

2020-2021

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE

**PATIENTS ADRESSÉS PAR LEUR MEDECIN TRAITANT
POUR SUSPICION DE MALADIE DE LYME AU CENTRE
DE COMPÉTENCE DES MALADIES VECTORIELLES À
TIQUES (CCMVT) DE LA SARthe DE SEPTEMBRE 2019
À SEPTEMBRE 2020 : QUELS SONT LES DIAGNOSTICS
REtenus ?**

HAMDAD Mélissa

Né le 08 Septembre 1992 à Tizi-Ouzou (Algérie)

Sous la direction de Mme BLANCHI Sophie

Membres du jury

Monsieur le Professeur CONNAN Laurent | Président

Madame le Docteur BLANCHI Sophie | Directeur

Monsieur le Professeur DUBEE Vincent | Membre

Madame le Docteur TESSIER-CAZENEUVE Christine | Membre

Soutenue publiquement le :
11 Mars 2021

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée HAMDAD Mélissa
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **19/02/2021**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine

CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au Travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine

LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Médecine Intensive-Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et De la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie

RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine

BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine Générale	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie; Transfusion	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine

MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Thérapeutique	
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Hématologie ; transfusion	Médecine
VENARA Aurélien	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chirurgie générale	Médecine
	Chimie organique	Pharmacie

PROFESSEURS EMERITES

Philippe MERCIER	Neurochirurgie	Médecine
Dominique CHABASSE	Parasitologie et Médecine Tropicale	Médecine
Jean-François SUBRA	Néphrologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Laurent CONNAN, vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en remercie sincèrement.

À Monsieur le Professeur Vincent DUBEE, pour avoir accepté d'être membre du jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous remercie sincèrement.

À Madame le Docteur Christine TESSIER-CAZENEUVE, pour avoir accepté d'être membre du jury et pour votre aide dans la réalisation de ce travail.

À Madame le Docteur Sophie BLANCHI, pour avoir accepté de diriger ce travail, avec bienveillance, soutien et patience. Merci pour ton aide, ton temps et tes précieux conseils.

Aux médecins de l'Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier du Mans : Nicolas CROCHETTE, Lucia GRANDIERE-PEREZ, Hikombo HITOTO, Jean-Baptiste LAINÉ. Merci pour votre chaleureux accueil et pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

À tous les autres médecins ayant contribué à ma formation : Sébastien BASLÉ, Joachim BASSIL, Fabien CESARO, Hélène DANIELLOU, Josselin DELAHAYE, Marie-Christine JAHAN, Apollinaire KARIRISI, Jonathan LEBRETON, Jérémie LELLOUCH, Jacques LOURDAIS, Fleur MIAME, Gérard PALLONE. Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez transmis.

À tous mes co-internes Lavallois et Sarthois, qui ont été présents tout au long de mon internat. Merci pour votre présence, pour votre aide et votre bonne humeur. Merci particulièrement à Clarisse, Mary et Sandra pour votre soutien dans la dernière ligne droite.

À Aurélie, « Biche », Fatim, « Jacko », Mahado et Pauline. Merci pour votre chaleureuse amitié et tout ce que vous m'avez apporté pendant près de 10 ans déjà. Dans les mauvais et joyeux moments, vous avoir à mes côtés a été une joie.

À Norma, ma douce amie, merci d'être entrée dans ma vie.

À James, qui a toujours cru en moi, merci pour ton soutien en toutes circonstances et ton optimisme.

À Camille et Hubert, merci pour votre gentillesse et tous vos encouragements.

À Rafik, merci pour ton affection, ta présence et ta motivation.

À mes grands-parents, oncles et tantes, merci pour votre soutien et sollicitude depuis le début de cette aventure.

À Jean Luc, merci de faire partie de notre famille. Ton aide et ton soutien m'ont été précieux.

À ma tendre Mère, celle sans qui je ne serai jamais arrivée jusqu'ici. Celle à qui je dois tout. Je t'aime infiniment.

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACA	Acrodermatite Chronique Atrophante
ALD	Affection Longue Durée
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de la santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCMVT	Centre de Compétence des Maladies Vectorielles à Tiques
CDC	Center of Diseases Control and prevention
CETD	Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur
CH	Centre Hospitalier
CHM	Centre Hospitalier le Mans
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CNEV	Centre National d'Expertise sur les Vecteurs
CNEG	Collège National des Généralistes Enseignants
CNR	Centre National de Référence
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPK	Creatinine Phospho Kinase
CRMVT	Centre de Référence des Maladies Vectorielles à Tiques
CRP	Proteine C Réactive
DGS	Direction Générale de la Santé
EBV	Epstein Barr Virus
EUCALB	European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Hépatite B Virus
HCV	Hépatite C Virus
HDJ	Hospitalisation de Jour
IC	Intervalle de Confiance
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IgG	Immunoglobulines classe G
IgM	Immunoglobulines classe M
ILADS	International Lyme and Associated Diseases Society
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

