérapeutiques en transformant parfois l'espace de soin en terrain de revendication entretenu par les médias. A travers les multiples symptômes évoqués, plus qu'une maladie objectivée, c'est un patient qui souffre et qui le montre parfois bruyamment. Il s'agit alors de l'inclure dans sa prise en charge et de le rendre acteur, tout en lui offrant un espace de parole et d'écoute. Seule une écoute attentive et empathique permet de réduire considérablement les examens complémentaires, les traitements médicamenteux inutiles ainsi que le nomadisme médical, tout en renforçant une relation médecin-malade fragilisée par le nivellement des positions de l'expert et du profane.

C'est peut-être là que se situe le véritable enjeu de la maladie de Lyme. Et c'est sans doute en cela que cette pathologie est symptomatique d'une époque. Elle confronte la science médicale avec ses données issues d'études, ses doutes et ses limites, au patient ayant une perception aigüe, personnelle et singulière de sa souffrance, dans l'attente d'une rencontre thérapeutique apaisée entre le médecin et le patient. Car, comme le souligne Gori, 'Rationnel et relationnel sont les deux mamelles de la médecine. Le rationnel seul serait de la mauvaise médecine, le relationnel seul n'est pas de la médecine' (Gori et al, 2005).



# Bibliographie

- Académie Nationale de Médecine (ANM) (2017) : *L'Académie de médecine dénonce les tromperies à propos de la maladie de Lyme. Communiqué de presse du 26/10/2017*. [En ligne] (page consultée le 18 novembre 2018) <http://www.academie-medecine.fr/communique-de-presse-du-26102017-lacademie-de-medecine-denonce-les-tromperies-a-propos-de-la-maladie-de-lyme/>
- Académie Nationale de Médecine (ANM) (2 juillet 2018). *Mise au point de la Haute Autorité de Santé (HAS) à propos de la maladie de Lyme : Réactions et déception de l'Académie nationale de médecine* [en ligne] (page consultée le 4 septembre 2018) <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/07/2-juillet-2018-CP-Lyme-par-HAS-re%CC%81actions-de-l-ANM.pdf>
- Adams, W. V., Rose, C. D., Eppes, S. C., et al. (1999). Cognitive effects of Lyme disease in children: A 4 year followup study. *The Journal of Rheumatology*, 26(5), 1190-1194.
- Aenishaenslin, C., Michel, P., Ravel, A., et al. (2015). Factors associated with preventive behaviors regarding Lyme disease in Canada and Switzerland : A comparative study. *BMC Public Health*, 15(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1539-2>
- Aenishaenslin, C., Ravel, A., Michel, P., et al. (2014). From Lyme disease emergence to endemicity: A cross sectional comparative study of risk perceptions in different populations. *BMC Public Health*, 14(1), 1298. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1298>
- Agence de la santé publique du Canada (25/11/2018). *Liste actuelle des maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale et année ou années au cours desquelles la maladie a été rendue déclarable*. [En ligne] (page consultée le 23 juin 2019) <https://maladies.canada.ca/declaration-obligatoire/liste-maladies>
- Aguero-Rosenfeld, M. E. (2008). Lyme disease: Laboratory issues. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22(2), 301-313, vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.005>
- Ajamian, M., Kosofsky, B. E., Wormser, G. P., et al. (2013). Serologic markers of Lyme disease in children with autism. *JAMA*, 309(17), 1771-1773. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.618>



- Ajamian, M., Rajadhyaksha, A. M., et Alaedini, A. (2013). Autism and Lyme disease--reply. *JAMA*, 310(8), 857. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.194768>
- Ang, C. W., Notermans, D. W., Hommes, et al. (2011). Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *European Journal of Clinical Microbiology et Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 30(8), 1027-1032. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1157-6>
- Aronowitz, R. A. (1991). Lyme disease: The social construction of a new disease and its social consequences. *The Milbank Quarterly*, 69(1), 79-112. <https://doi.org/10.2307/3350122>
- Aronowitz, R. A. (2012). The Rise and Fall of the Lyme Disease Vaccines : A Cautionary Tale for Risk Interventions in American Medicine and Public Health. *The Milbank Quarterly*, 90(2), 250-277. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2012.00663.x>
- American Psychiatry Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. p1200
- Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI) Canada (24 octobre 2011). *Endorsement of IDSA Guidelines on Lyme disease*. [En ligne] (page consultée le 02/02/2019) [https://www.aldf.com/pdf/Endorsement\\_of\\_IDSA\\_GUidelines\\_by\\_AMMI.pdf](https://www.aldf.com/pdf/Endorsement_of_IDSA_GUidelines_by_AMMI.pdf)
- Aucott, J. N., Rebman, A. W., Crowder, L. A., et al. (2013). Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: Is there something here? *Quality of Life Research*, 22(1), 75-84. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0126-6>
- Auwaerter, P. G., Bakken, J. S., Dattwyler, R. J., et al. (2011). Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *The Lancet. Infectious Diseases*, 11(9), 713-719. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70034-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70034-2)
- Auwaerter, P. G., et Melia, M. T. (2012). Bullying Borrelia : When the culture of science is under attack. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 123, 79-89 ; discussion 89-90.
- Bacon, R. M., Kugeler, K. J., Mead, P. S., et Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

- (2008). Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 57(10), 1-9.
- Banerjee, R., Liu, J. J., et Minhas, H. M. (2013). Lyme neuroborreliosis presenting with alexithymia and suicide attempts. *Journal of clinical psychiatry*, 74(10), 981–981.
- Bär, K.-J., Jochum, T., Häger, F., et al. (2005). Painful hallucinations and somatic delusions in a patient with the possible diagnosis of neuroborreliosis. *The Clinical Journal of Pain*, 21(4), 362-363.
- Barbosa, I. G., Nogueira, C. R. C., Rocha, N. P., et al. (2013). Altered intracellular signaling cascades in peripheral blood mononuclear cells from BD patients. *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 1949-1954. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.019>
- Barnett, W., Sigmund, D., Roelcke, U., et al. (1991). [Endogenous paranoid-hallucinatory syndrome caused by *Borrelia* encephalitis]. *Der Nervenarzt*, 62(7), 445-447.
- Barr, W. B., Rastogi, R., Ravdin, L., et et al. (1999). Relations among indexes of memory disturbance and depression in patients with Lyme borreliosis. *Applied Neuropsychology*, 6(1), 12-18. [https://doi.org/10.1207/s15324826an0601\\_2](https://doi.org/10.1207/s15324826an0601_2)
- Bechtold, K. T., Rebman, A. W., Crowder, L. A., et al. (2017). Standardized Symptom Measurement of Individuals with Early Lyme Disease Over Time. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(2), 129-141. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw098>
- Beck, U., Lash, S., et Wynne, B. (1992). Risk society : Towards a new modernity (Vol. 17). P272
- Beumer, W., Gibney, S. M., Drexhage, R. C., et al. (2012). The immune theory of psychiatric diseases: A key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, 92(5), 959-975. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212100>
- Bioy, A. (2014). Carl Rogers « Les caractéristiques des relations d'aide » (1966), in *Le développement de la personne, InterEditions, 2005, 27-43*. Consulté à l'adresse <https://www.cairn.info/quarante-commentaires-de-textes-en-psychologie--9782100706648-page-145.htm>
- Blanc, F. (2009). Épidémiologie de la borreliose et de la neuroborréliose de Lyme en France.

165(8-9), 694-701.

- Blanc, F. et GEBLY (2007). [Neurologic and psychiatric manifestations of Lyme disease]. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 37(7-8), 435-445. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.025>
- Blanc, F, Philippi, N., Cretin, B., et al. (2014). Lyme neuroborreliosis and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 41(4), 1087-1093. <https://doi.org/10.3233/JAD-130446>
- Bloom, B. J., Wyckoff, P. M., Meissner, H. C., et et al. (1998). Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(3), 189-196.
- Bouckenaere, D. (2007). La douleur chronique et la relation médecin-malade, Summary. *Cahiers de psychologie clinique*, no 28(1), 167-183. <https://doi.org/10.3917/cpc.028.0167>
- Bourdillon, F., et Sobel, A. (2006). L'épidémie de sida : Le temps des transformations. *Les Tribunes de la sante*, no 13(4), 53-67.
- Bransfield, R. C. (2007). Lyme disease, comorbid tick-borne diseases, and neuropsychiatric disorders. *Psychiatric Times*, 24(14), 59–62.
- Bransfield, R. C. (2012). The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. *The Open Neurology Journal*, 6, 88-93.  
<https://doi.org/10.2174/1874205X01206010088>
- Bransfield, R. C. (2017). Suicide and Lyme and associated diseases. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1575-1587. <https://doi.org/10.2147/NDT.S136137>
- Bransfield, R. C., et Kuhn, M. (2013). Autism and Lyme disease. *JAMA*, 310(8), 856-857.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.194747>
- Bransfield, R. C., Wulfman, J. S., Harvey, W. T., et al. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders. *Medical Hypotheses*, 70(5), 967-974.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.09.006>
- British Infection Association. (2011). The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients : A position statement by the British Infection Association. *Journal of Infection*, 62(5), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.03.006>

- Brown, A. S. (2011). Exposure to Prenatal Infection and Risk of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2011.00063>
- Brown, A. S., et Patterson, P. H. (2011). Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 284-290. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq146>
- Brown, P. (1997). Popular Epidemiology Revisited. *Current Sociology*, 45(3), 137-156. <https://doi.org/10.1177/001139297045003008>
- Burbelo, P. D., Swedo, S. E., Thurm, A., et al. (2013). Lack of serum antibodies against *Borrelia burgdorferi* in children with autism. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 20(7), 1092-1093. <https://doi.org/10.1128/CVI.00643-12>
- Burdge, D. R., et O'Hanlon, D. P. (1993). Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: First 65 patients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 16(4), 558-560.
- Cairns, V., et Godwin, J. (2005). Post-Lyme borreliosis syndrome : A meta-analysis of reported symptoms. *International Journal of Epidemiology*, 34(6), 1340-1345. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi129>
- Cameron, D. J. (2009). Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms. *Medical Hypotheses*, 72(2), 153-156. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.09.030>
- Cameron, D. J., Johnson, L. B., et Maloney, E. L. (2014). Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: The clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 12(9), 1103-1135. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.940900>
- Camus, A. (1944). Sur une philosophie de l'expression, Poésie 44. *Œuvres complètes*, 1, 908p
- Canguilhem, G. (2002). Écrits sur la médecine, Paris, Seuil, coll. *Champ freudien*, 124p
- Canguilhem, G. (1979) Le normal et le pathologique, Paris , *Puf*, 294p
- Cathébras, P. (2017). La perspective de la médecine centrée sur la personne : Une condition nécessaire pour apporter une réponse adéquate aux syndromes somatiques fonctionnels. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A16-A21. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.03.340>

- Ceretta, L. B., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., et al. (2012). Increased prevalence of mood disorders and suicidal ideation in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 49 Suppl 1, S227-234.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-012-0435-9>
- Chabane, K., et Caumes, E. (2018). Consultations pour maladie de Lyme supposée : Des étiologies très diverses mais pas beaucoup de maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 48(4, Supplement), S14. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.051>
- Chandra, A. M., Keilp, J. G., et Fallon, B. A. (2013). Correlates of perceived health-related quality of life in post-treatment Lyme encephalopathy. *Psychosomatics*, 54(6), 552-559.  
<https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.04.003>
- Chandra, A., Wormser, G. P., Klempner, M. S., et al. (2010). Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(6), 1018-1024. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.002>
- Chapuis, J.-L., Ferquel, E., Patey, O., et al. (2010). Borréliose de Lyme: Situation générale et conséquences de l'introduction en Île-de-France d'un nouvel hôte, le tamia de Sibérie. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 6–8.
- Citera, M., Freeman, P. R., et Horowitz, R. I. (2017). Empirical validation of the Horowitz multiple systemic infectious disease syndrome questionnaire for suspected Lyme disease. *International journal of general medicine*, 10, 249.
- Couturier, E., et Valk, H. D. (2018). *Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases*. (19-20), 49.
- Créange, A. (2007). Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: Neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 37(7-8), 532-539.  
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.014>
- Csallner, G., Hofmann, H., et Hausteiner-Wiehle, C. (2013). Patients with « organically unexplained symptoms » presenting to a borreliosis clinic: Clinical and psychobehavioral characteristics and quality of life. *Psychosomatics*, 54(4), 359-366.

<https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.08.012>

Császár, T., et Patakfalvi, A. (1994). Differential diagnostic problems in Lyme disease (Borrelia infection resulting in acute exogenous psychosis). *Orvosi Hetilap*, 135(41), 2269-2271.

Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., et al. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery.

*Psychoneuroendocrinology*, 45, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>

De Korwin, J.-D., Chiche, L., Banovic, I., et al. (2016). Le syndrome de fatigue chronique : Une nouvelle maladie ? *La Revue de Médecine Interne*, 37(12), 811-819.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.003>

Dersch, R., Sommer, H., Rauer, S., et al. (2016). Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: A systematic review. *Journal of Neurology*, 263(1), 17-24. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7923-0>

Dersch, R., Freitag, M. H., Schmidt, S., et al. (2014). Efficacy and safety of pharmacological treatments for neuroborreliosis--protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*, 3, 117.

<https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-117>

Dersch, R., Sarnes, A., Maul, M., et al. (2015). Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neurology*, 262(11), 2572-2577.

<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7891-4>

Desenclos, J.-C. (2019). *L'élaboration des recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme : un nécessaire questionnement éthique*. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire (14), 24.

Direction Générale de la Santé (2015). Borréliose de Lyme Diagnostic biologique. *Le point sur Risques infectieux Zoonoses*

Djukic, M., Schmidt-Samoa, C., Nau, R., et al. (2011). The diagnostic spectrum in patients with suspected chronic Lyme neuroborreliosis--the experience from one year of a university hospital's Lyme neuroborreliosis outpatients clinic. *European Journal of Neurology*, 18(4), 547-555. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03229.x>

- Donta, S. T., Noto, R. B., et Vento, J. A. (2012). SPECT brain imaging in chronic Lyme disease. *Clinical Nuclear Medicine*, 37(9), e219-222. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318262ad9b>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- El-Hage, W., Lamy, C., Goupille, P., et al. (2006). Fibromyalgie : Une maladie du traumatisme psychique? *La Presse Médicale*, 35(11, Part 2), 1683-1689. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74881-3](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74881-3)
- Elkins, L. E., Pollina, D. A., Scheffer, S. R., et al. (1999). Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Applied Neuropsychology*, 6(1), 19-26. [https://doi.org/10.1207/s15324826an0601\\_3](https://doi.org/10.1207/s15324826an0601_3)
- Embers, M. E., Barthold, S. W., Borda, J. T., et al. (2012). Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. *PloS One*, 7(1), e29914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029914>
- Embers, M. E., Hasenkampf, N. R., Jacobs, M. B., et al. (2017). Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PloS One*, 12(12), e0189071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189071>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model : A challenge for biomedicine. *Science (New York, N.Y.)*, 196(4286), 129-136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Erta, M., Quintana, A., et Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1254-1266. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
- Evans, J. (1994). Lyme disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 6(4), 415-422.
- Fallon, B. A., Kochevar, J. M., Gaito, A., et al. (1998). The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *The Psychiatric Clinics of North America*, 21(3), 693-703, viii.
- Fallon, B. A., et Nields, J. A. (1994). Lyme disease: A neuropsychiatric illness. *The American Journal*

of *Psychiatry*, 151(11), 1571-1583. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.11.1571>

- Fallon, B. A., Nields, J. A., Burrascano, J. J., et al. (1992). The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *The Psychiatric Quarterly*, 63(1), 95-117.
- Fallon, B. A., Nields, J. A., Parsons, B., et al. (1993). Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54(7), 263-268.
- Fallon, B. A., Schwartzberg, M., Bransfield, R., et al. (1995). Late-stage neuropsychiatric Lyme borreliosis. Differential diagnosis and treatment. *Psychosomatics*, 36(3), 295-300.  
[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71669-3](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71669-3)
- Fallon, J., Bujak, D. I., Guardino, S., et al. (1999). The Fibromyalgia Impact Questionnaire : a useful tool in evaluating patients with post-Lyme disease syndrome. *Arthritis Care & Research*, 12(1), 42-47.
- Fallon, J., Brian A., Lipkin, R. B., et al. (2009). Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 554-563.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.29>
- Fallon, J., Brian A., Petkova, E., et al. (2012). A reappraisal of the u.s. Clinical trials of post-treatment lyme disease syndrome. *The Open Neurology Journal*, 6, 79-87.  
<https://doi.org/10.2174/1874205X01206010079>
- Feder, H. M., Johnson, B. J. B., O'Connell, S., et al. (2007). A critical appraisal of « chronic Lyme disease ». *The New England Journal of Medicine*, 357(14), 1422-1430.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra072023>
- Fond, G. (2014). Inflammation in psychiatric disorders. *European Psychiatry*, 29(8), 551–552.
- Fond, G., Hamdani, N., Kapczinski, F., et al. (2014). Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: A systematic qualitative review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(3), 163-179. <https://doi.org/10.1111/acps.12211>
- Foucault, M. (1997), Il faut défendre la société. Cours au Collège de France. 1976, Paris, Gallimard / Seuil., 283p
- Fournier, L., Roussel, V., Couturier, E., et al. (2018). Épidémiologie de la borréliose de Lyme en



médecine générale, France métropolitaine, 2009-2016. *Bull Epidemiol Hebd*, 19-20.