Liste des abréviations (suite)

INRAE	Institut National de Recherche pour l'Agriculture et l'Environnement
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LTt	Test de Transformation Lymphocytaire
MP	Maladie Professionnelle
MSA	Mutualité Sociale Agricole
MVT	Maladies Vectorielles à Tiques
NIH	National Institute of Health
OspA	Outer surface protein A
OspC	Outer surface protein C
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLDS	Post Lyme Disease Syndrome
PPAV	Protection Personnelle Anti-Vectorielle
PTLDS	Post Treatment Lyme Disease Syndrome
RBP	Recommandations de Bonne Pratique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SPF	Santé Publique France
SPILF	Société de Pathologies Infectieuses Française
SPPT	Symptomatologie/Syndrome Persistant Post Piqûre de Tique
SSP	Symptomatologie Somatique Persistante
TDR	Test de Détection Rapide
TNF	Tumor Necrosis Factors
TROSPA	Tick Receptor for OspA
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VAERS	Vaccine Adverse Events Reporting System
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VlsE	Variable Like protein Sequence Express
WB	Western Blot

PLAN

INTRODUCTION

1. La maladie de Lyme

1.1. Une maladie vectorielle à tiques

1.1.1. Les tiques du genre *Ixodes*

1.1.1.1 Répartition géographique

1.1.1.2 Hôtes et environnement

1.1.1.3 Transmission de *Borrelia*

1.1.2 La bactérie du genre *Borrelia*

1.2. Manifestations cliniques de la maladie de Lyme

1.2.1 Les manifestations cutanées

1.2.1.1 Forme localisée précoce : l'érythème migrant

1.2.1.2 Les formes disséminées précoce

1.2.1.3 La forme disséminée tardive : l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

1.2.2 Les manifestations articulaires

1.2.3 Les manifestations neurologiques

1.2.3.1 Formes disséminées précoce

1.2.3.2 Formes disséminées tardives

1.2.4 Les manifestations cardiaques

1.2.5 Les manifestations ophtalmologiques

1.3. Épidémiologie de la maladie de Lyme

1.3.1 Une maladie en augmentation

1.3.2 Populations à risques

2. Les recommandations de prise en charge

2.1. Le diagnostic

2.1.1 L'anamnèse

2.1.2 Les signes cliniques

2.1.3 Le diagnostic biologique

2.1.3.1 Les différents tests : principe, avantages et limites

2.1.3.2. Les indications des tests selon le type de manifestation

2.1.3.3 Les tests non recommandés

2.2. Le traitement

2.3. La prévention contre la maladie de Lyme

2.3.1 Les mesures générales

2.3.2 L'antibioprophylaxie

2.3.3 La vaccination

3. La controverse

3. 1 Le tableau de « Lyme chronique »

3. 2 La médiatisation

3. 3 Le plan de lutte national

3. 4 Les recommandations de bonne pratique de la HAS

3. 5 Contestation des recommandations de la HAS

3. 6 Le protocole national de diagnostic et de soins

3. 7 Le CCMVT du CHM

MATERIEL ET METHODES

1. Design de l'étude

2. Populations d'étude

3. Recueil de données

4. Objectifs de l'étude

4.1 Objectif principal

4.2 Objectifs secondaires

RESULTATS

1. Patients adressés au CCMVT

2. Médecins traitants ayant adressé leur patient au CCMVT

DISCUSSION

1. Données cliniques

2. Environnement

3. Données biologiques

4. Prise en charge au CCMVT

5. Données issues des médecins généralistes

6. Forces et limites

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

FIGURES

TABLES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLES DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. La maladie de Lyme

1.1. Une maladie vectorielle à tiques

Un vecteur est un organisme vivant responsable de la transmission de maladies infectieuses d'un hôte à un autre. L'hôte peut être un animal ou un être humain. Le vecteur est le plus souvent un arthropode hématophage qui assure la transmission active d'un parasite, d'un virus ou d'une bactérie en s'infectant initialement lors d'un repas sanguin. L'agent pathogène se réplique ensuite dans le vecteur pendant plusieurs jours. À la fin de ce cycle dit extrinsèque, le vecteur peut contaminer un nouvel hôte lors d'un repas sanguin. Les maladies vectorielles désignent des maladies humaines provoquées par la transmission d'agents pathogènes par le biais des vecteurs.

L'agent pathogène est habituellement transmis par un vecteur spécifique.

La Maladie de Lyme (ou borréliose de Lyme) est une maladie vectorielle à tiques appartenant au genre *Ixodes*. Cette tique est responsable de la transmission à l'homme de *Borrelia* (anciennement *Borrelia burgdorferi sensu lato*), bactérie responsable de la maladie de Lyme (1).

1.1.1. Les tiques du genre *Ixodes*

1.1.1.1 Répartition géographique

Une tique est un acarien hématophage prenant son repas sanguin sur des hôtes animaux. L'homme est un hôte accidentel (2).