- Frank, M. G., Baratta, M. V., Sprunger, D. B., et al. (2007). Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
- Fritzsche, M. (2002). Geographical and seasonal correlation of multiple sclerosis to sporadic schizophrenia. *International Journal of Health Geographics*, 1(1), 5.
- Gao, H.-M., et Hong, J.-S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive : Uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in Immunology*, 29(8), 357-365. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.05.002>
- Garakani, A., et Mitton, A. G. (2015). New-onset panic, depression with suicidal thoughts, and somatic symptoms in a patient with a history of lyme disease. *Case Reports in Psychiatry*, 2015, 457947. <https://doi.org/10.1155/2015/457947>
- Gaudino, E. A., Coyle, P. K., et Krupp, L. B. (1997). Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Archives of Neurology*, 54(11), 1372-1376.
- Girgis, R. R., Kumar, S. S., et Brown, A. S. (2014). The cytokine model of schizophrenia: Emerging therapeutic strategies. *Biological Psychiatry*, 75(4), 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.002>
- Goines, P., et Van de Water, J. (2010). The immune system's role in the biology of autism. *Current Opinion in Neurology*, 23(2), 111-117. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283373514>
- Gori, R., et Del Vogo, M. (2005). *La Santé totalitaire Essai sur la médicalisation de l'existence*. 4(2), 133-136. <https://doi.org/10.1007/s10332-005-0068-0>
- Grabe, H. J., Spitzer, C., Lüdemann, J., et al. (2008). No association of seropositivity for anti-Borrelia IgG antibody with mental and physical complaints. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(5), 386-391. <https://doi.org/10.1080/08039480801984230>
- Greenberg, H. E., Ney, G., Scharf, S. M., et al. (1995). Sleep quality in Lyme disease. *Sleep*, 18(10), 912-916.

- Grisart J., Masquelier E. (2004), Réflexions générales à propos de la prise en charge de la douleur chronique en médecine générale, *Éducation du patient et enjeux de santé*, 22, p. 19-22
- Grzywa, A., Karakuła, H., Górecka, J., et al. (2004). [Delusional disorders in the course of tick-borne encephalitis and borreliosis in patients with hemophilia A and posttraumatic epilepsy--diagnostic and therapeutic difficulties]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 16(91), 60-63.
- Guadagno, J., Xu, X., Karajgikar, M., Brown, A., et al. (2013). Microglia-derived TNF $\alpha$  induces apoptosis in neural precursor cells via transcriptional activation of the Bcl-2 family member Puma. *Cell Death et Disease*, 4, e538. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.59>
- Guedj, E., Eldin, C., Raoult, D., et al. (2019). Functional neuroimaging in patients presenting with somatoform disorders: A model for investigating persisting symptoms after tick bites and post-treatment Lyme disease syndrome? *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(2), 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.002>
- Gustaw, K., Beltowska, K., et Studzińska, M. M. (2001). Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 8(1), 91-94.
- Gustaw, Katarzyna, Makara-Studzińska, M., et Kryś-Noszczyk, K. (2013). Chronic fatigue syndrome after the neuroborreliosis infection. *Hygeia*, 48(1), 67–72.
- Haack, M., Sanchez, E., et Mullington, J. M. (2007). Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*, 30(9), 1145-1152.
- Haddad, E., Chabane, K., Jaureguiberry, S., et al. (2018). Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis*.
- Hájek, T., Libiger, J., Janovská, D., et al. (2006). Clinical and demographic characteristics of psychiatric patients seropositive for *Borrelia burgdorferi*. *European Psychiatry*, 21(2), 118-122. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.09.021>

- Hájek, T., Pasková, B., Janovská, D., et al. (2002). Higher prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in psychiatric patients than in healthy subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 159(2), 297-301. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.297>
- Halperin, J. J., Shapiro, E. D., Logigian, E., et al. (2007). Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 69(1), 91-102. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265517.66976.28>
- Halperin, J. J., Baker, P., et Wormser, G. P. (2013). Common misconceptions about Lyme disease. *The American Journal of Medicine*, 126(3), 264.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.10.008>
- Hannestad, J., DellaGioia, N., et Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines : A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452-2459. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
- Hansmann, Y., Chirouze, C., Tattevin, P., et al. (2016). Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 46(7), 343-345. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.08.001>
- Hansmann, Y., Leyer, C., Lefebvre, N., et al. (2014). Feedback on difficulties raised by the interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme disease. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(5), 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.03.009>
- Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Buyske, S., et al. (2008). Role of psychiatric comorbidity in chronic Lyme disease. *Arthritis and Rheumatism*, 59(12), 1742-1749. <https://doi.org/10.1002/art.24314>
- Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Buyske, S., et al. (2009). Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with « chronic Lyme disease ». *The American Journal of Medicine*, 122(9), 843-850. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.02.022>
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2010). *Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. Commission spécialisée « Maladies transmissibles »*. [En ligne] (page

consultée le 12/03/2019) <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=138>

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2014). *Rapport du groupe de travail – La borréliose de Lyme*. [En ligne] (page consultée le 12/03/2019)

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=465>

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2016). *Avis relatif à la borréliose de Lyme*. [En ligne] (page consultée le 08/05/2019)

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2017). *Actualisation des connaissances sur le risque de transmission des Borrelia via les produits sanguins labiles ou les greffes*. [En ligne] (page consultée le 08/05/2019) <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=623>

Haute Autorité de Santé (HAS). (2017). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours*. [En ligne] (page consultée le 23/06/2019) [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours)

Haute Autorité de Santé (HAS). (2018). *Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Méthode Recommandations pour la pratique clinique*. [En ligne] (page consultée le 30/04/2019) [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266\\_rbp\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_cd\\_2018\\_06\\_13\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf)

Haute Autorité de Santé (HAS). (2018). *Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT). Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques*. [En ligne] (page consultée le 23/03/2019) [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche\\_rbp\\_4\\_sppt-v1-180618.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_4_sppt-v1-180618.pdf)

Hazif-Thomas, C., et Hanon, C. (2015). *Profanes, soignants et santé mentale : Quelle ingérence ?* Doin - John Libbey Eurotext. p248

Heim, C., Ehlert, U., et Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.

[https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00035-9)

- Helon, B., Tłuczek, T. W., Buczyjan, A., et al. (2009). [Polymorphic mental disorders in the course of Lyme borreliosis--case study]. *Psychiatria Polska*, 43(3), 353-361.
- Hess, A., Buchmann, J., Zettl, U. K., et al. (1999). Borrelia burgdorferi central nervous system infection presenting as an organic schizophrenialike disorder. *Biological Psychiatry*, 45(6), 795.
- Hodzic, E., Feng, S., Holden, K., et al. (2008). Persistence of Borrelia burgdorferi following Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(5), 1728-1736.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01050-07>
- Hofhuis, A., Harms, M., van den Wijngaard, C., et al. (2015). Continuing increase of tick bites and Lyme disease between 1994 and 2009. *Ticks and tick-borne diseases*, 6(1), 69-74.  
<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.09.006>
- Hong, H., Kim, B. S., et Im, H.-I. (2016). Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *International Neuropsychology Journal*, 20(Suppl 1), S2-7. <https://doi.org/10.5213/inj.1632604.302>
- Hornig, M., Weissenböck, H., Horscroft, N., et al. (1999). An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 12102-12107. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12102>
- Horowitz, R. dr. (2014). *Soigner Lyme et les maladies chroniques inexplicées*. Axis Mediasciences T. Souccar. p576
- Howren, M. B., Lamkin, D. M., et Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 171-186.  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- Hubálek, Z. (2009). Epidemiology of Lyme Borreliosis. *Lyme Borreliosis*, 37, 31-50.  
<https://doi.org/10.1159/000213069>
- Humair, P., et Gern, L. (2000). The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe. *Microbes and Infection*, 2(8), 915-922.

- Hurley, R. A., et Taber, K. H. (2008). Acute and chronic Lyme disease: Controversies for neuropsychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(1), iv-6.  
<https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.iv>
- Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN). (2018). *Baromètre 2018*. [En ligne] (page consultée le 25/05/2019) <http://barometre.irsn.fr/essentiels2018/>
- Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). (2008). *Autopsie psychologique : Mise en oeuvre et démarches associées*. [En ligne] (page consultée le 02/06/2019)  
[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/100/expcol\\_2008\\_autopsie.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/100/expcol_2008_autopsie.pdf?sequence=1)
- Institut National de Veille Sanitaire (INVS). (10 mars 2017). *Décès par suicide et hospitalisations pour tentative de suicide en région*. [En ligne] (page consultée le 08/02/2018)  
[http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Sante-mentale/Donnees-de-surveillance-par-pathologie/Tentatives-de-suicide-et-suicides/Deces-par-suicide-et-hospitalisations-pour-tentative-de-suicide-en-region/\(region\)/0](http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Sante-mentale/Donnees-de-surveillance-par-pathologie/Tentatives-de-suicide-et-suicides/Deces-par-suicide-et-hospitalisations-pour-tentative-de-suicide-en-region/(region)/0)
- Institut National de Veille Sanitaire (INVS). (16/09/2013). *Interprétation d'un test sérologique lors d'une suspicion de borréliose de Lyme - Points sur les connaissances - Borréliose de Lyme*. [En ligne] (page consultée le 30 avril 2019) <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Points-sur-les-connaissances/Interpretation-d-un-test-serologique-lors-d-une-suspicion-de-borreliose-de-Lyme>
- Institut National de Veille Sanitaire (INVS). (31/07/2018). *Données épidémiologiques - Borréliose de Lyme*. [En ligne] (page consultée le 30 avril 2019) <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
- Jacobson, L., et Mariano, A. J. (2001). *General consideration on chronic pain, Bonica's Management of Pain*. Edited by Loeser JD, Butler SH, Chapman CR. Lippincott Williams et Wilkins, Philadelphia.

- Jacquet, C., Goehringer, F., Baux, E., et al. (2019). Multidisciplinary management of patients presenting with Lyme disease suspicion. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(2), 112-120.  
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.06.002>
- Jaulhac, B., Twizeyimana, F., Schamm, et al. (2017). Borrelia-Borrelia. *Précis de bactériologie clinique*, 94
- Jouda, F., Perret, J.-L., et Gern, L. (2004). Density of Questing Ixodes ricinus Nymphs and Adults Infected by Borrelia burgdorferi Sensu Lato in Switzerland: Spatio-Temporal Pattern at a Regional Scale. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 4(1), 23-32.  
<https://doi.org/10.1089/153036604773082960>
- Juchnowicz, D., Rudnik, I., Czernikiewicz, A., et al. (2002). [Mental disorders in the course of lyme borreliosis and tick borne encephalitis]. *Przegląd Epidemiologiczny*, 56 Suppl 1, 37-50.
- Kalish, R. A., Kaplan, R. F., Taylor, E., J et al. (2001). Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(3), 453-460.  
<https://doi.org/10.1086/318082>
- Kaplan, R. F., Jones-Woodward, L., Workman, K., et al. (1999). Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. *Applied Neuropsychology*, 6(1), 3-11. [https://doi.org/10.1207/s15324826an0601\\_1](https://doi.org/10.1207/s15324826an0601_1)
- Kaplan, R. F., Meadows, M. E., Vincent, L. C., et al. (1992). Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: Comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology*, 42(7), 1263-1267.
- Keller, W. R., Kum, L. M., Wehring, H. J., et al. (2013). A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(4), 337-342. <https://doi.org/10.1177/0269881112467089>
- Kepa, L., Oczko-Grzesik, B., et Badura-Glombik, T. (2008). [Evaluation of cerebrospinal fluid serotonin (5-HT) concentration in patients with post-Lyme disease syndrome--preliminary study]. *Przegląd Epidemiologiczny*, 62(4), 793-800.
- Kirkpatrick, B., et Miller, B. J. (2013). Inflammation and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*,

39(6), 1174-1179. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt141>

- Kisand, K. E., Prükk, T., Kisand, K. V., et al. (2007). Propensity to excessive proinflammatory response in chronic Lyme borreliosis. *APMIS*, 115(2), 134-141. [https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm\\_538.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_538.x)
- Klempner, M. S., Hu, L. T., Evans, J., et al. (2001). Two Controlled Trials of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms and a History of Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*, 345(2), 85-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450202>
- Kollikowski, H. H., Schwendemann, G., Schulz, M., et al. (1988). Chronic borrelia encephalomyeloradiculitis with severe mental disturbance: Immunosuppressive versus antibiotic therapy. *Journal of Neurology*, 235(3), 140-142.
- Koola, M. M., Sullivan, K. M., Earl, A. K., et al. (2015). Undiagnosed Lyme disease in adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 579-580.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.029>
- Kouchner (2002). LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, 2002-303 §.
- Krupp, L. B., Masur, D., Schwartz, J., et al. (1991). Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Archives of Neurology*, 48(11), 1125-1129.
- Kuhn, M., et Bransfield, R. (2014). Divergent opinions of proper Lyme disease diagnosis and implications for children co-morbid with autism spectrum disorder. *Medical Hypotheses*, 83(3), 321-325. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.06.005>
- Kuhn, M., Grave, S., Bransfield, R., et al. (2012). Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Medical Hypotheses*, 78(5), 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.01.037>
- Kurtenbach, K., Hanincová, K., Tsao, J. I., et al. (2006). Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nature Reviews. Microbiology*, 4(9), 660-669.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1475>
- Lantos, P. M., Auwaerter, P. G., et Wormser, G. P. (2014). A systematic review of Borrelia



burgdorferi morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(5), 663-671. <https://doi.org/10.1093/cid/cit810>

Laroche, F. (2018a). La fibromyalgie : Diagnostic positif, diagnostics différentiels et diagnostics associés. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 85(4), 287-294. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.07.002>

Laroche, F. (2018b). La fibromyalgie : Diagnostic positif, diagnostics différentiels et diagnostics associés. */data/revues/18786227/v85i4/S187862271830078X/*. Consulté à l'adresse <https://www.em-consulte.com/en/article/1243630>

Le Belle, J. E., Sperry, J., Ngo, A., et al. (2014). Maternal inflammation contributes to brain overgrowth and autism-associated behaviors through altered redox signaling in stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports*, 3(5), 725-734. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.09.004>

Lefève, C. (2014). De la philosophie de la médecine de Georges Canguilhem à la philosophie du soin médical. *Revue de métaphysique et de morale*, N° 82(2), 197-221.

Legatowicz-Koprowska, M., Gziut, A. I., Walczak, E., et al. (2008). [Borreliosis--simultaneous Lyme carditis and psychiatric disorders--case report]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 24(143), 433-435.

Leitlinien. (2011). *Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose*. [En ligne] (page consultée le 12/11/2018) <http://www.borreliose-gesellschaft.de/assets/files/Leitlinien.pdf>

Lindgren, E., Jaenson, T., Menne, B., et World Health Organisation (WHO). (2006). *Lyme borreliosis in Europe : Influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures*. Consulté à l'adresse Copenhagen: WHO Regional Office for Europe website: <https://www.lympact.fr/documents/E89522.pdf>

Lindgren, M., Torniaainen-Holm, M., Härkänen, T., et al. (2018). The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. *Schizophrenia Research*, 193, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.052>

- Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., et al. (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological Psychiatry*, 66(3), 287-292. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.030>
- Ling, V. J., Lester, D., Mortensen, P. B., et al. (2011). Toxoplasma gondii seropositivity and suicide rates in women. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(7), 440-444. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221416e>
- Ljøstad, U., et Mygland, Å. (2012). The phenomenon of « chronic Lyme » ; an observational study. *European Journal of Neurology*, 19(8), 1128-1135. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03691.x>
- Luthy, C., Cedraschi, N., De Tonnac, A., et al. (2003). Symptômes médicalement inexplicés en médecine interne : Recommandations pour la prise en charge hospitalière. *Revue Médicale Suisse*, 1. Consulté à l'adresse <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2435/22971>
- Maccauda, M. M., Erickson, P., Miller, J., et al. (2011). Long-Term Lyme Disease Antibiotic Therapy Beliefs Among New England Residents. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 11(7), 857-862. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0116>
- MacDonald, K. L., Osterholm, M. T., LeDell, K. H., et al. (1996). A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 100(5), 548-554. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00017-4)
- Makhani, N., Morris, S. K., Page, A. V., et al. (2011). A twist on Lyme : The challenge of diagnosing European Lyme neuroborreliosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1), 455-457. <https://doi.org/10.1128/JCM.01584-10>
- Marangoni, A., Sparacino, M., Cavrini, F., et al. (2005). Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culture-confirmed Lyme disease in Italy. *Journal of Medical Microbiology*, 54(4), 361-367. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45853-0>
- Markeljević, J., Sarac, H., et Rados, M. (2011). Tremor, seizures and psychosis as presenting symptoms in a patient with chronic lyme neuroborreliosis (LNB). *Collegium Antropologicum*, 35 Suppl 1, 313-318.

- Marques, A. (2008). Chronic Lyme Disease: An appraisal. *Infectious disease clinics of North America*, 22(2), 341-360. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.011>
- Marques, A. R., Stock, F., et Gill, V. (2000). Evaluation of a new culture medium for *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(11), 4239-4241.
- Marzillier, S. L. (2009, February). Why psychologists need to know about Lyme disease. In *Clinical Psychology Forum* (Vol. 194, pp. 37-41).
- Mattingley, D. W., et Koola, M. M. (2015). Association of Lyme Disease and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type : Is it Inflammation Mediated? *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(2), 243-246. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155660>
- Maud, C., et Berk, M. (2013). Neuropsychiatric presentation of Lyme disease in Australia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(4), 397-398.  
<https://doi.org/10.1177/0004867412461694>
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*, 30(2), 191-197
- Meriläinen, L., Brander, H., Herranen, A., et al. (2016). Pleomorphic forms of *Borrelia burgdorferi* induce distinct immune responses. *Microbes and Infection*, 18(7-8), 484-495.  
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.04.002>
- Meyer, U. (2013). Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology et Biological Psychiatry*, 42, 20-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.003>
- Miklossy, J. (2011). Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 90. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-90>
- Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 13(4), 278-294.  
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba>
- Miller, A. H., Maletic, V., et Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732-741.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>

- Miller, A. H., et Raison, C. L. (2015). Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders?: Where the Rubber Meets the Road. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 527-528. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.22>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., et al. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2019). *Maladie de Lyme*. [En ligne] (page consultée le 05/06/2019). : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/maladie-de-lyme>
- Moldofsky, H. (1995). Sleep, neuroimmune and neuroendocrine functions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmunology*, 5(1), 39-56.
- Monfrim, X., Gazal, M., Leon, P. B. D., et al. (2014). Immune dysfunction in bipolar disorder and suicide risk: Is there an association between peripheral corticotropin-releasing hormone and interleukin-1 $\beta$ ? *Bipolar Disorders*, 16(7), 741-747. <https://doi.org/10.1111/bdi.12214>
- Moniuszko, A., Czupryna, P., Zajkowska, J., et al. (2009). [Post Lyme syndrome as a clinical problem]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 26(153), 227-230.
- Monji, A., Kato, T., et Kanba, S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(3), 257-265.
- Morgan, J. T., Chana, G., Abramson, I., et al. (2012). Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain Research*, 1456, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.036>
- Mortensen, C. R., Becker, D. V., Ackerman, J. M., et al. (2010). Infection breeds reticence: The effects of disease salience on self-perceptions of personality and behavioral avoidance tendencies. *Psychological Science*, 21(3), 440-447. <https://doi.org/10.1177/0956797610361706>

- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., et al. (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 372. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
- Nadelman, R. B., Herman, E., et Wormser, G. P. (1997). Screening for Lyme disease in hospitalized psychiatric patients : Prospective serosurvey in an endemic area. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 64(6), 409-412.
- Nadelman, Robert B., Hanincová, K., Mukherjee, P., et al. (2012). Differentiation of Reinfection from Relapse in Recurrent Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1883-1890. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114362>
- Nadelman, R.B., Nowakowski, J., Forseter, G., et al. (1993). Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: Report of a prospective study. *The American journal of medicine*, 94(6), 583–588.
- Najjar, S., et Pearlman, D. M. (2015). Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research*, 161(1), 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.041>
- National Guideline Clearinghouse (NGC). (05/10/2014). *FAQ*. [En ligne] (page consultée le 8/05/2019), <https://web.archive.org/web/20141005014358/http://www.guideline.gov/faq.aspx>
- Nelson, C. A., Saha, S., Kugeler, K. J., et al. (2015). Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerging Infectious Diseases*, 21(9), 1625-1631. <https://doi.org/10.3201/eid2109.150417>
- Neumärker, K. J., Dudeck, U., et Plaza, P. (1989). [*Borrelia* encephalitis and catatonia in adolescence]. *Der Nervenarzt*, 60(2), 115-119.
- Nitrini, R. (2008). Clinical and therapeutic aspects of dementia in syphilis and Lyme disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 819-823. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01271-7](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01271-7)
- Notredame, C., Pauwels, N., Walter, M., et al. (2015). [Media coverage of suicide : From the epidemiological observations to prevention avenues]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 44(12 Pt 1), 1243-1250. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.07.018>

- Nowakowski, J., Nadelman, R. B., Sell, R., et al. (2003). Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *The American Journal of Medicine*, 115(2), 91-96.
- O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., et al. (2007). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3), 326-331. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.013>
- O'Connell, S. (1996). Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme (EUCALB). *Eurosurveillance*, 1(3), 23-24. <https://doi.org/10.2807/esm.01.03.00172-fr>
- Oczko-Grzesik, B., Kępa, L., Puszcz-Matlińska, M., et al. (2017). Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 24(1), 33-38. <https://doi.org/10.5604/12321966.1229002>
- Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., et al. (2013). Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 103(4), 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.003>
- Oksi, J., Kalimo, H., Marttila, R. J., et al. (1996). Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis: A report on three patients and review of literature. *Brain*, 119(6), 2143-2154. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.2143>
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (1994). Classification internationale des maladies. Chapitre V (F) : troubles mentaux et troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Dixième révision. Genève.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2014). *10 faits sur la santé mentale*. [En ligne] (page consultée le 30/04/2019) [https://www.who.int/features/factfiles/mental\\_health/fr/](https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/fr/)
- Onore, C., Careaga, M., et Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(3), 383-392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
- Papo, T. (2007). Certains symptômes cliniques aspécifiques ont-ils une origine borrélienne? *Médecine*

*et Maladies Infectieuses*, 37(7), 507-510. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2007.01.009>

Pasareanu, A. R., Mygland, Å., et Kristensen, Ø. (2012). A woman in her 50s with manic psychosis.

*Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, 132(5), 537-539. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.0683>

Peretti-Watel, P., Ward, J., Lutaud, R., et al. (2019). Lyme disease: Insight from social sciences.

*Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(2), 133-139.

<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.12.005>

Perrot, S., Bouhassira, D., et Fermanian, J. (2010). Development and validation of the fibromyalgia rapid screening tool (FiRST). *Pain*, 150(2), 250-256.

Pfister, H.W. et Rupprecht, T. A. (2006). Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 296 Suppl 40, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.12.003>

Pfister, H.W., Preac-Mursic, V., Wilske, B., et al (1993). Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurology*, 43(2), 433-433.

Phillips, A. C., Carroll, D., et Der, G. (2015). Negative life events and symptoms of depression and anxiety: Stress causation and/or stress generation. *Anxiety, Stress, and Coping*, 28(4), 357-371.

<https://doi.org/10.1080/10615806.2015.1005078>

Phillips, D. P. (1985). The Werther effect. <https://doi.org/10.1002/j.2326-1951.1985.tb02929.x>

Planche, P., et Botbol, M. (2013). Maladie de Lyme, syndrome autistique et traitement antibiotique :

Une réflexion à partir d'un cas. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 171(10), 711-715. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.09.003>

Pollmächer, T., Haack, M., Schuld, A., et al. (2000). Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research*, 34(6), 369-382.

Popławska, R., Szulc, A., Zajkowska, J., et al. (1999). [Neuroborreliosis: A psychiatric problem?].

*Psychiatria Polska*, 33(2), 241-250.

Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., et al. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia:

A systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, 63(8), 801-808.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.09.024>

- Pourette, D. (2002). Janine Barbot, Les Malades en mouvements. La médecine et la science à l'épreuve du sida. Paris, Balland, 2002, 307 p. (« Voix et regards »). *L'Homme. Revue française d'anthropologie*, (164), 188-190.
- Rabeharisoa, V. (2003). Barbot J., Les malades en mouvements. La médecine et la science à l'épreuve du sida. *Politix. Revue des sciences sociales du politique*, 16(61), 219-223.
- Rachman, M., et Garfield, D. A. (1998). Lyme disease and secondary depression: Universal lessons from an uncommon case. *Psychosomatics*, 39(3), 301-302. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(98\)71353-2](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(98)71353-2)
- Rapin, I. (1997). Autism. *The New England Journal of Medicine*, 337(2), 97-104.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199707103370206>
- Rebman, A. W., Bechtold, K. T., Yang, T., et al. (2017). The clinical, symptom, and quality of life characterization of a well-defined group of patients with post-treatment Lyme disease syndrome. *Frontiers in medicine*, 4, 224.
- Reid, M. C. (1998). The Consequences of Overdiagnosis and Overtreatment of Lyme Disease: An Observational Study. *Annals of Internal Medicine*, 128(5), 354. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-5-199803010-00003>
- Réus, G. Z., Fries, G. R., Stertz, L., et al. (2015). The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*, 300(Supplement C), 141-154.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>
- Revil Signorat, A., et Gonnet, F. (2014). *Vécu et représentations de la maladie des patients pensant être atteints de la maladie de Lyme* (Thèse d'exercice). Université Joseph Fourier, Grenoble, France.
- Rizzoli, A., Hauffe, H., Carpi, G., et al. (2011). Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveillances : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 16(27).
- Roche, M. L., Ader, F., Durand, M. C., et al. (2008). [Results of a prospective standardized study of



- 30 patients with chronic neurological and cognitive disorders after tick bites]. *Medecine et maladies infectieuses*, 38(10), 543-548. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.06.007>
- Roelcke, U., Barnett, W., Wilder-Smith, E., et al. (1992). Untreated neuroborreliosis: Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report. *Journal of Neurology*, 239(3), 129-131.
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., et al. (2014). Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology et Biological Psychiatry*, 53, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>
- Rudnik-Szałaj, I., Popławska, R., Zajkowska, J., et al. (2001). [Mental disorders in Lyme disease]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 11(65), 460-462.
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine. *BMJ: British Medical Journal*, 313(7050), 170.
- Salomon, J. (2019). The Lyme disease plan of the French Directorate General for Health. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(2), 81-82. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.12.003>
- Sanogo, Y. O., Zeaiter, Z., Caruso, G., et al. (2003). Bartonella henselae in Ixodes ricinus Ticks (Acari: Ixodida) Removed from Humans, Belluno Province, Italy. *Emerging Infectious Diseases*, 9(3), 329-332. <https://doi.org/10.3201/eid0903.020133>
- Sapi, E., Kaur, N., Anyanwu, S., et al. (2011). Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi. *Infection and Drug Resistance*, 4, 97-113. <https://doi.org/10.2147/IDR.S19201>
- Savard, G. (2003). Enjeux et limites de la médecine factuelle (Evidence-based medicine) Mémoire de DEA en éthique médicale et biologique : Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker
- Schiepers, O. J. G., Wichers, M. C., et Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology et Biological Psychiatry*, 29(2), 201-217. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>

- Schroeter, M. L., Steiner, J., et Mueller, K. (2011). Glial pathology is modified by age in mood disorders--a systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies. *Journal of Affective Disorders, 134*(1-3), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.008>
- Schumacher. (2019). *L'éthique de la dépendance face au corps vulnérable*. Erès. p320
- Schutzer, S. E., et Natelson, B. H. (1999). Absence of *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in chronic fatigue syndrome. *Neurology, 53*(6), 1340-1340. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.6.1340>
- Septfons, A. (2018). Borréliose de Lyme : Estimation de l'incidence hospitalière en France de 2005 à 2016 / Lyme Borreliosis : Estimated hospital incidence in France from 2005 to 2016. (19-20), 7.
- Shadick, N. A., Phillips, C. B., Logigian, E. L., et al. (1994). The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine, 121*(8), 560-567.
- Sherr, V. T. (2000). Panic attacks may reveal previously unsuspected chronic disseminated lyme disease. *Journal of Psychiatric Practice, 6*(6), 352-356.
- Sigal, L. H. (1990). Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *The American Journal of Medicine, 88*(6), 577-581.
- Slovic, P. (1987). Perception of risk. *Science, 236*(4799), 280-285. <https://doi.org/10.1126/science.3563507>
- Smart, B. (1994). Reviews : Ulrich Beck, *Risk Society : Towards a New Modernity* (London and New York, Sage, 1992). *Thesis Eleven, 37*(1), 160-165. <https://doi.org/10.1177/072551369403700115>
- Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., et al. (2007). Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 27*(40), 10695-10702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>
- Sno, H. N. (2012). [Signs and significance of a tick-bite : Psychiatric disorders associated with Lyme

disease]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 54(3), 235-243.

Solomon, S. P., Hilton, E., Weinschel, B. S., et al. (1998). Psychological factors in the prediction of Lyme disease course. *Arthritis Care and Research: The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, 11(5), 419-426.

Société de Pathologie Infectieuse Française (SPILF). (2006). *Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives*. 17. [En ligne] (page consultée le 03/06/2018) [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)

Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., et al. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 461-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)

Steere, A. C., Taylor, E., McHugh, G. L., et al. (1993). The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA*, 269(14), 1812-1816.

Steere, Allen C., Coburn, J., et Glickstein, L. (2004). The emergence of Lyme disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(8), 1093-1101. <https://doi.org/10.1172/JCI21681>

Stein, S. L., Solvason, H. B., Biggart, E., et al. (1996). A 25-year-old woman with hallucinations, hypersexuality, nightmares, and a rash. *The American Journal of Psychiatry*, 153(4), 545-551. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.545>

Steiner, J., Biela, H., Brisch, R., et al. (2008). Immunological aspects in the neurobiology of suicide : Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *Journal of Psychiatric Research*, 42(2), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.10.013>

Stertz, L., Magalhães, P. V. S., et Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition ? The relevance of microglial activation. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 19-26. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4>

Straubinger, R. K., Summers, B. A., Chang, Y. F., et al. (1997). Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(1), 111-116.

Stricker, R. B. (2007). Counterpoint: Long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the*

*Infectious Diseases Society of America*, 45(2), 149-157. <https://doi.org/10.1086/518853>

Strnad, M., Hönig, V., Růžek, D., et al. (2017). Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi*

Sensu Lato Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks. *Applied and Environmental*

*Microbiology*, 83(15). <https://doi.org/10.1128/AEM.00609-17>

Sundin, J. R. B., Øksengård, A. R., Røste, L. S., et al. (2014). [Woman in her 70s with rapidly

increasing cognitive impairment]. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for*

*Praktisk Medicin, Ny Raekke*, 134(16), 1577-1580. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0663>

Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., et al. (2013). Microglial activation in young adults with autism

spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 49-58.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.272>

Swardfager, W., Lanctôt, K., Rothenburg, L., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in

Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 68(10), 930-941.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>

Sykes, R. A., et Makiello, P. (2017). An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe†.