Les tiques du genre *Ixodes* sont des tiques dures à pattes noires. Le complexe d'espèces le plus fréquent est *Ixodes ricinus*. Chaque espèce présente une répartition géographique spécifique (3). Aux États unis, les espèces les plus fréquentes sont *Ixodes scapularis* retrouvée au Nord et à l'Est et *Ixodes pacificus* à l'Ouest. En Europe centrale et en France, l'espèce la plus fréquente est *Ixodes ricinus*. En Europe de l'Est et en Asie, l'espèce la plus fréquente est *Ixodes persulcatus* (Figure 1).

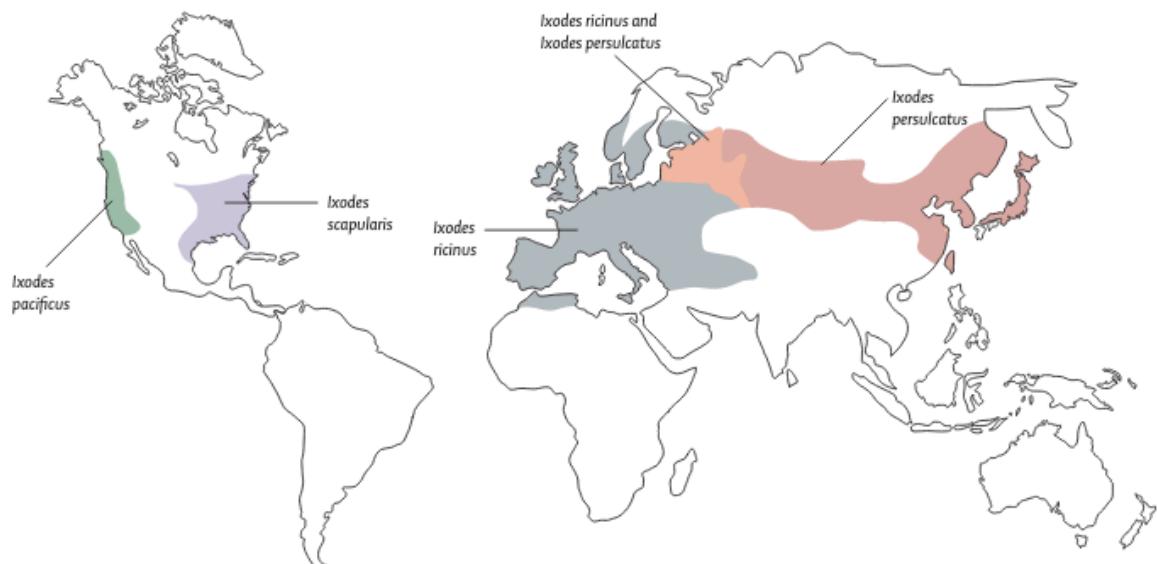


Figure 1: Répartition géographique d'*Ixodes* (3).

Certaines tiques transmettent rarement la bactérie *Borrelia* à l'homme mais participent à son maintien dans l'environnement. Il s'agit par exemple de *Ixodes minor*, *Ixodes dentatus*, *Ixodes spinipalpis* et *Haemaphysalis longicornis* (4).

1.1.1.2 Hôtes et environnement

La tique *Ixodes* est télotrope. C'est-à-dire qu'elle peut avoir plusieurs espèces d'hôtes différentes. Les larves et nymphes peuvent se nourrir sur plus de 300 espèces de vertébrés (oiseaux, mammifères de petite et grande taille, reptiles). Les hôtes préférentiels dépendent de l'espèce d'*Ixodes*. En Europe, les hôtes préférentiels des adultes d'*Ixodes ricinus* sont pour la plupart des rongeurs. Les grands mammifères tels les cervidés sont rarement infectés par *Borrelia* mais participent au maintien des tiques adultes dans l'environnement (5).

L'environnement privilégié d'*Ixodes ricinus* est un climat humide, à basse altitude avec principalement des forêts, prairies et pâturages. Elle est présente également en zone boisée péri urbaine, parcs urbains et jardins (2).

L'activité principale d'une tique est la recherche d'un hôte pour son alimentation. Pour *Ixodes ricinus*, cette activité est maximale du Printemps à l'Automne.

1.1.1.3 Transmission de *Borrelia*

Le cycle d'*Ixodes ricinus* dure de 2 à 6 ans. La durée varie selon l'espèce de tique, le climat, la disponibilité de l'hôte et les mécanismes de développement de la tique avec possibilité d'arrêt du cycle (entrée en diapause) (3). Le type de sol influe également sur le cycle : toutes les litières n'offrent

pas les mêmes conditions de protection pour *Ixodes* qui passe la majeure partie de son cycle au sol (6).

Le cycle est triphasique (2) : passage d'un œuf à une larve, puis transformation de la larve en nymphe puis passage de l'état de nymphe à adulte (Figures 2 et 3). Les femelles pondent des œufs qui deviennent des larves (taille de 1 millimètre). Les larves se nourrissent sur l'hôte durant 3 jours en moyenne. À la suite de leur repas, elles se laissent tomber au sol pour muer en nymphes (taille de 1,5 millimètres). Les nymphes se nourrissent pendant 5 jours en moyenne avant de tomber au sol et muer en adultes (3 millimètres).

Le temps d'attachement des mâles sur leur hôte est très court, ils sont donc rarement responsables de la transmission de *Borrelia* à un hôte. Du fait de l'absence de transmission trans-ovarienne les larves sont rarement infectées par *Borrelia* (3). Les nymphes transmettent plus facilement *Borrelia* à l'homme car elles sont de petite taille, difficiles à voir et plus nombreuses dans l'environnement (7).

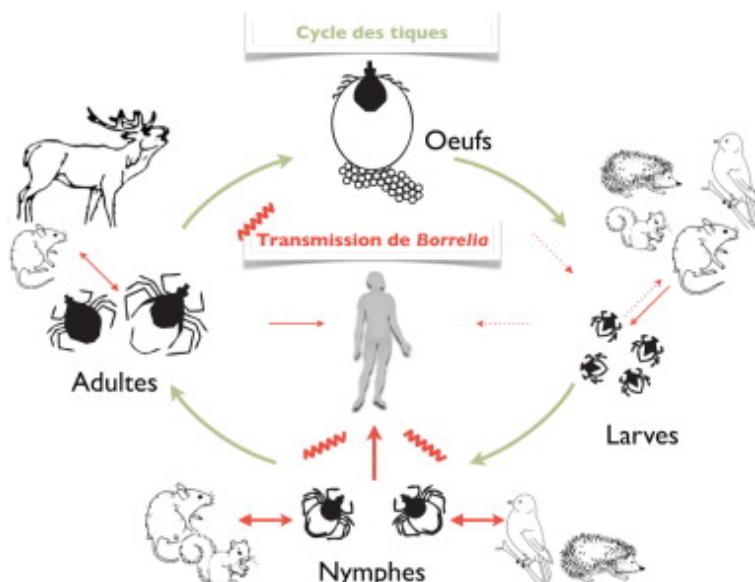


Figure 2: Cycle d'*Ixodes ricinus* infectée par *Borrelia* (5).



Figure 3 : Stades de la tique *Ixodes ricinus*. De gauche à droite : adulte, nymphe et larve (7).

Les tiques sont hématophages à tous les stades et le repas sanguin est obligatoire pour la ponte des œufs et le passage d'un stade à l'autre.

L'infection par voie hématogène de la tique par *Borrelia* a lieu lorsque son hôte est contaminé. Lorsqu'une tique est infectée, elle peut transmettre *Borrelia* tout au long de son cycle. Lors du repas sanguin, la tique infectée ne transmet pas immédiatement *Borrelia* à son hôte. La durée d'attachement de la tique nécessaire à la contamination de l'hôte varie selon l'espèce de tique. Aux États-Unis, les tiques *Ixodes scapularis* et *pacificus* doivent rester fixées sur leur hôte au moins 36 à 48 heures avant de pouvoir l'infecter (3, 8). En Europe, *Ixodes ricinus* peut transmettre la bactérie dès 17 heures d'attachement (3). Plus la tique est gorgée de sang (Figure 4), plus le risque de transmission augmente.

Plusieurs facteurs facilitent la transmission de *Borrelia*. Lors de la piqûre de son hôte, la tique secrète une substance qui lui permet de rester en place sans chuter. D'autres substances anesthésiantes, anti hémostatiques, anti-inflammatoires et immunosuppressives sont retrouvées dans la salive de la tique et favorisent la transmission de la bactérie (9). De plus, la tique peut atteindre n'importe quelle partie du corps de son hôte mais se place souvent préférentiellement dans les zones d'accès difficile comme la région axillaire, la région inguinale et le scalp, permettant un temps d'attachement avant retrait suffisant pour la transmission de la bactérie (8).