*Journal of Public Health (Oxford, England)*, 39(1), 74-81.

<https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw017>

Szulzyk, T., et Flisiak, R. (2012). Lyme borreliosis. *Annals of Parasitology*, 58(2), 63-69.

Tager, F. A., Fallon, B. A., Keilp, J., et al. (2001). A controlled study of cognitive deficits in children

with chronic Lyme disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*,

13(4), 500-507. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.4.500>

Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Jiang, S., et al. (2012). Microglia in the cerebral cortex in autism.

*Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(12), 2569-2584.

<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1513-0>

Theoharides, T. C., Angelidou, A., Alysandratos, K.-D., et al. (2012). Mast cell activation and autism.

*Biochimica Et Biophysica Acta*, 1822(1), 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.017>

Theoharides, T. C., Asadi, S., et Patel, A. B. (2013). Focal brain inflammation and autism. *Journal of*

*Neuroinflammation*, 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-46>

- Theoharides, T. C., et Zhang, B. (2011). Neuro-inflammation, blood-brain barrier, seizures and autism. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 168. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-168>
- Treib, J., Grauer, M. T., Haass, A., et al. (2000). Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Lyme Borreliosis. *European Neurology*, 43(2), 107-109. <https://doi.org/10.1159/000008144>
- Tversky, A., et Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, 185(4157), 1124-1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>
- Tynan, R. J., Weidenhofer, J., Hinwood, M., et al. (2012). A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(3), 469-479. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>
- Van Berckel, B. N., Bossong, M. G., Boellaard, R., et al. (2008). Microglia activation in recent-onset schizophrenia: A quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 64(9), 820-822. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.025>
- Van den Bergen, H. A., Smith, J. P., et van der Zwan, A. (1993). [Lyme psychosis]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 137(41), 2098-2100.
- Van den Wijngaard, C., Hofhuis, A., Wong, A., et al. (2017). The cost of Lyme borreliosis. *European Journal of Public Health*, 27(3), 538-547.
- Vanthomme, K., Bossuyt, N., Boffin, N., et al. (2012). Incidence and management of presumption of Lyme borreliosis in Belgium: Recent data from the sentinel network of general practitioners. *European Journal of Clinical Microbiology et Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 31(9), 2385-2390. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1580-3>
- Vayssier-Taussat, M., Moutailler, S., Michelet, L., et al. (2013). Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe. *PLOS ONE*, 8(11), e81439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081439>
- Vercueil (2016) *La loi de Brandolini ou le principe d'asymétrie du baratin : un défi pour les scientifiques* [En ligne] (consulté le 26/05/2019) <https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/la-loi-de-brandolini-ou-le-principe-d->

- Voitey, M., Bouiller, K., Moreau, J., et al. (2018). Suspicion de borréliose de Lyme : Parcours de soins avant la consultation en infectiologie et apport de l'infectiologue. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 48(4, Supplement), S14. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.050>
- Vrethem, M., Hellblom, L., Widlund, M., et al. (2002). Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis -- a questionnaire follow-up study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(4), 205-208.
- Waniek, C., Prohovnik, I., Kaufman, M. A., et al. (1995). Rapidly progressive frontal-type dementia associated with Lyme disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(3), 345-347. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.3.345>
- Westervelt, H. J., et McCaffrey, R. J. (2002). Neuropsychological functioning in chronic Lyme disease. *Neuropsychology Review*, 12(3), 153-177.
- Wichers, M. C., et Maes, M. (2004). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of Psychiatry et Neuroscience: JPN*, 29(1), 11-17.
- Wiktorowicz, J. E., et Soman, K. V. (2016). Discovery of Candidate Biomarkers. In H. Mirzaei et M. Carrasco (Éd.), *Modern Proteomics – Sample Preparation, Analysis and Practical Applications* (p. 443-462). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-41448-5\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-41448-5_21)
- Wilking, H., et Stark, K. (2014). Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 5(3), 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.010>
- Wimmer, J., et Quandt, T. (2006). Living in the Risk Society. *Journalism Studies*, 7(2), 336-347. <https://doi.org/10.1080/14616700600645461>
- Wormser, G. P., Dattwyler, R. J., Shapiro, E. D., et al. (2006). The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43(9), 1089-1134. <https://doi.org/10.1086/508667>

- Wormser, G. P., Nadelman, R. B., Dattwyler, R. J., et al. (2000). Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 31(Supplement\_1), S1-S14.  
<https://doi.org/10.1086/314053>
- Wormser, G. P., et Shapiro, E. D. (2009). Implications of gender in chronic Lyme disease. *Journal of Women's Health* (2002), 18(6), 831-834. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1193>
- Wormser, G. P., Weitzner, E., McKenna, D., et al. (2015). Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(2), 244-247. <https://doi.org/10.1093/cid/civ277>
- Yiannakoulis, N., Tooby, R., et Sturrock, S. L. (2017). Celebrity over science ? An analysis of Lyme disease video content on YouTube. *Social Science et Medicine*, 191, 57-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.08.042>
- Yolken, R., Torrey, E. F., et Dickerson, F. (2017). Evidence of increased exposure to *Toxoplasma gondii* in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(11), e0006040. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006040>
- Zotter, S., Koch, J., Schlachter, K., Katzensteiner, S., et al. (2013). Neuropsychological profile of children after an episode of neuroborreliosis. *Neuropediatrics*, 44(6), 346-353.  
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1349724>





## ANNEXES

### I- TABLEAU RECAPITULATIF DES RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES CONCERNANT LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES D'INFECTION A BORRELIA BUGDORFERI

		Description clinique	Stratégie diagnostique	Stratégie thérapeutique
Formes disséminées précoces	Forme localisée	Lésion érythémateuse annulaire de quelques centimètres de diamètre centrée sur le point d'inoculation, qui s'étend de manière centrifuge avant de disparaître spontanément à partir du centre, en plusieurs semaines, indolore et non prurigineuse	-Anamnèse et examen clinique compatibles -Pas d'examens complémentaires recommandés	-En première intention : doxycycline (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 14 jours. -En deuxième intention : azithromycine (1000mg le 1er jour puis 500mg/j chez l'adulte ou 20mg/kg/j sans dépasser 500mg/j chez l'enfant en 1 prise) pendant 7 jours.
	EM multiples	Lésions érythémateuses annulaires de quelques centimètres de diamètre centrées sur le point d'inoculation, qui s'étendent de manière centrifuge avant de disparaître spontanément à partir du centre, en plusieurs semaines, indolores et non prurigineuses, peuvent être retrouvés à distance du site d'inoculation	-Anamnèse et examen clinique compatibles -Pas d'examens complémentaires recommandés	-En première intention : doxycycline (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 14 jours. -En deuxième intention : azithromycine (1000mg le 1er jour puis 500mg/j chez l'adulte ou 20mg/kg/j sans dépasser 500mg/j chez l'enfant en 1 prise) pendant 10 à 14j

<b>Lymphocytome borrélien</b>	Lésion nodulaire ou en plaque unique de couleur rouge bleue ou violacée. Indolore, et se situe le plus souvent sur le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire ou le scrotum	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnèse et examen clinique compatibles</li> <li>-Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)</li> <li>-Si doute diagnostique : biopsie cutanée avec analyse histologique (infiltrat lymphocytaire avec aspect de pseudo-lymphome) ou bien recherche de <i>Borrelia burgdorferi</i> par culture PCR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-En première intention : doxycycline (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 14 jours.</li> <li>-En deuxième intention : azithromycine (1000mg le 1er jour puis 500mg/j chez l'adulte ou 20mg/kg/j sans dépasser 500mg/j chez l'enfant en 1 prise) pendant 10 à 14j</li> </ul>
<b>Atteintes neurologiques précoces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Atteintes du système nerveux périphérique (SNP) : méningo-radculite, atteintes multi-radicales, multi-tronculaires ou plexiques.</li> <li>-Atteintes du système nerveux central (SNC) : méningite, méningomyélite méningo-encéphalite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnèse et examen clinique compatibles</li> <li>-Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)</li> <li>-Ponction lombaire avec cytologie et biochimie du liquide cérébro-rachidien (LCR) et établissement de l'index anticorps anti <i>Borrelia burgdorferi</i> (Bb) (LCR/sérum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-En cas de méningite : 2g/j de ceftriaxone en IV, ou bien 200mg/j de doxycycline per os durant 21j.</li> <li>-En cas de paralysie faciale périphérique (chez l'enfant) : 100mg/Kg/j d'amoxicilline en 3 prises. -Les corticoïdes ne sont pas recommandés dans la neuroborréliose de lyme précoce.</li> </ul>

Formes cardiaques, articulaires et ophtalmo-logiques précoces et tardives	Cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire (BAV), myocardites, péricardites ou pancardites	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnèse et examen clinique compatibles</li> <li>-Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hospitalisation pour surveillance cardiologique rapprochée.</li> <li>-Ceftriaxone IV (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) avec relais per os dès que possible par doxycycline (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 21 jours.</li> <li>-Si prise en charge en ambulatoire : doxycycline per os (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline per os (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 21 jours.</li> </ul>
	Articulaire	Mono ou oligo-arthrites des grosses articulations (en particulier au niveau des genoux)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnèse et examen clinique compatibles</li> <li>-Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)</li> <li>-PCR sur liquide articulaire à la recherche de <i>Borrelia burgdorferi</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-En première intention : doxycycline per os (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 28 jours.</li> <li>-En deuxième intention : ceftriaxone (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) durant 28 jours.</li> </ul>
	Ophtalmologique	Conjonctivite, kératite, épisclérite, rétinopathie ou bien neuropathie ophtalmique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnèse et examen clinique compatibles</li> <li>-Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)</li> <li>-PCR à la recherche de <i>Borrelia burgdorferi</i> après ponction de l'humeur aqueuse</li> <li>-+/- Sérologie dans le LCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ceftriaxone en IV (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) ou doxycycline (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) ou amoxicilline (3g/j chez l'adulte ou 50mg/kg/j sans dépasser 4g/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 21 jours.</li> <li>-Traitement corticoïde local en cas de conjonctivite, d'uvéite ou d'épisclérite,</li> <li>-Traitement corticoïde systémique en cas de formes sévères postérieures et neuro-ophtalmiques.</li> </ul>

<b>Formes disséminées tardives (&gt;6m après PDT)</b>	<b>Cutanée (ACA)</b>	Erythème violacé oedémateux, homogène et diffus, prédominant sur la face dorsale d'une extrémité en regard des articulations, évoluant progressivement vers une atrophie cutanée	-Anamnèse et examen clinique compatibles -Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)	-En première intention : doxycycline per os (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) pendant 28j. -En deuxième intention : ceftriaxone en IV (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) pendant 28j -Chaussettes de contention si besoin
	<b>Neurologique</b>	-Atteintes du SNC : encéphalomyélite chronique progressive, encéphalite progressive, céphalées chroniques, hydrocéphalie chronique, vascularites cérébrales -Atteintes du SNP : polyneuropathies sensitives asymétriques et polyneuropathies distales asymétriques	-Anamnèse et examen clinique compatibles -Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB) -Ponction de LCR à la recherche d'une hypercellularité lymphocytaire, d'une hyperprotéinorachie sans hypoglycorachie, et d'un index Ac anti <i>Borrelia burgdorferi</i> positif	-En première intention : ceftriaxone en IV (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) pendant 28j. -En deuxième intention : doxycycline per os (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) pendant 28j, ou bien pénicilline G en IV (24 MUI/J) pendant 28j.
	<b>Psychiatrique</b>	Troubles anxieux (trouble panique, TOCs) et de l'humeur (épisode dépressif majeur, épisode maniaque).	-Anamnèse et examen clinique compatibles -Sérologie sanguine recommandée (test à 2 niveaux ELISA +/- WB)	-En première intention : ceftriaxone en IV (2g/j chez l'adulte ou 75mg/kg/j chez l'enfant) pendant 28j. -En deuxième intention : doxycycline per os (200mg/j chez l'adulte ou 4mg/kg/j sans dépasser 100mg/prise chez l'enfant en 2 prises) pendant 28j, ou bien pénicilline G en IV (24 MUI/J) pendant 28j.

## II- TABLEAUX RECAPITULATIFS DES ETUDES EN FONCTION DES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES

### ANXIO DEPRESSION

MALADIE DE LYME ET ANXIO DEPRESSION (36 articles)		
Type d'étude Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Méta analyse (n = 1)</b>		
Cairns V et al (2005, Royaume-Uni)	5 études 504 patients contre 530 témoins	-Post treatment Lyme disease syndrome ou syndrome de maladie de Lyme post- traitement (PTLDS) = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDS = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique
<b>Etude de cohorte (n = 7)</b>		
Gustaw K et al (2001, Pologne)	Groupe de 33 patients (12 hommes et 21 femmes) ayant tous souffert de neuroborréliose de Lyme	-33,3% ont présenté des troubles du sommeil -27,6% ont présenté des troubles cognitifs (troubles de mémoire subjectifs) -21,2% des troubles du cours de la pensée ou de la mémoire objectifs -50% des douleurs et une dépression
Juchnowicz D et al (2001, Pologne)	-Patients souffrant de Lyme (77 d'arthrite, 20 de neuroborréliose (NB), 26 de manifestations cutanées) contre 51 témoins - Evaluation psychiatrique clinique + échelles (Hamilton + BDI) A J0 et à 6 mois	-Présence de dépression et de troubles cognitifs dans la phase aigüe de la maladie de Lyme ainsi qu'à 3 à 6 mois après le début de la maladie

Djukic M et al (2011, Allemagne)	-95 Patients avec suspicion de neuroborréliose (NB) chronique	- 25,3% ont présenté des symptômes sans cause somatique - 38,9% ont reçu un autre diagnostic que la maladie de Lyme - 29,5% ont présenté des symptômes sans cause organique - 6,3% ont présenté des symptômes de PTLDs => Symptômes plus fréquents : douleurs / dépression / fatigue chronique
Ljøstad, U. et al (2012, Norvège)	-29 patients qui attribuent leurs troubles à une ML	- Les patients qui attribuent leurs troubles à la maladie de Lyme ne sont pas plus déprimés / anxieux / hypochondriaques que la population générale -Mais ils ont une moins bonne qualité de vie, plus de fatigue, et ont plus d'attentes négatives par rapport à leur maladie
Aucort JN et al (2013, USA)	-Suivi de 63 patients ayant eu un érythème migrant (EM) et des symptômes évalués par le BDI et la SF-36	-36% des patients souffrant de maladie de Lyme ont développé un PTLDs à 6 mois après le traitement antibiotique : *36% de fatigue *20% de douleurs *45% de troubles cognitifs *<10% de dépression -Pas de différence significative pour la dépression entre les patients souffrant ou non de PTLDs -Mais : moins bonne qualité de vie chez les patients ayant développé un PTLDs (selon SF-36)
Chandra AM et al (2013, USA)	-37 patients diagnostiqués atteints de ML selon critères CDC *BDI *Echelle d'anxiété de Zung *fonctionnement cognitif *Fatigue Severity Scale *SF 36 (qualité de vie)	-La fatigue entraîne une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités physiques -La fatigue et la dépression entraînent une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités intellectuelles
Oczko-Grzesik B et al (2017, Pologne)	-121 patients (61 femmes, 60 hommes) ; âge moyen 46 ans, stade avancé de borréliose de Lyme (BL) : - 46 patients (38%) atteints d'arthrite de Lyme et 75 patients (62%) atteints de neuroborréliose	-Significativement plus de troubles cognitifs retrouvés chez les patients atteints de neuroborréliose que chez les patients atteints d'arthrite de Lyme (14,7% contre 4,3%), et chez les femmes par rapport aux hommes (23,3% contre 8,9% chez les patients atteints de neuroborréliose et 6,5% contre 0 chez les patients atteints d'arthrite de Lyme) -Significativement plus de troubles dépressifs (dépression légère) chez les patients atteints de neuroborréliose comparativement au groupe de patients atteints d'arthrite de Lyme (50,7% contre 39,1%), et d'avantage chez les femmes atteintes de neuroborréliose (60%).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation :</li> <li>*fonctionnement cognitif</li> <li>* Mini-Mental State Examination (MMSE)</li> <li>*Clock Drawing Test (CDT)</li> <li>*BDI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence supérieure de troubles anxieux chez les patients atteints de neuroborréliose (44%), à la fois chez les femmes (36,7%) et les hommes (48,9%)</li> <li>-Fréquence plus élevée de troubles affectifs par rapport aux déficits cognitifs, à la fois chez les patients atteints d'arthrite de Lyme et de neuroborréliose</li> </ul>
<b>Etudes Cas témoin (n = 7)</b>		
Kaplan RF et al (1992, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-20 patients avec encéphalopathie de Lyme contre 11 patients atteints de fibromyalgie contre 11 patients déprimés</li> <li>-Evaluation :</li> <li>*California Verbal Learning Test,</li> <li>*échelle de mémoire de Wechsler,</li> <li>*figure de Rey</li> <li>*MMPI</li> <li>*Beck Depression Inventory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les troubles psychiatriques observés dans la maladie de Lyme (dépression, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue) sont d'origine organique (encéphalopathie de Lyme), et non pas des réactions psychiatriques à la maladie chronique</li> </ul>
Kaplan RF (1999, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-14 patients souffrant de maladie de Lyme (ML) avec anomalies du LCR contre patients souffrant de ML avec LCR normal contre 15 sujets contrôles sains</li> <li>-Batterie de tests neuropsychologiques et de personnalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas de corrélation entre dépression et troubles cognitifs dans la maladie de Lyme</li> </ul>
Elkins LE et al (1999, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-20 patients souffrant de maladie de Lyme contre témoins sains</li> <li>-Evaluation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PTLDs (Dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs)</li> <li>- Pas plus de troubles psychiatriques chez les patients souffrant de PTLDs que chez les témoins, mais moins d'affects positifs et plus d'affects négatifs (similaire au syndrome de fatigue chronique)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>*check-list symptômes Lyme</li> <li>*questionnaire psy</li> <li>*échelle des affects</li> <li>*tests neuro-psychologiques</li> </ul>	
Vrethern M et al (2002, Suède)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-106 patients atteints de neuroborréliose contre 123 sujets contrôles avec érythème migrans</li> <li>-Questionnaire envoyé aux cas et aux témoins concernant leur santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-50% des patients du groupe neuroborréliose ont des symptômes persistants contre 16% du groupe témoin</li> <li>-Significativement plus de troubles cognitifs, de dépression et de douleurs chez les patients atteints de neuroborréliose par rapport aux témoins</li> </ul>
Dersch R et al (2015, Allemagne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-30 sujets souffrant de NBL contre 35 volontaires sains</li> <li>- évaluation :</li> <li>*SF36</li> <li>*échelle gravité fatigue</li> <li>*BDI</li> <li>*évaluation cognitive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la fatigue, la qualité de vie, la dépression ou les troubles cognitifs</li> <li>- Seuls quelques patients atteints de la maladie de Lyme ayant reçu un traitement antibiotique peuvent présenter quelques symptômes résiduels (PTLDs)</li> </ul>
Bechtold KT et al (2017, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-107 patients atteints de ML précoce confirmée contre 26 témoins sains</li> <li>-Évalués à l'aide d'instruments standardisés pour la douleur, la fatigue, les symptômes dépressifs, le retentissement fonctionnel et le fonctionnement cognitif.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Avant le traitement antibiotique, statistiquement plus de fatigue, de douleur et de dépression chez les patients atteints de la maladie de Lyme que les contrôles.</li> <li>- cette différence disparaît après le traitement</li> <li>-En utilisant des analyses de sous-groupes, certains patients éprouvent des symptômes persistants fonctionnels</li> </ul>
Rebman AW et al (2017, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 61 patients souffrant de PTLDS contre 26 témoins sains</li> <li>-Évaluation :</li> <li>*échelle de fatigue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les patients atteints de PTLDS ont des scores de fatigue, de douleur, de troubles du sommeil et de dépression significativement plus élevés et une qualité de vie significativement moins bonne que les témoins</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>*questionnaire abrégé douleur Mc Gill</li> <li>*qualité sommeil</li> <li>*BDI</li> <li>*SF36</li> </ul>	
<b>Etude transversale (n = 1)</b>		
Grabe HJ et al (2008, Allemagne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-4 264 personnes en zone endémique de Lyme en Poméranie</li> <li>-Sérologie</li> <li>-Echelle des plaintes physiques et psychiques à 36 items de von Zerssen</li> </ul>	-Pas d'association entre séropositivité à la maladie de Lyme et les plaintes auto évaluées (dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs)
<b>Etude de cas (n = 7)</b>		
Fallon BA et al (1993, USA)		-Description de troubles psychiatriques (1er épisode de dépression, trouble panique, épisode maniaque) chez des patients atteints de maladie de Lyme
Fallon BA et al (1995, USA)		<ul style="list-style-type: none"> <li>-1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue</li> <li>-2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (type anorexie)</li> </ul>
Rachman M et al (1998, USA)		-Cas de dépression dans la maladie de Lyme
Barr WB et al (2000, USA)		-Influence de la dépression sur les troubles de la mémoire subjectifs
Sherr VT (2000, USA)		-3 femmes avec sérologie Lyme et babésiose / erlichiose positives souffrant d'épisodes de panique atypiques -Amélioration des symptômes anxio-dépressifs chez les 3 patientes après un traitement antibiotique adapté
Helon B et al (2008, Pologne)		-Cas de Dépression et de Trouble psychotique dans la maladie de Lyme
Garakani A et al (2015, USA)		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Homme de 37 ans sans antécédents psychiatrique développant des attaques de panique + état dépressif majeur + idées de suicide + douleurs 2 ans après avoir reçu un traitement antibiotique pour la ML (sérologie positive) après une piqûre de tique</li> <li>-Pas d'amélioration de la symptomatologie sous antidépresseur et anxiolytique</li> <li>-Amélioration des symptômes avec nouveau traitement antibiotique prolongé</li> <li>-Mais persistance de symptômes résiduels : dépression / fatigue / douleurs</li> </ul>
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 13)</b>		

Fallon BA et al (1992, USA)		-Dépression, troubles cognitifs, troubles du sommeil, et anorexie retrouvés dans la maladie de Lyme
Fallon BA et al (1994, USA)		-Troubles psychiatriques (paranoïa, schizophrénie, trouble bipolaire, troubles obsessionnels compulsifs (TOCs), attaques de panique, EDM, TCA type anorexie, démence) retrouvés dans la maladie de Lyme (ML) -26 à 66% de dépression dans la phase tardive de la ML selon les études
Fallon BA et al (1998, USA)		-ML = "la nouvelle grande imitatrice", avec troubles THADA-like et Depression-like
Poplawska R et al (1998, Pologne)		-Dépression, anxiété, troubles cognitifs retrouvés dans la ML
Rudnik-Szalaj I et al (2001, Pologne)		-Dépression, anxiété, troubles psychotiques, TCA (anorexie) rapportés dans la ML
Westervelt HJ et al (2002, USA)		-Troubles cognitifs dans la ML : symptômes similaires à ceux observés dans le cas d'atteinte du cortex frontal -Rôle de la dépression et de la fatigue dans les troubles cognitifs de la maladie de Lyme
Blanc F (2006, France)		-Troubles psychiatriques (Trouble psychotique, catatonie, dépression, trouble panique, TOCs) rapportés dans la ML
Créange A (2006, France)		-Dépression et Douleurs rapportés dans la phase 2ndaire de la ML
Bransfield RC (2007, USA)		-La maladie de Lyme pourrait être associée à des présentations atypiques de syndromes psychiatriques. -De plus, la maladie de Lyme peut exacerber une maladie psychiatrique préexistante.
Moniuszko A et al (2009, Pologne)		-Mécanismes psychopathologiques du PTLDs (Fatigue, douleurs, troubles cognitifs, dépression) : Destructures tissulaires en lien avec une infection chronique ou des mécanismes inflammatoires et immunologiques
Cameron DJ (2009, USA)		-PTLDs : *Moins bonne qualité de vie / population générale (SF-36) *Plus de fatigue / population générale *Impact similaire à la fibromyalgie *Moins de capacités / population générale *Plus de douleurs / population générale *Plus d'anxiété et de détresse psychologique / population générale -Nécessité de prendre en charge les patients atteints de PTLDs au même titre que les autres patients atteints d'autres affections chroniques
Sno H (2011, Pays-Bas)		-Plusieurs troubles psychiatriques (Dépression / Trouble psychotique / Troubles cognitifs) retrouvés dans la ML

		-Nécessité de rechercher une maladie de Lyme chez les patients présentant des troubles psychiatriques atypiques
Bransfield RC (2012, USA)		-Mécanismes inflammatoires/immunologiques possiblement impliqués dans les troubles psychiatriques de la maladie de Lyme (Dépression, Démence, Psychose, TSA)

## FATIGUE

### MALADIE DE LYME ET FATIGUE (n = 17)

Type d'étude	Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats	Commentaires
<b>Méta analyse (n = 1)</b>				
Cairns, V (2005, USA)		5 études 504 patients contre 530 témoins	-PTLDs = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDs = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du Syndrome de fatigue chronique	
<b>Etude de cohorte (n = 3)</b>				
Djukic, M.et al (2011, Allemagne)		95 Patients avec suspicion de neuroborréliose (NB) chronique	-25,3% présentaient des symptômes sans cause somatique -38,9% ont reçu un autre diagnostic que la maladie de Lyme -29,5% souffraient de symptômes sans cause organique - 6,3% souffraient de symptômes de PTLDs => Symptômes plus fréquents : douleurs / dépression / fatigue chronique	
Ljøstad, U. et al (2012, Norvège)		29 patients qui attribuent leurs troubles à une maladie de Lyme (ML)	-29 patients qui attribuent leurs troubles à une -Les patients qui attribuent leurs troubles à la maladie de Lyme ne sont pas plus déprimés / anxieux / hypochondriaques que la population générale -Mais ils ont une moins bonne qualité de vie, plus de fatigue, et ont plus d'attentes négatives par rapport à leur maladie	
Aucort JN et al (2013, USA)		Suivi de 63 patients ayant eu un érythème migrant (EM) et symptômes Evalués par BDI, SF-36	-36% des patients ayant souffert de maladie de Lyme ont développé un PTLDs à 6 mois après le traitement antibiotique *36% : fatigue *20% douleurs *45% troubles cognitifs *<10% dépression	

		-Pas de différence significative entre patients souffrant de PTLDs et sujets sains concernant la dépression -Mais : moins bonne qualité de vie chez patients les patients souffrant de PTLDs
<b>Etudes Cas témoin (n = 4)</b>		
Kaplan, R. F et al (1992, USA)	-20 patients souffrant d'encéphalopathie liée à la maladie de Lyme contre 20 patients souffrant de fibromyalgies contre 20 souffrant de dépression - Evaluation : *test apprentissage verbal *échelle de mémoire de Wechsler *figure complexe de Rey *BDI	-Les troubles psychiatriques observés dans la maladie de Lyme (dépression, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue) sont d'origine organique (encéphalopathie de Lyme), et non pas des réactions psychiatriques aux formes persistantes de la maladie
Greenberg, H.E et al (1995, USA)	- 10 patients souffrant de Lyme sérologiquement confirmée contre témoins - 2 nuits d'enregistrement du sommeil	-D'avantage d'anomalies du sommeil chez les patients souffrant de Lyme par rapport aux témoins -Ces anomalies peuvent expliquer les troubles du sommeil et la fatigue ressentis dans la maladie de Lyme
Dersch R et al (2015, Allemagne)	-30 sujets souffrant de NB contre volontaires sains - évaluation : *SF36 *échelle gravité fatigue *BDI *évaluation cognitive	-Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la fatigue, la qualité de vie, la dépression ou les troubles cognitifs -Seuls quelques patients atteints de la maladie de Lyme ayant reçu un traitement antibiotique peuvent présenter quelques symptômes résiduels (PTLDS)
Rebman AW et al (2017, USA)	- 61 patients souffrant de PTLDS contre 26 témoins sains	-Les patients atteints de PTLDS ont des scores de fatigue, de douleur, de troubles du sommeil et de dépression significativement plus élevés et une qualité de vie significativement moins bonne

	-Évaluation : *échelle de fatigue *questionnaire abrégé douleur Mc Gill *qualité sommeil *BDI *SF36	
<b>Etude transversale ( n = 1)</b>		
Grabe HJ et al (2008, Allemagne)	-4 264 personnes en zone endémique de Lyme en Poméranie -sérologie -échelle des plaintes physiques et psychiques à 36 items de von Zerssen	-Pas d'association entre séropositivité à la maladie de Lyme et les plaintes auto évaluées (dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs)
<b>Etude de cas (n = 2)</b>		
Fallon, B. A., (1995, USA)		-Etude de cas *1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue *2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (anorexie)
Garakani A et al (2015, USA)		-Homme de 37 ans sans antécédents psy développant des attaques de panique + état dépressif majeur + idées de suicide + douleurs 2 ans après avoir reçu un traitement antibiotique pour maladie de Lyme (sérologie positive) après une piqûre de tique -Pas d'amélioration de la symptomatologie sous antidépresseur et anxiolytique -Amélioration des symptômes avec nouveau traitement antibiotique prolongé -Mais persistance de symptômes résiduels : dépression / fatigue / douleurs
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 6)</b>		
Fallon, B. A., (1992, USA)		-Dépression, troubles cognitifs, troubles du sommeil, anorexie dans la ML
Westervelt, H. J., (2002, USA)		-Troubles cognitifs dans la ML : symptômes similaires à ceux observés dans le cas d'atteinte du cortex frontal -Rôle de la dépression et de la fatigue dans les troubles cognitifs de la maladie de Lyme
Cameron, D. J		-PTLDs :

(2009, USA)		<ul style="list-style-type: none"> <li>*Moins bonne qualité de vie par rapport à la population générale (SF-36)</li> <li>*Plus de fatigue par rapport à la population générale</li> <li>*Impact similaire à la fibromyalgie</li> <li>*Moins de capacités par rapport à la population générale</li> <li>*Plus de douleurs par rapport à la population générale</li> <li>*Plus d'anxiété et de détresse psychologique par rapport à la population générale</li> </ul> <p>-Nécessité de prendre en charge les patients atteints de PTLDs au même titre que les autres patients atteints d'autres affections chroniques</p>
Moniuszko, A., (Pologne, 2009)		<p>-Mécanismes psychopathologiques du PTLDs (fatigue, douleurs, troubles cognitifs, dépression) : destructions tissulaires en lien avec une infection chronique ou des mécanismes inflammatoires et immunologiques</p>
Marzillier, S. L. (2009, RU)		<p>-Troubles neuropsychologiques à type de légers déficits dans la mémoire verbale, la fluidité verbale, la coordination motrice fine des membres supérieurs, l'articulation, et la vitesse du traitement de l'information compatibles avec une atteinte du cortex frontal, et pouvant s'améliorer avec un traitement antibiotique adapté chez les patients atteints de la maladie de Lyme</p> <p>-Chez l'enfant, plusieurs troubles cognitifs peuvent être en lien avec la maladie de Lyme, comme par exemple les troubles de la mémoire, les troubles de la compréhension écrite, de l'écriture, de l'oral, la dyscalculie, les troubles des fonctions exécutives. Les symptômes se développent souvent chez un enfant qui ne présentait pas de troubles auparavant. Le début des troubles peut être progressif et les symptômes peuvent fluctuer dans le temps. Enfin, les troubles peuvent être confondus avec le trouble déficitaire de l'attention ou le trouble oppositionnel avec provocation</p>
Dersch, R (2016, Allemagne)		<p>-Existence de douleurs / fatigue / troubles cognitifs après une neuroborréliose de Lyme</p>