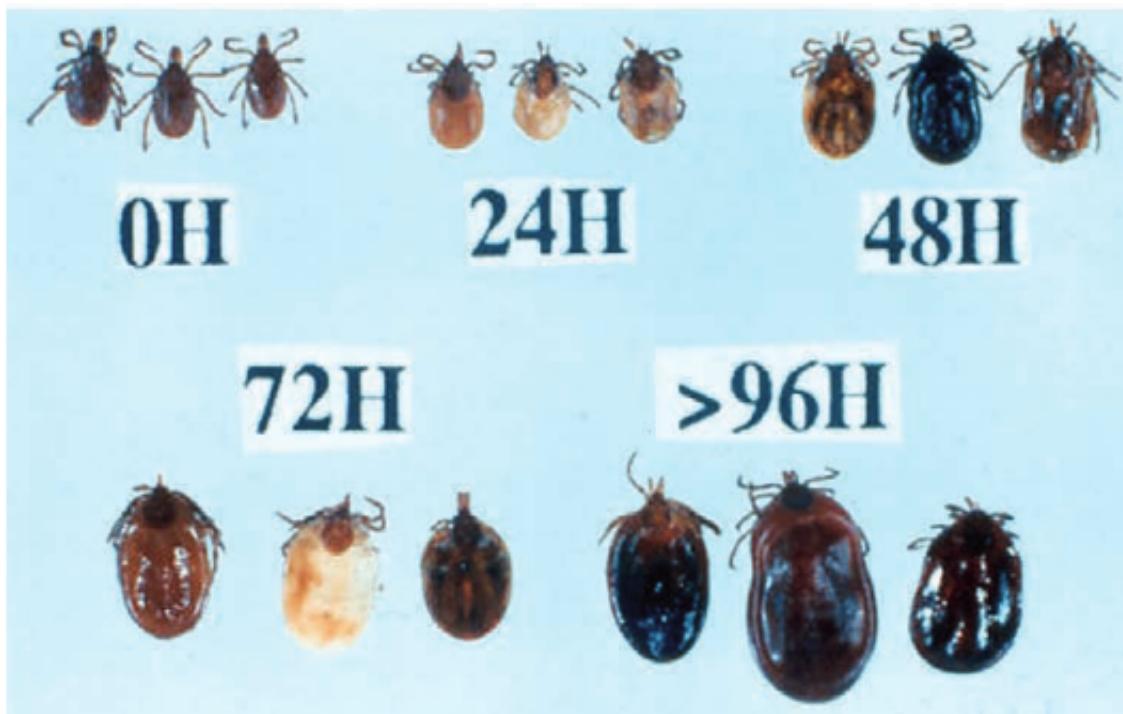


Figure 4: Aspect de tiques gorgées en fonction du temps d'attachement (10).

1.1.2 La bactérie du genre *Borrelia*

Les spirochètes sont une classe de bactéries comprenant 4 genres principaux : *Leptospira interrogans* (agent de la leptospirose), *Treponema pallidum* (agent de la syphilis), *Borrelia recurrentis* (agent de la fièvre récurrente à poux) et *Borrelia* (anciennement *Borrelia burgdorferi sensu lato*).

De forme spiralée, les spirochètes sont de petite taille (moins de 30µm de longueur) et composés d'une membrane interne et externe. Ils possèdent plusieurs flagelles serpentant dans l'espace péri plasmique et qui assurent leur mobilité (Figure 5).

La membrane externe de *Borrelia* est composée d'une bicouche lipidique et de protéines de surface capable de varier en réponse à un changement environnemental et lors de la transmission entre le vecteur et l'hôte (10, 11). Les principales protéines de surface sont :

- La protéine de surface A (OspA : Outer surface protein A) exprimée lors de la phase de colonisation des tiques puis lors de la multiplication de *Borrelia* dans l'intestin de la tique grâce à l'interaction avec un récepteur intestinal de la tique (TROSPA : Tick Receptor for OspA) (5),
- La protéine de surface C (OspC : Outer surface protein C) qui permet la migration de la bactérie vers les glandes salivaires de la tique avant d'être injectée dans le nouvel hôte (7),

- La protéine VLsE (Variable Like protein Sequence Express) qui permet par sa variabilité un échappement immunitaire et explique la possibilité de réinfection d'un hôte déjà immun.

Toutes les espèces de *Borrelia* ont un génome segmenté composé d'un chromosome linéaire (conservé entre les espèces) et de plusieurs plasmides pouvant varier (adaptation géographique). Les plasmides modifient les mécanismes de nutrition et de métabolisme de la bactérie, ce qui lui assure une plus grande virulence et viabilité (11).

Borrelia ne produit pas de toxine. La plupart des manifestations de la maladie de Lyme sont causées par l'inflammation générée par la réponse immunitaire dirigée contre la bactérie (11).

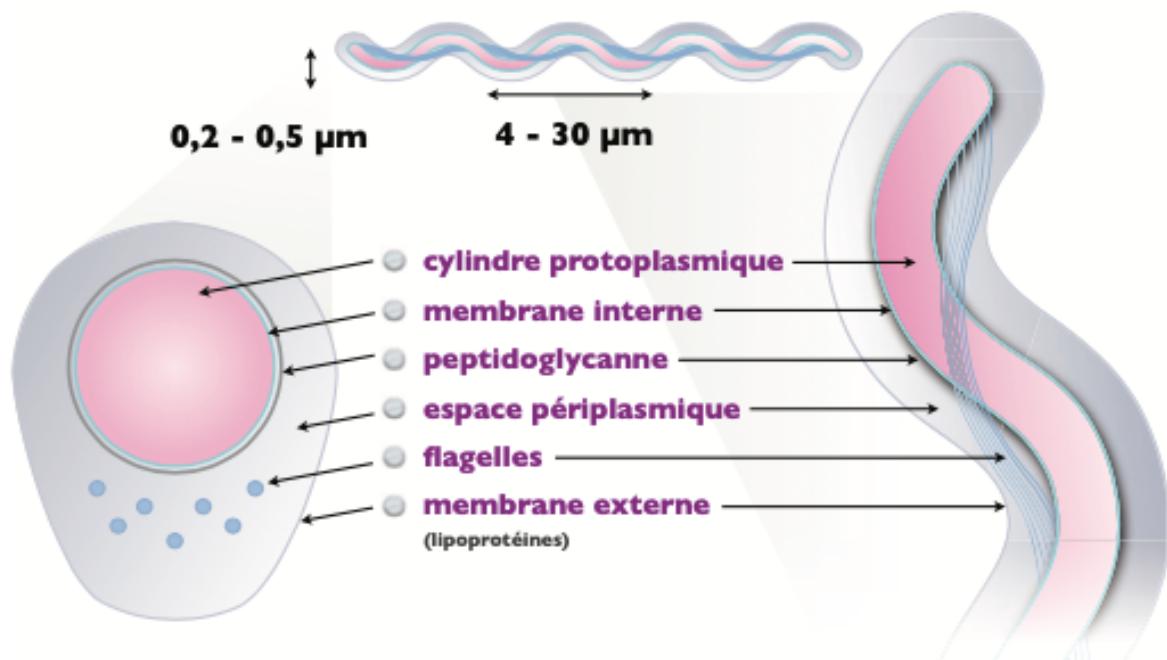


Figure 5: Structure des bactéries du genre *Borrelia* (5).

Le genre *Borrelia* est composé de différentes espèces. *B. burgdorferi strico sensu*, *B. afzelii*, *B. spielmanni*, *B. garinii* et *B. bavariensis* sont les 5 espèces responsables de la maladie de Lyme chez l'Homme (8).

Leur répartition géographique diffère (13) :

- *B. burgdorferi strico sensu* se retrouve en Europe et en Amérique du Nord,
- *B. afzelii* se retrouve en Asie et en Europe,
- *B. spielmanni* se retrouve en Europe,
- *B. garinii* se retrouve en Asie et en Europe,
- *B. bavariensis* se retrouve en Asie et en Europe.

Trois autres espèces ont été détectées chez l'homme mais leur pathogénicité est discutée. Il s'agit de *B. bissettii* (retrouvée en Europe et en Amérique du Nord), *B. lusitaniae* (retrouvée en Europe) et *B. valaisiana* (retrouvée en Europe) (3).

Il est possible de séparer les 5 espèces principales selon les manifestations cliniques qu'elles entraînent (3, 12, 14) :

- Toutes les *Borrelia* peuvent entraîner un érythème migrant,
- *B. burgdorferi strico sensu* a majoritairement un tropisme articulaire et entraîne dans de très rares cas des manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques,
- *B. bavariensis* a un tropisme articulaire et provoque dans de rares cas un tableau d'érythème migrant multiple,
- *B. garinii* a un tropisme neurologique,
- *B. afzelii* a majoritairement un tropisme cutané et entraîne dans de rares cas des manifestations neurologiques.

1.2 Manifestations cliniques de la maladie de Lyme

Lors de la transmission de *Borrelia* à l'hôte, la bactérie se multiplie d'abord localement puis se dissémine ensuite par voie hématogène. Selon le délai après la morsure de tiques, 3 formes de la maladie de Lyme avec plusieurs manifestations cliniques sont décrites (14, 15). La forme localisée précoce survient dans les 30 jours après la morsure de tique. La forme disséminée précoce correspond aux manifestations survenant moins de 6 mois après la morsure de tique. La forme disséminée tardive correspond aux manifestations survenant à plus de 6 mois de la morsure de tique.

1.2.1 Les manifestations cutanées

1.2.1.1 Forme localisée précoce : l'érythème migrant

Toutes les espèces de *Borrelia* peuvent être responsables de cette manifestation clinique. L'érythème migrant représente 40 à 80% des cas de borréioses diagnostiquées en Europe (16). Son délai d'apparition est de 3 à 30 jours (moyenne 7-14 jours, extrême 1-180 jours) après la piqûre. Il apparaît au site de la piqûre. Initialement, il s'agit d'une lésion maculaire érythémateuse de forme ovale avec éclaircissement central. La lésion est habituellement non prurigineuse et de taille supérieure à 5cm (Figure 6). De croissance centrifuge sur plusieurs semaines, l'érythème migrant peut atteindre une taille supérieure à 30cm de diamètre. Une pigmentation résiduelle inconstante peut persister lors de sa régression.

L'apparition d'une lésion au site de piqûre dans un délai inférieur à 24h est plutôt évocatrice d'une réaction non spécifique à la piqûre.



Figure 6: Lésion d'érythème migrant typique (17).