## TROUBLES DU SOMMEIL

MALADIE DE LYME ET TROUBLES DU SOMMEIL (n = 6)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Etude de cohorte (n = 1)</b>		
Gustaw K et al (2001, Pologne)	-Groupe de 33 patients (12 hommes et 21 femmes) ayant tous souffert de neuroborréliose de Lyme	-33,3% ont présenté des troubles du sommeil -27,6% ont présenté des troubles cognitifs (troubles de mémoire subjectifs) -21,2% des troubles du cours de la pensée ou de la mémoire objectifs -50% des douleurs et une dépression
<b>Etudes Cas témoin (n = 3)</b>		
Kaplan RF et al (1992, USA)	-20 patients souffrant d'encéphalopathie liée à la maladie de Lyme contre 20 patients souffrant de fibromyalgies contre 20 souffrant de dépression - Evaluation : *test apprentissage verbal *échelle de mémoire de Wechsler *figure complexe de Rey *BDI	-Les troubles psychiatriques observés dans la maladie de Lyme (dépression, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue) sont d'origine organique (encéphalopathie de Lyme), et non pas des réactions psychiatriques à la maladie chronique
Greenberg, H.E et al (1995, USA)	- 10 patients souffrant de Lyme sérologiquement confirmée contre témoins - 2 nuits d'enregistrement du sommeil	-Anomalies du sommeil chez les patients souffrant de Lyme par rapport aux témoins -Ces anomalies peuvent expliquer les troubles du sommeil et la fatigue ressentis dans la maladie de Lyme
Rebman AW et al (2017, USA)	- 61 patients souffrant de PTLDS contre 26 témoins sains	-Les patients atteints de PTLDS ont des scores de fatigue, de douleur, de troubles du sommeil et de dépression significativement plus élevés et une qualité de vie significativement moins bonne

	-Évaluation : *échelle de fatigue *questionnaire abrégé douleur Mc Gill *qualité sommeil *BDI *SF36	
<b>Etude de cas (n = 1)</b>		
Fallon BA et al (1995, USA)		-1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue -2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (anorexie)
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 1)</b>		
Fallon BA et al (1992, USA)		-Dépression, troubles cognitifs, troubles du sommeil, et anorexie retrouvés dans la ML



## TROUBLES COGNITIFS

MALADIE DE LYME ET TROUBLES COGNITIFS (n = 36)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Méta analyse (n = 1)</b>		
Cairns V et al (2005, Royaume-Uni)	5 études 504 patients contre 530 témoins	-PTLDs = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDs = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du Syndrome de fatigue chronique
<b>Etude de cohorte (n = 6)</b>		
Gustaw K et al (2001, Pologne)	Groupe de 33 patients (12 hommes et 21 femmes) ayant tous souffert de neuroborréliose de Lyme	-33,3% ont présenté des troubles du sommeil -27,6% ont présenté des troubles cognitifs (troubles de mémoire subjectifs) -21,2% des troubles du cours de la pensée ou de la mémoire objectifs -50% des douleurs et une dépression
Juchnowicz D et al (2001, Pologne)	Patients souffrant de Lyme (77 cas d'arthrite, 20 cas de NB, 26 cas de manifestations cutanées) contre 51 témoins Evaluation psychiatrique clinique + échelles (Hamilton + BDI) A J0 et à 6 mois	-Présence de dépression et de troubles cognitifs dans la phase aigüe de la maladie de Lyme ainsi qu'à 3 à 6 mois après le début de la maladie
Aucort JN et al (2013, USA)	-Suivi de 63 patients ayant eu un EM et des symptômes évalués par le BDI et la SF36	-36% des patients souffrant de maladie de Lyme ont développé un PTLDs à 6 mois après le traitement antibiotique *36% souffraient de fatigue *20% souffraient de douleurs *45% souffraient de troubles cognitifs *<10% souffraient de dépression -Pas de différence significative concernant la dépression entre les patients ayant développé un PTLDs et les autres -Mais moins bonne qualité de vie chez les patients souffrant de PTLDs

<p>Chandra AM et al (2013, USA)</p>	<p>37 patients diagnostiqués atteints de la maladie de Lyme selon critères CDC *BDI *échelle d'anxiété de Zung *fonctionnement cognitif *Fatigue Severity Scale *SF 36 (qualité de vie)</p>	<p>-La fatigue entraîne une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités physiques -La fatigue et la dépression entraînent une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités intellectuelles</p>
<p>Blanc, F et al (2014, France)</p>	<p>- 20 patients atteints de démence avec NB contre 7 patients stables pour les éléments démentiels ou améliorés après antibiothérapie et contre 13 patients avec une aggravation progressive de la démence, malgré les antibiotiques - Evaluation : *tests neuropsych *IRM et SPECT *analyse du LCR. -Un diagnostic étiologique de la démence a été fait à la fin du suivi</p>	<p>- Bonne évolution de la démence liée à la maladie de Lyme avec un traitement adapté - Les cas d'aggravation de la démence sont liés à d'autres étiologies (Alzheimer, maladie à corps de Lewy ...)</p>
<p>Oczko-Grzesik B et al 2017, Pologne</p>	<p>-121 patients (61 femmes, 60 hommes) ; âge moyen 46 ans, stade avancé de borréliose de Lyme - 46 patients (38%) atteints d'arthrite de Lyme et 75 patients (62%) atteints de neuroborréliose - Évaluation : *fonctionnement cognitif * Mini-Mental State</p>	<p>-Significativement plus de troubles cognitifs retrouvés chez les patients atteints de neuroborréliose que chez les patients atteints d'arthrite de Lyme (14,7% contre 4,3%), et chez les femmes par rapport aux hommes (23,3% contre 8,9% chez les patients atteints de NB et 6,5% contre 0 chez les patients atteints d'arthrite de Lyme) -Significativement plus de troubles dépressifs (dépression légère) chez les patients atteints de neuroborréliose comparativement au groupe de patients atteints d'arthrite de Lyme (50,7% contre 39,1%), et d'avantage chez les femmes atteintes de neuroborréliose (60%). - Fréquence supérieure de troubles anxieux chez les patients atteints de neuroborréliose (44%), à la fois chez les femmes (36,7%) et les hommes (48,9%)</p>

	Examination (MMSE) *Clock Drawing Test (CDT) *BDI	-Fréquence plus élevée de troubles affectifs par rapport aux déficits cognitifs, à la fois chez les patients atteints d'arthrite de Lyme et de neuroborréliose
<b>Etudes Cas témoin (n = 11)</b>		
Kaplan RF et al (1992, USA)	-20 patients avec encéphalopathie de Lyme contre 11 patients atteints de fibromyalgie contre 11 patients déprimés -Evaluation : *California Verbal Learning Test, *échelle de mémoire de Wechsler, *figure de Rey le *MMPI * Beck Depression Inventory	-Les troubles psychiatriques observés dans la maladie de Lyme (Dépression, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue) sont d'origine organique (encéphalopathie de Lyme), et non pas des réactions psychiatriques à la maladie chronique
Shadick, N. A et al (1994, USA)	-38 patients aux antécédents de Lyme et traités contre 43 sujets témoins -Evaluation : * mesure de l'état de santé (Short Form 36) *tests psychométriques *analyse sérologique	-Plus de troubles cognitifs (concentration et mémoire) dans le PTLDs (16% contre 2%) -Plus de fatigue dans le PTLDs (26% contre 9%) -Score de santé globale plus faible dans le groupe PTLDs
Gaudino, EA et al (1997, USA)	-38 patients atteints du PTLDs séropositifs contre 25 patients souffrant de fatigue chronique séronégatif pour Borrelia contre 56 témoins sains -Evaluation : * auto-évaluation des symptômes somatiques et	-Troubles cognitifs plus fréquents chez les patients atteints du PTLDs que chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique et que chez les sujets contrôles

	des troubles de l'humeur *tests neuropsych * entretien psychiatrique structuré	
Kaplan RF (1999, USA)	-14 patients atteints de ML avec anomalies du LCR contre patients atteints de ML avec LCR normal et contre 15 sujets contrôles sains -Batterie de tests neuropsychologiques et de personnalité	-Pas de corrélation entre dépression et troubles cognitifs dans la maladie de Lyme
Elkins LE et al (1999, USA)	-20 patients souffrant de maladie de Lyme contre témoins sains -Evaluation *check-list symptômes Lyme *questionnaire psy *échelle des affects *tests neuro-psy	- PTLDs (Dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs) - Le déficit cognitif est plus marqué chez les patients atteints de PTLDs
Barr, WB et al (1999, USA)	-55 patients avec preuves sérologiques de phase tardive de Lyme contre patients déprimés et contre groupe de patients non déprimés -Evaluation : *auto-évaluation de la mémoire (SRMQ) *Beck Depression Inventory. *California Verbal Learning Test	- Influence de la dépression sur les troubles de la mémoire subjectifs - Plaintes cognitives subjectives plus fréquentes chez patients souffrant de Lyme et chez les déprimés par rapport aux témoins
Adams, WV et al, (1999, USA)	-25 enfants atteints de Lyme contre 17 enfants	- Aucune différence entre les 2 groupes

	témoins sains suivis pendant 4 ans -Evaluation : * tests neuro-psy * évaluations cognitives subjectives des enfants dans les activités quotidiennes par les parents	- Meilleur pronostic cognitif de la maladie de Lyme chez les enfants traités par antibiotique
Tager, F et al (2001, USA)	- 20 enfants ayant des antécédents de survenue de troubles cognitifs après maladie de Lyme contre 40 enfants sains - Évaluation des cognitions et recherche de troubles psychiatriques	-Troubles cognitifs plus fréquents chez les enfants atteints de la maladie de Lyme y compris après ajustement sur les niveaux de fatigue, d'anxiété et de dépression
Vrethern M et al (2002, Suède)	-106 patients atteints de neuroborréliose contre 123 sujets contrôles avec érythème migrans -Questionnaire envoyé aux cas et aux témoins concernant leur santé	-50% des patients du groupe neuroborréliose ont des symptômes persistants contre 16% du groupe témoin -Significativement plus de troubles cognitifs, de dépression et de douleurs chez les patients atteints de neuroborréliose par rapport aux témoins
Zotter, S et al (2013, Autriche)	-20 enfants ayant un épisode de NB au moins 4 mois avant les tests neuropsychologiques contre 20 témoins sains - tests neuropsych	Pas de troubles cognitifs majeurs, ni de troubles du comportement ou de troubles psychiatriques chez les enfants séropositifs pour la maladie de Lyme par rapport aux enfants témoins
Dersch R et al (2015, Allemagne)	-30 sujets souffrant de NBL contre volontaires sains - évaluation : *SF36 *échelle gravité fatigue *BDI	- Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la fatigue, la qualité de vie, la dépression ou les troubles cognitifs - Seuls quelques patients atteints de la maladie de Lyme ayant reçu un traitement antibiotique peuvent présenter quelques symptômes résiduels (PTLDs)

	*évaluation cognitive	
<b>Etude transversale (n = 1)</b>		
Grabe HJ et al (2008, Allemagne)	-4 264 personnes en zone endémique de Lyme en Poméranie -sérologie -échelle des plaintes physiques et psychiques à 36 items de von Zerssen	-Pas d'association entre séropositivité à la maladie de Lyme et les plaintes auto évaluées (dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs)
<b>Etude de cas (n = 6)</b>		
Kollikowski, H et al (1988, Allemagne)		-Troubles cognitifs et douleurs dans la maladie de Lyme
Waniek, C. et al (1995, USA)		-Cas de démence dans la maladie de Lyme
Fallon, BA et al (1995, USA)		-1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue -2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (anorexie)
Bloom, BJ et al (1998, USA)		-5 enfants atteints de troubles cognitifs dus à une encéphalopathie de Lyme
Legatowicz-Koprowska, M et al (2008, Pologne)		-Cas de troubles cognitifs dans la maladie de Lyme
Sundin, JR et l (2014, Norvège)		-Cas de troubles cognitifs dans la maladie de Lyme
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 10)</b>		
Fallon, B. A (1992, USA)		-Dépression, troubles cognitifs, troubles du sommeil, anorexie dans la maladie de Lyme
Fallon, B. A (1994, USA)		-Troubles psychiatriques dans la maladie de Lyme (paranoïa, schizophrénie, trouble bipolaire, TOCs, attaques de panique, état dépressif caractérisé, TCA (anorexie), démence) -26 à 66% de dépression dans la phase tardive de la maladie de Lyme selon les études
Popławska, R., (1998, Pologne)		-Dépression, anxiété, troubles cognitifs dans la maladie de Lyme
Westervelt HJ et al (2002, USA)		-Troubles cognitifs dans la ML : symptômes similaires à ceux observés dans le cas d'atteinte du cortex frontal

		-Rôle de la dépression et de la fatigue dans les troubles cognitifs de la maladie de Lyme
Bransfield, R. C (2007, USA)		- Maladie de Lyme = "nouvelle grande imitatrice" (en lien avec la syphilis, dénommée "la grande imitatrice") -Théorie de l'inflammation : importante inflammation dans la maladie de Lyme (production de nombreuses cytokines pro et anti-inflammatoires), et réactions auto-immunes probablement à l'origine de modifications cérébrales -La maladie de Lyme peut souvent être associée à des présentations atypiques de syndromes psychiatriques -De plus, la maladie de Lyme peut exacerber une maladie psychiatrique pré-existante.
Moniuszko, A et al (Pologne, 2009)		-Mécanismes psychopathologiques du PTLDs (fatigue, douleurs, troubles cognitifs, dépression) : destructions tissulaires en lien avec une infection chronique ou des mécanismes inflammatoires et immunologiques
Marzillier, SL et al (2009, RU)		-Troubles neuropsychologiques à type de légers déficits dans la mémoire verbale, la fluidité verbale, la coordination motrice fine des membres supérieurs, l'articulation, et la vitesse du traitement de l'information compatibles avec une atteinte du cortex frontal, et pouvant s'améliorer avec un traitement antibiotique adapté chez les patients atteints de la maladie de Lyme -Chez l'enfant, plusieurs troubles cognitifs peuvent être en lien avec la maladie de Lyme, comme par exemple les troubles de la mémoire, les troubles de la compréhension écrite, de l'écriture, de l'oral, la dyscalculie, les troubles des fonctions exécutives. Les symptômes se développent souvent chez un enfant qui ne présentait pas de troubles auparavant. Le début des troubles peut être progressif et les symptômes peuvent fluctuer dans le temps. Enfin, les troubles peuvent être confondus avec le trouble déficitaire de l'attention ou le trouble oppositionnel avec provocation
Sno H (2011, Pays-Bas)		-Plusieurs troubles psychiatriques (dépression / trouble psychotique / troubles cognitifs) retrouvés dans la maladie de Lyme -Nécessité de rechercher une maladie de Lyme chez les patients présentant des troubles psychiatriques atypiques
Bransfield RC (2012, USA)		-Mécanismes inflammatoires/immunologiques possiblement impliqués dans les troubles psychiatriques de la maladie de Lyme (dépression, démence, psychose, TSA)
Dersch R et al 2016, Allemagne)		Revue de la littérature -Existence de douleurs / fatigue / troubles cognitifs après une neuroborréliose de Lyme