Le diagnostic clinique d'érythème migrant est habituellement aisé. Cependant certaines lésions par leur caractère atypique peuvent rendre le diagnostic plus compliqué (Figure 7). De plus, l'érythème migrant est parfois accompagné de signes fonctionnels cutanés (prurit, brûlures) ou de signes généraux (sensation de malaise, lymphadénopathie, fièvre) (18).

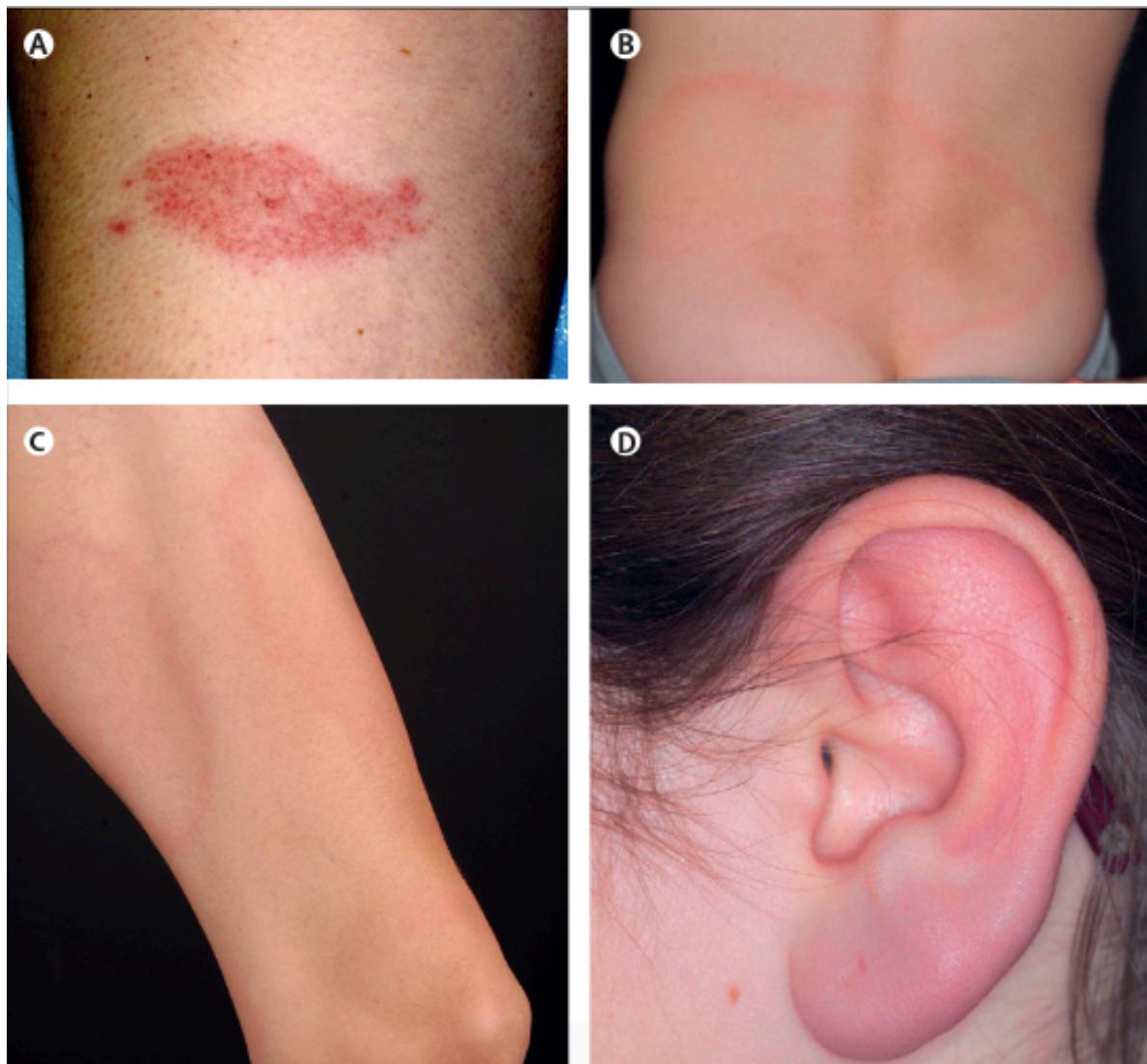


Figure 7: Lésions d'érythème migrant atypique (3).

Sur le plan histologique la lésion typique est un infiltrat cutané avec mélange de lymphocytes T, neutrophiles, cellules dendritiques, monocytes et macrophages avec présence de cytokines pro-inflammatoires et TNF (Tumor Necrosis Factors). Lorsque l'éruption est plus ancienne, la quantité de neutrophiles diminue et favorise la dissémination de la bactérie (11).

1.2.1.1 Forme disséminées précoces

L'érythème migrant multiple est lié à l'infection par *B. bavariensis*. Il représente 3 à 4% des cas de borrélioses confirmées en Europe (16). Il traduit une dissémination hématogène de la bactérie. Les lésions d'érythème migrant apparaissent à distance de la lésion initiale et sont de plus petite taille, annulaires et moins centrifuges que l'érythème migrant.