## QUALITE DE VIE

MALADIE DE LYME ET QUALITE DE VIE (n = 8)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Etude de cohorte (n = 4)</b>		
Ljøstad, U., et al (2012, Norvège)	29 patients qui attribuent leurs troubles à une ML	- Les patients qui attribuent leurs troubles à la maladie de Lyme ne sont pas plus déprimés / anxieux / hypochondriaques que la population générale -Mais ils ont une moins bonne qualité de vie, plus de fatigue, et ont plus d'attentes négatives par rapport à leur maladie
Aucort JN et al (2013, USA)	-Suivi de 63 patients ayant eu EM et symptômes Evalués par BDI, SF36	-36% des patients atteints de maladie de Lyme ont développé un PTLDs à 6 mois après le traitement antibiotique *36% souffraient de fatigue *20% souffraient de douleurs *45% souffraient de troubles cognitifs *<10% souffraient de dépression -Pas de différence significative concernant la dépression entre les patients ayant développé un PTLDs et ceux n'en ayant pas développé -Mais : moins bonne qualité de vie chez les patients ayant développé un PTLDs
Chandra AM et al (2013, USA)	-37 patients diagnostiqués atteints de la maladie de Lyme selon critères du CDC *BDI *échelle d'anxiété de Zung *fonctionnement cognitif *Fatigue Severity Scale *SF 36 (qualité de vie)	-La fatigue entraîne une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités physiques -La fatigue et la dépression entraînent une diminution de la qualité de vie en donnant aux patients la sensation d'une diminution de leurs capacités intellectuelles
Wormser, G. P., et al (2015, USA)	-Évaluation de la qualité de vie de 100 patients séro positifs pour la	-La qualité de vie des patients séropositifs pour la maladie de Lyme est à court terme moins bonne que celle de la population générale, mais devient identique à celle de la population générale 10 à 20 ans après le diagnostic



	maladie de Lyme 10 à 20 ans après le diagnostic avec le SF 36 (qualité de vie)	-Autres études étudiant la qualité de vie des patients atteints du PTLDS
<b>Etudes Cas témoin (n = 3)</b>		
Dersch R et al (2015, Allemagne)	-30 sujets souffrant de NBL contre volontaires sains - évaluation : *SF36 *échelle gravité fatigue *BDI *évaluation cognitive	- Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la fatigue, la qualité de vie, la dépression ou les troubles cognitifs - Seuls quelques patients atteints de la maladie de Lyme ayant reçu un traitement antibiotique peuvent présenter quelques symptômes résiduels (PTLDS)
Bechtold KT et al (2017, USA)	-107 patients atteints de ML précoce confirmée contre 26 témoins sains -Évalués à l'aide d'instruments standardisés pour la douleur, la fatigue, les symptômes dépressifs, le retentissement fonctionnel et le fonctionnement cognitif.	-Avant le traitement antibiotique, statistiquement plus de fatigue, de douleur et de dépression chez les patients atteints de la ML que les contrôles. - Cette différence disparaît après le traitement -En utilisant des analyses de sous-groupes, certains patients éprouvent des symptômes persistants fonctionnels
Rebman AW et al (2017, USA)	- 61 patients souffrant de PTLDS contre 26 témoins sains -Évaluation : *échelle de fatigue *questionnaire abrégé douleur Mc Gill *qualité sommeil *BDI *SF36	-Les patients atteints de PTLDS ont des scores de fatigue, de douleur, de troubles du sommeil et de dépression significativement plus élevés et une qualité de vie significativement moins bonne que les témoins

**Revue de littérature et autres articles (n = 1)**

Cameron, D. J. (2009, USA)		-PTLDs : *Moins bonne qualité de vie par rapport à la population générale *Plus de fatigue par rapport à la population générale *Impact similaire à la fibromyalgie *Moins de capacités par rapport à la population générale *Plus de douleurs par rapport à la population générale *Plus d'anxiété et de détresse psychologique par rapport à la population générale -Nécessité de prendre en charge les patients atteints de PTLDS au même titre que les autres patients atteints d'autres affections chroniques
-------------------------------	--	---

## CONDUITES SUICIDAIRES

<b>MALADIE DE LYME ET CONDUITES SUICIDAIRES (n = 3)</b>		
<b>Auteur (Année pays)</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Résultats</b>
<b>Etude de cas (n = 2)</b>		
Banerjee, R et al (2013, USA)		-Homme de 44 ans sans antécédent psychiatrique particulier mais souffrant de la maladie de Lyme et réalisant des gestes suicidaires à répétition
Garakani A et al (2015, USA)		-Homme de 37 ans sans antécédent psychiatrique développant des attaques de panique + état dépressif Majeur + idées de suicide + douleurs 2 ans après avoir reçu un traitement antibiotique pour ML (sérologie positive) après piqûre de tique -Pas d'amélioration de la symptomatologie sous antidépresseur et anxiolytique -Amélioration des symptômes avec nouveau traitement antibiotique prolongé -Mais persistance de symptômes résiduels : dépression / fatigue / douleurs
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 1)</b>		
Bransfield, R. C (2017, USA)		-Par des calculs très indirects, les auteurs estiment qu'il y aurait probablement plus de 1 200 suicides liés à la maladie de Lyme aux États-Unis par année.

## TROUBLE D'HYPERACTIVITE AVEC DEFICIT DE L'ATTENTION (THADA)

MALADIE DE LYME ET THADA (n = 3)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 3)</b>		
Fallon BA (1998, USA)		-ML = "la nouvelle grande imitatrice", avec troubles THADA-like et Depression-like
Bransfield RC (2007, USA)		-La maladie de Lyme pourrait être associée à des présentations atypiques de syndromes psychiatriques comme par exemple des présentations atypiques de THADA avec une prédominance de dysfonctions exécutives -De plus, la maladie de Lyme peut exacerber une maladie psychiatrique pré-existante.
Marzillier, S. L. (2009, RU)		-Troubles neuropsychologiques à type de légers déficits dans la mémoire verbale, la fluidité verbale, la coordination motrice fine des membres supérieurs, l'articulation, et la vitesse du traitement de l'information compatibles avec une atteinte du cortex frontal, et pouvant s'améliorer avec un traitement antibiotique adapté -Chez l'enfant, plusieurs troubles cognitifs peuvent être en lien avec la maladie de Lyme, comme par exemple les troubles de la mémoire, les troubles de la compréhension écrite, de l'écriture, de l'oral, la dyscalculie, les troubles des fonctions exécutives. Les symptômes se développent souvent chez un enfant qui ne présentait pas de troubles auparavant. Le début des troubles peut être progressif et les symptômes peuvent fluctuer dans le temps. Enfin, les troubles peuvent être confondus avec le trouble déficitaire de l'attention ou le trouble oppositionnel

## TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

<b>MALADIE DE LYME ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE (n = 4)</b>		
<b>Auteur (Année pays)</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Résultats</b>
<b>Etude de cas (n = 1)</b>		
Fallon BA et al (1995, USA)		-1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue -2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (anorexie)
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 3)</b>		
Fallon BA et al (1992, USA)		-Dépression, troubles cognitifs, troubles du sommeil, et anorexie retrouvés dans la maladie de Lyme
Fallon BA et al (1994, USA)		-Troubles psychiatriques (paranoïa, schizophrénie, trouble bipolaire, TOCs, attaques de panique, EDM, TCA type anorexie, démence) retrouvés dans la maladie de Lyme -26 à 66% de dépression dans la phase tardive de la maladie de Lyme selon les études
Rudnik-Szalaj I et al (2001, Pologne)		-Dépression, anxiété, troubles psychotiques, TCA (anorexie) rapportés dans la maladie de Lyme

## TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA)

MALADIE DE LYME ET TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (TSA) (n = 7)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Etude de cohorte (n = 1)</b>		
Kuhn, M. et al (2014, USA)	-48 enfants atteints de TSA - Evaluation : *sérologie approuvée par le CDC et l'IDSA *diagnostic clinique * liste de contrôle d'évaluation de l'autisme (ATEC) remplie par les parents avant et après le traitement	-Amélioration sous antibiotiques
<b>Etudes Cas témoin (n = 2)</b>		
Ajamian, M. et al (2013, USA)	-120 échantillons de sang d'enfants atteints d'autisme et sains comparés concernant la sérologie à <i>Borrelia B</i>	-Aucun des enfants atteints d'autisme ou de témoins sains n'avait de sérologie positive pour <i>Borrelia B</i>
Burbelo, P. D., et al (2013, USA)	-104 enfants autistes contre 24 enfants présentant un retard de développement contre 55 enfants sains - Dosage des anticorps anti- <i>Borrelia B</i>	-Pas d'association statistiquement significative entre maladie de Lyme et TSA
<b>Etude de cas (n = 2)</b>		
Kuhn, M et al (2012, USA)		-5 enfants atteints de TSA séropositifs pour la maladie de Lyme -Régression des symptômes de TSA sous antibiothérapie
Planche, P. et al		-Possible relation entre autisme et Lyme

(2012, France)		-Enfant de 14 ans et demi atteint ayant eu un développement typique jusqu'à l'âge de 1 an, avant de développer progressivement un TSA après avoir été atteint de la maladie de Lyme. -Après une antibiothérapie de 12 mois, amélioration des interactions sociales, et des cognitions.
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 2)</b>		
Bransfield, R C et al (2007, USA)		-Association Lyme-TSA
Bransfield, R C et al (2012, USA)		-Mécanismes inflammatoires/immunologiques dans les troubles psychiatriques de la maladie de Lyme (Dépression, Démence, Psychose, TSA)

## TROUBLES PSYCHOTIQUES

MALADIE DE LYME ET TROUBLES PSYCHOTIQUES (n = 23)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Méta analyse (n = 1)</b>		
Fritzsche, M. (2002, USA)	3 000 cas de schizophrénie	-Corrélations géographiques et saisonnières entre schizophrénie et maladie de Lyme
<b>Etude de cas (n = 17)</b>		
Neumaerker, K. J et al (1989, USA)		-Un cas de catatonie dans la maladie de Lyme
Barnett, W. et al (1989, Allemagne)		-Un cas de schizophrénie dans la maladie de Lyme
Roelcke, U.,et al (1992, Allemagne)		-Syndrome schizophréniforme dû à une atteinte du SNC par <i>Borrélia b</i>
Pfister, H. W. et al (1993, Allemagne)		-Homme de 19 ans souffrant d'une encéphalopathie sévère dans le cadre d'une maladie de Lyme, présentant une catatonie -Séropositivité pour <i>Borrélia b</i> dans le LCR et production intra-téchale d'IgG anti <i>Borrélia b</i> -Guérison complète du patient après un traitement antibiotique adapté
Van den Bergen, H. A. et al (1993, Allemagne)		-Cas d'une patiente de 64 ans séropositive à <i>Borrélia b</i> admise dans un centre psychiatrique pour un état délirant aigu non amélioré par les antipsychotiques, mais amélioré par les antibiotiques (pénicilline).
Csaszar, T. et al (1994, Hongrie)		-Cas de trouble psychotique dans le cadre de la maladie de Lyme, amélioré par un traitement antibiotique
Fallon BA et al (1995, USA)		-1er cas : Douleurs, troubles cognitifs, dépression, trouble panique, trouble psychotique, fatigue -2ème cas : troubles cognitifs, troubles du sommeil, psychose, TCA (anorexie)
Stein Sara, L. (1996, USA)		-Cas de trouble psychotique chez patiente de 25 ans atteinte de la maladie de Lyme
Hess, A.et al (1999, USA)		-Cas de schizophrénie chez un patient souffrant de la maladie de Lyme
Grzywa, A.et al		-Cas de schizophrénie chez un patient souffrant de la maladie de Lyme



(2004, Pologne)		
Bar, K. J. et al (2005, Allemagne)		-Cas de trouble psychotique avec douleurs hallucinatoires chez une femme de 61 ans souffrant de maladie de Lyme
Helon, B. et al (Pologne, 2008)		-Cas de Dépression et de trouble psychotique dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
Markeljević, J et al (2011, Croatie)		-Cas de trouble psychotique dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
Pasareanu, AR et al (2012, Norvège)		-Cas de trouble psychotique dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
Maud, C et al (2013, Australie)		-Cas de trouble psychotique dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
Mattingley, D. W et al (2015, USA)		-Cas de trouble schizo-affectif dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
Koola, M. M. et al (2015, USA)		-Cas de Schizophrénie dans le cours évolutif de la maladie de Lyme
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 5)</b>		
Fallon BA et al (1994, USA)		-Troubles psychiatriques (paranoïa, schizophrénie, trouble bipolaire, TOCs, attaques de panique, état dépressif caractérisé, TCA type anorexie, démence) retrouvés dans la maladie de Lyme -26 à 66% de dépression dans la phase tardive de la ML selon les études
Rudnik-Szalaj I et al (2001, Pologne)		-Dépression, anxiété, troubles psychotiques, TCA (anorexie) rapportés dans la maladie de Lyme
Blanc, F (2006, France)		-Troubles psychiatriques (trouble psychotique, catatonie, dépression, trouble panique, TOCs) retrouvés dans la maladie de Lyme
Sno H (2011, Pays-Bas)		-Plusieurs troubles psychiatriques (dépression / trouble psychotique / troubles cognitifs) retrouvés dans la maladie de Lyme -Nécessité de rechercher une maladie de Lyme chez les patients présentant des troubles psychiatriques atypiques
Bransfield RC (2012, USA)		-Mécanismes inflammatoires/immunologiques possiblement impliqués dans les troubles psychiatriques de la maladie de Lyme (dépression, démence, psychose, TSA)

## TROUBLES SOMATIFORMES ET DOULEURS

<b>MALADIE DE LYME ET TROUBLES SOMATIFORMES ET DOULEURS (n = 13)</b>		
<b>Auteur (Année pays)</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Résultats</b>
<b>Méta-analyse (n = 1)</b>		
Cairns V et al (2005, Royaume-Uni)	5 études 504 patients contre 530 témoins	-PTLDs = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDs = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du Syndrome de fatigue chronique
<b>Etude de cohorte (n = 3)</b>		
Gustaw K et al (2001, Pologne)	Groupe de 33 patients (12 hommes et 21 femmes) ayant tous souffert de neuroborréliose de Lyme	-33,3% ont présenté des troubles du sommeil (33,3%), des 27,6% ont présenté des troubles cognitifs (troubles de mémoire subjectifs) -21,2% des troubles du cours de la pensée ou de la mémoire objectifs -50% des douleurs et une dépression
Djukic M et al (2011, Allemagne)	95 Patients avec suspicion de NB chronique	- 25,3% : symptômes sans cause somatique - 38,9% : maladie non Lyme - 29,5% : symptômes sans cause organique - 6,3% : PTLDs => Symptômes plus fréquents : douleurs / dépression / fatigue chronique
Aucort JN et al (2013, USA)	Suivi de 63 patients ayant eu un érythème migrant et des symptômes évalués par le BDI, et le SF36	-36% des patients souffrant de maladie de Lyme authentifiée ont développé un PTLDs à 6 mois après le traitement antibiotique *36% : fatigue *20% douleurs *45% troubles cognitifs *<10% dépression -Pas de différence significative entre concernant la dépression entre les patients ayant développé un PTLDs et les autres -Mais moins bonne qualité de vie chez patients ayant développé un PTLDs
<b>Etude Cas témoin (n = 2)</b>		
Vrethern M et al (2002, Suède)	-106 patients atteints de NB contre 123 sujets contrôles avec érythème migrans	-50% des patients du groupe neuroborréliose ont des symptômes persistants contre 16% du groupe témoin

	-Questionnaire envoyé aux cas et aux témoins concernant leur santé	-Significativement plus de troubles cognitifs, de dépression et de douleurs chez les patients atteints de neuroborréliose de Lyme par rapport aux témoins
Rebman AW et al (2017, USA)	- 61 patients souffrant de PTLDS contre 26 témoins sains -Évaluation : *échelle de fatigue *questionnaire abrégé douleur Mc Gill *qualité sommeil *BDI *SF36	-Les patients atteints de PTLDS ont des scores de fatigue, de douleur, de troubles du sommeil et de dépression significativement plus élevés et une qualité de vie significativement moins bonne que les témoins
<b>Etude transversale (n = 1)</b>		
Grabe HJ et al (2008, Allemagne)	-4 264 personnes en zone endémique de Lyme en Poméranie -sérologie -échelle des plaintes physiques et psychiques à 36 items de von Zerssen	-Pas d'association entre séropositivité à la maladie de Lyme et les plaintes auto évaluées (dépression, fatigue, troubles cognitifs, douleurs)
<b>Etude de cas (n = 2)</b>		
Kollikowski, H. H.,et al (1988, Allemagne)		-Troubles cognitifs et douleurs dans la maladie de Lyme
Garakani A et al (2015, USA)		-Homme de 37 ans sans antécédents psy développant des attaques de panique + état dépressif majeur + idées de suicide + douleurs 2 ans après avoir reçu un traitement antibiotique pour ML (sérologie positive) après une piqûre de tique -Pas d'amélioration de la symptomatologie sous antidépresseur et anxiolytique -Amélioration des symptômes avec nouveau traitement antibiotique prolongé -Mais persistance de symptômes résiduels : dépression / fatigue / douleurs
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 4)</b>		
Créange A (2006, France)		-Dépression et douleurs rapportés dans la phase 2ndaire de la maladie de Lyme

Moniuszko A et al (2009, Pologne)		-Mécanismes psychopathologiques du PTLDs (Fatigue, douleurs, troubles cognitifs, dépression) : destructions tissulaires en lien avec une infection chronique ou des mécanismes inflammatoires et immunologiques
Cameron, D. J. (2009, USA)		-PTLDs : *Moins bonne qualité de vie / population générale *Plus de fatigue / population générale *Impact similaire à la fibromyalgie *Moins de capacités / population générale *Plus de douleurs / population générale *Plus d'anxiété et de détresse psychologique / population générale -Nécessité de prendre en charge les patients atteints de PTLDs au même titre que les autres patients atteints d'autres affections chroniques
Dersch, R (2016, Allemagne)		-Existence de douleurs / fatigue / troubles cognitifs après une neuroborréliose de Lyme

## MALADIE DE LYME ET MORBIDITE PSYCHIATRIQUE GENERALE

MALADIE DE LYME ET MORBIDITE PSYCHIATRIQUE GENERALE (n = 13)		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Méta analyse (n = 2)</b>		
Cairns V et al (2005, Royaume-Uni)	5 études 504 patients contre 530 témoins	-PTLDs = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDs = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique
Wormser, G. P. et al (2009, USA)	Compilation des données 2003-2005 Soit 43 962 patients	-Significativement plus de femmes que d'hommes atteints de la forme chronique de la ML -Les auteurs suggèrent que les maladies prépondérantes chez les femmes (fibromyalgie, dépression, syndrome de fatigue chronique) sont probablement injustement attribués à la forme chronique de la ML
<b>Etude de cohorte (n = 4)</b>		
Sigal, L. H. (1990, USA)	100 patients recrutés dans un centre de référence de la maladie de Lyme	- 37% ont réellement une maladie de Lyme - 25% : fibromyalgie -Erreurs de diagnostic possibles entre maladie de Lyme /fibromyalgie / syndrome de fatigue chronique
Burdge, D. R et al (1993, USA)	65 patients suspects de ML recrutés dans un centre de référence multidisciplinaire pour la ML	-Seulement 3% ont une probable maladie de Lyme - 63% : autre diagnostic -14% souffrent d'un trouble psychiatrique -17% souffrent de fatigue chronique / fibromyalgie
Nadelman, R. B et al (1997, USA)	517 patients d'un hôpital psychiatrique d'une zone endémique de ML testés par sérologie	-Seulement 0,2% patients de psychiatrie étaient séropositifs pour la ML
Csallner, G et al -2013, Allemagne)	-125 patients présentant des symptômes attribués à la borreliose. - Questionnaires d'auto- évaluation et évaluation de	- 30% ont des symptômes classés « inexplicables » -Les patients qui associent à tort leurs symptômes à une maladie de Lyme ont un haut niveau de détresse psychique et physique

	l'organicité des symptômes par un collège d'experts reconnus.	
<b>Etudes Cas témoin (n = 4)</b>		
Hájek, T. et al (2002, République Tchèque)	-926 patients souffrant de troubles psychiatriques contre 884 sujets sains -Réalisation de sérologies <i>Borrelia b</i>	- Séroprévalence 2 fois plus élevée chez les patients souffrant de troubles psychiques par rapport à la population générale (36% contre 18%) sans surreprésentation d'un diagnostic particulier - Association morbidité psychiatrique et maladie de Lyme ?
Hájek, T. et al (2006, République Tchèque)	-926 patients souffrant de troubles psychiatriques contre 884 sujets sains -Réalisation de sérologies <i>Borrelia b</i>	- Aucun trouble psychiatrique ne montre une association plus forte avec la séropositivité - Pas de différence significative en termes de durée d'hospitalisation ou d'antécédent de trouble psychiatrique chez les séropositifs par rapport aux séronégatifs
Hassett, A. L. et al (2008, USA)	Évaluation de 159 patients d'une cohorte de 240 patients évalués dans un centre de référence de la maladie de Lyme par rapport aux patients souffrant de fatigue chronique et par rapport aux témoins sains	-Rôle des comorbidités psychiatriques dans la forme chronique de la ML -46,8% des patients souffrant de fatigue chronique ont reçu un diagnostic de fibromyalgie
Hassett, A. L. et al (2009, USA)	-240 patients consécutifs d'un centre de référence académique de la maladie de Lyme dans le New Jersey contre 145 patients souffrant de fatigue chronique et contre des témoins sains - Evaluation : *dépistage de troubles psychiatriques (anxiété-	-Les comorbidités psychiatriques et les autres facteurs psychologiques influencent la présentation et le devenir de certains patients qui attribuent à tort leurs symptômes persistants à la maladie de Lyme chronique -Moins de 20% des patients qui se sont présentés au centre de référence avaient réellement une infection à <i>Borrelia b</i> . La plupart des patients souffraient d'autres affections médicales, ou de fatigue chronique, mais recevaient un traitement médical contre la maladie de Lyme. -La dépression et l'anxiété étaient fréquents chez les patients souffrant de fatigue chronique, et les autres facteurs psychologiques (affects négatifs) étaient associés à une mauvaise évolution de qualité de vie. -Les auteurs suggèrent une prise en charge multidisciplinaire de ces patients, dans le but de soulager les souffrances physiques et émotionnelles, ce qui les aiderait probablement mieux que de les enfermer dans un diagnostic.

	dépression), de troubles de la personnalité, et la recherche d'affects négatifs et positifs *facteurs psychologiques comparés entre les groupes.	
<b>Revue de littérature et autres articles (n = 3)</b>		
Bransfield RC (2007, USA)		-La maladie de Lyme pourrait être associée à des présentations atypiques de syndromes psychiatriques -De plus, la maladie de Lyme peut exacerber une maladie psychiatrique pré-existante.
Papo, T. (2007, France)		Analyse des relations complexes de la maladie de Lyme avec les troubles psychiques. - une étude retrouve une séroprévalence 2 fois plus élevée chez les patients souffrant de troubles psychiques par rapport à la population générale sans surreprésentation d'un diagnostic particulier - Rôle potentiel du terrain psychologique ? Association significative entre une expérience traumatisante passée (deuil, inceste, psychose parentale, problème de couple, tentatives de suicide, hospitalisation en psychiatrie, maladie d'un époux ou d'un enfant) et l'émergence de symptômes chroniques a été objectivée - Les frontières poreuses entre maladie de Lyme, fibromyalgie et fatigue chronique (voir tableau « démarche diagnostique ») - en moyenne 20% (entre 3 et 37%) des patients adressés pour suspicion de maladie de Lyme ont confirmation du diagnostic. Les autres cas sont en relation avec des pathologies autres
Marzillier, S. L. (2009, USA)		-Analyse des relations complexes de la maladie de Lyme avec les troubles psychiques.

## DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS		
Auteur (Année pays)	Population étudiée	Résultats
<b>Méta analyse</b>		
Cairns V et al (2005, Royaume-Uni)	-5 études -504 patients contre 530 témoins	-PTLDs = Fatigue + troubles cognitifs + douleurs -PTLDs = à différencier de la dépression, de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique
Wormser, G. P. et al (2009, USA)	-Compilation des données 2003-2005 -Soit 43 962 patients	-Significativement plus de femmes que d'hommes atteints de la forme chronique de la maladie de Lyme -Les auteurs suggèrent que les maladies prépondérantes chez les femmes (fibromyalgie, dépression, syndrome de fatigue chronique) sont probablement injustement attribuées à la forme chronique de la maladie de Lyme
<b>Etude de cohorte</b>		
Sigal, L. H. (1990, USA)	-100 malades adressés pour maladie de Lyme dans un centre de référence	- 37% ont réellement une maladie de Lyme - 25% : fibromyalgie -Erreurs de diagnostic possibles entre maladie de Lyme /fibromyalgie / syndrome de fatigue chronique
Burdge, D. R et al (1993, USA)	-65 patients suspects de ML recrutés dans un centre de référence multidisciplinaire pour la ML	-Seulement 3% ont une probable maladie de Lyme - 63% : autre diagnostic -14% souffrent d'un trouble psychiatrique -17% souffrent de fatigue chronique ou de fibromyalgie
Steere AC. et al. (1993, USA)	-788 patients adressés à la Lyme Clinic du New England Medical Center	-23 % avaient une maladie de Lyme active -20 % une maladie de Lyme guérie associée à une autre pathologie -57 % n'avaient pas de maladie de Lyme Environ la moitié des malades qui avaient une pathologie associée souffraient de syndrome de fatigue chronique ou de fibromyalgie.
Nadelman, R. B et al (1997, USA)	-517 patients d'un hôpital psychiatrique d'une zone	-Seulement 0,2% patients de psychiatrie étaient séropositifs pour la maladie de Lyme



	endémique de ML testés par sérologie	
Reid MC. et al. (1998, USA)	-209 malades adressés à la Lyme Disease Clinic de Yale University,	-21 % avaient une infection active, -19 % une maladie éteinte -60 % aucune maladie de Lyme définie Taux important de stress et de dépression dans ces deux derniers groupes
Solomon SP. et al (1998, USA)	-Étude prospective menée sur 12 à 18 mois chez 57 patients souffrant de maladie de Lyme identifiée	- Association significative entre une expérience traumatisante passée (deuil, inceste, psychose parentale, problème de couple, tentatives de suicide, hospitalisation en psychiatrie, maladie d'un époux ou d'un enfant) et l'émergence de symptômes chroniques. - Corrélation significative existait également avec la consommation passée de psychotropes
Qureshi MZ. et al (2002, USA)	-216 patients étiquetés Lyme	-Aucune évidence clinique, présente ou passée, de la maladie chez 50 % des malades
Djukic M et al (2011, Allemagne)	-95 Patients avec suspicion de NB chronique	- 25,3% : symptômes sans cause somatique - 38,9% : maladie non Lyme - 29,5% : symptômes sans cause organique - 6,3% : PTLDs => Symptômes plus fréquents : douleurs / dépression / fatigue chronique
Ljøstad, U. et al (2012, Norvège)	-29 patients qui attribuent leurs troubles à une ML	- Les patients qui attribuent leurs troubles à la maladie de Lyme ne sont pas plus déprimés / anxieux / hypochondriaques que la population générale -Mais ils ont une moins bonne qualité de vie, plus de fatigue, et ont plus d'attentes négatives par rapport à leur maladie
Csallner, G et al (2013, Allemagne)	-125 patients présentant des symptômes attribués à la borreliose de Lyme - Questionnaires d'auto-évaluation et évaluation de l'organicité des symptômes par un collègue d'experts reconnus.	- 30% ont des symptômes classés « inexplicables » -Les patients qui associent à tort leurs symptômes à une maladie de Lyme ont un haut niveau de détresse psychique et physique
Haddad E et al (2018, France)	-301 patients consultant pour suspicion de Borréliose de Lyme dans un CHU parisien	-9,6%% ont une Borréliose de Lyme confirmée : 2,9% possible - 80,7% souffrent d'une autre pathologie (psychiatrique = 31,2% ; rhumatologique = 19,7% ; neurologique = 15,2% ; autres = 33,7% ; indéterminé = 6,6%)
Voitey M et al	-305 patients consultant	-12% ont une Borréliose de Lyme confirmée

(2018, France)	pour suspicion de Borréliose de Lyme au CHU de Besançon	-35% souffrent de pathologie organique autre (rhumatologique, neurologique ou infectieuse) -13% présentent une pathologie psychiatrique (trouble anxieux ou somatoforme) -8% des cas sont des fibromyalgies ou des syndromes de fatigue chronique - 31% : pas de diagnostic établi
Jacquet C et al (2019, France)	-468 patients adressés en consultation spécialisées de maladies infectieuses (1/11/16 au 31/1/17)	-15% de maladie de Lyme confirmée -49% de diagnostics autres posés -26% de cas où la maladie de Lyme est exclue sans que soit porté un autre diagnostic
Hájek, T. et al (2006, République Tchèque)	-926 patients souffrant de troubles psychiatriques contre 884 sujets sain -Réalisation de sérologies <i>Borrelia b</i>	- Aucun trouble psychiatrique ne montre une association plus forte avec la séropositivité - Pas de différence significative en termes de durée d'hospitalisation en psychiatrie ou d'antécédent de trouble psychiatrique chez les séropositifs contre les séronégatifs
Hassett, A. L. et al (2008, USA)	-Évaluation de 159 patients d'une cohorte de 240 patients évalués dans un centre de référence de la maladie de Lyme contre patients souffrant de fatigue chronique et contre des témoins sains	-Rôle des comorbidités psychiatriques dans la forme chronique de la maladie de Lyme -46,8% des patients souffrant de fatigue chronique ont reçu un diagnostic de fibromyalgie
Hassett, A. L et al (2009, USA)	-240 patients consécutifs d'un centre de référence académique de la maladie de Lyme dans le New Jersey contre 145 patients souffrant de fatigue chronique et contre témoins sains - Evaluation : dépistage de troubles psychiatriques (anxiété-dépression), de troubles de la personnalité, et la recherche d'affects négatifs et positifs	-Les comorbidités psychiatriques et les autres facteurs psychologiques influencent la présentation et le devenir de certains patients qui attribuent à tort leurs symptômes persistants à la maladie de Lyme chronique -Moins de 20% des patients qui se sont présentés au centre de référence avaient réellement une infection à <i>Borrelia b</i> . La plupart des patients souffraient d'autres affections médicales, ou de fatigue chronique, mais recevaient un traitement médical contre la maladie de Lyme. -La dépression et l'anxiété étaient fréquents chez les patients souffrant de fatigue chronique, et les autres facteurs psychologiques (affects négatifs) étaient associés à une mauvaise évolution de qualité de vie. -Les auteurs suggèrent une prise en charge multidisciplinaire de ces patients, dans le but de soulager les souffrances physiques et émotionnelles, ce qui les aideraient probablement mieux que de les enfermer dans un diagnostic.



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen



**ANNEE DE SOUTENANCE : 2019**

**NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Mme ANAÏS BÖSIGER**

**TITRE DE LA THESE** : Les manifestations psychiatriques des borrélioses de Lyme : des enjeux majeurs au cœur d'une médecine rationnelle et relationnelle

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS** :

**Introduction** : La maladie de Lyme pourrait générer une riche symptomatologie persistante aspécifique à l'origine d'une intense souffrance. Au centre d'attentions soutenues, elle menace la relation médecin-malade. **Matériel et méthode** : L'objectif de cette thèse est d'étudier le lien potentiel entre la maladie de Lyme et les manifestations psychiatriques les plus couramment rapportées. Pour cela, nous réalisons une revue de la littérature sur PubMed. **Résultats** : Malgré l'hétérogénéité des résultats des 87 articles retenus, se dessine néanmoins une prévalence plus importante d'anxio-dépression et de troubles cognitifs dans les formes tardives et persistantes de la maladie de Lyme, sans surmortalité suicidaire. La qualité de vie est altérée dans les formes persistantes de la maladie de Lyme. En revanche, les symptômes psychotiques ne concernent majoritairement que des cas rapportés. **Conclusion** : La symptomatologie psychique retrouvée traduit essentiellement une forme persistante de maladie de Lyme actuellement au cœur du débat scientifique et politique. Les enjeux actuels sont à la hauteur de la souffrance des patients et la reconstruction d'une relation médecin-malade fragilisée par la vulnérabilité des patients est l'objectif crucial des prochains centres de consultation spécialisés, qui devront allier le relationnel à la connaissance scientifique.

**MOTS CLES** : Lyme ; Borrelia ; Psychiatrique ; Dépression ; Cognitif ; Psychotique ; Souffrance ; Anxiété

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS** : Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis : major challenges in the thick of rational and relational medicine

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS** :

**Introduction** : Lyme disease could generate a rich persistent non-specific symptomatology that causes intense suffering. At the centre of sustained attention, it threatens the doctor-patient relationship. **Material and method** : The objective of this thesis is to investigate the potential link between Lyme disease and the most commonly reported psychiatric manifestations. For this purpose, we carry out a literature review on pubmed. **Results** : Despite the heterogeneity of the results of the 87 articles selected, there is nevertheless a higher prevalence of anxiety depression and cognitive disorders in late and persistent forms of Lyme disease, without suicidal excess mortality. Quality of life is impaired in the persistent forms of Lyme disease. On the other hand, psychotic symptoms mainly concern only reported cases. **Conclusion** : The psychological symptomatology found essentially reflects a persistent form of Lyme disease currently at the heart of the scientific and political debate. The current challenges are equal to the suffering of patients and the reconstruction of a doctor-patient relationship weakened by the vulnerability of patients is the crucial objective of the future specialized consultation centres, which will have to combine relational and scientific knowledge.

**KEY WORDS** : Lyme ; Borrelia ; Psychiatric ; Depression ; Cognitive ; Psychotic ; Suffering ; Anxiety