Anciennement dénommé lymphocytome cutané bénin, le lymphocytome borrélien est une manifestation rare majoritairement liée à *B. afzelii* mais de rares cas liés à *B. garinii*, *B. burgdorferi stricto sensu* et *B. bissetti* ont été rapportés. Il représente 0,3 à 3% des cas de borréiose en Europe (16). Il apparaît en moyenne 1 à 2 mois après la piqûre de tique.

Chez l'adulte, la topographie principale est aréolo-mammaire tandis que chez l'enfant, la topographie principale est le lobule de l'oreille (Figure 8). Le tronc, le visage, l'hélix et le scrotum sont des localisations possibles. Le lymphocytome borrélien est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.

Il se présente sous forme d'une plaque infiltrée ou d'un nodule indolore de 1 à 5 cm de diamètre, de couleur variant du rose-rouge au bleu-brun.

La confirmation histologique est nécessaire pour poser le diagnostic. Celle-ci retrouve un infiltrat nodulaire dermique avec des follicules lymphocytaires majoritairement de type B pouvant faire évoquer également un lymphome, un lupus érythémateux ou une sarcoïdose (18).

Le lymphocytome borrélien peut évoluer de façon unique ou par poussées. La lésion régresse en plusieurs mois voire plusieurs années.

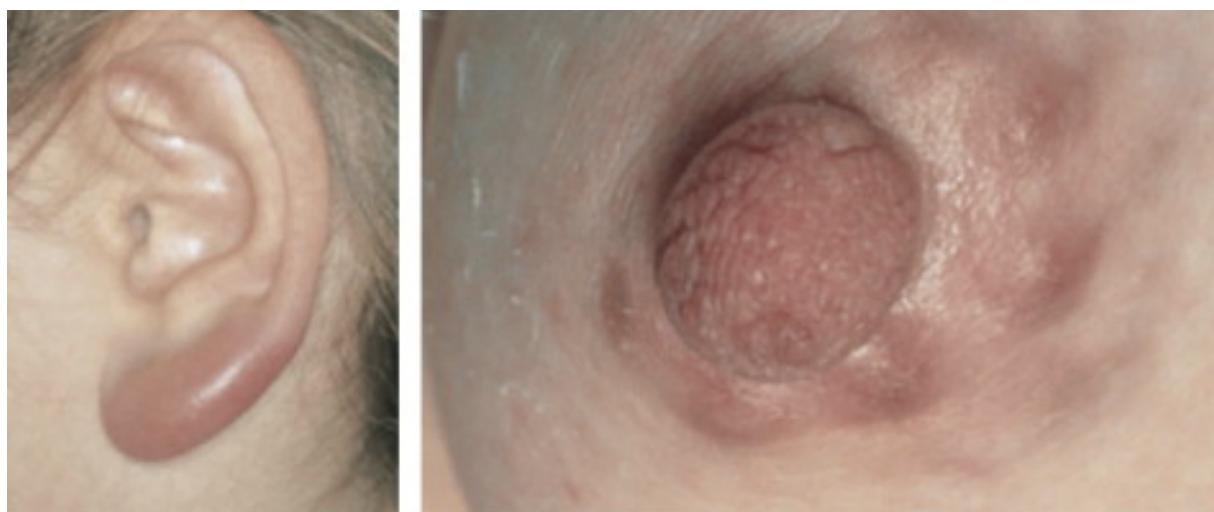


Figure 8 : Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille (à gauche) et du mamelon (à droite) (19).

1.2.1.3 La forme disséminée tardive : l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

L'ACA est principalement liée à l'infection par *B. afzelii* mais des cas en lien avec *B. garinii* ou *B. burgdorferi stricto sensu* ont été décrits. Cette manifestation n'est retrouvée qu'en Europe. L'ACA est rare et représente 0,3 à 5% des cas de borréioses confirmées (18).

Elle touche préférentiellement les femmes âgées. Ses sites de prédisposition sont les extrémités distales et en regard des surfaces articulaires.

La lésion initiale correspond à une plaque infiltrée bleu-rougeâtre, possiblement œdématiée. Elle évolue après plusieurs années en plaque atrophique et hyper pigmentée définitive évocatrice de « papier de cigarette » et avec des zones inflammatoires périphériques (Figure 9).

L'analyse histologique retrouve un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et péri annexiel majoritairement riche en cellules de type T et plasmocytes (16).



Figure9: Lésions d'ACA (3).

1.2.2 Les manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont principalement liées à *B.burgdorferi stricto sensu*. De rares cas ont été décrits au cours d'infections par *B.garinii*, et *B. afzelii*.

L'arthrite de Lyme est la manifestation articulaire de la forme disséminée précoce la plus fréquente. Elle représente jusqu'à la moitié des cas de borrélioses confirmées aux États-Unis. Moins répandue en Europe, elle est retrouvée dans près de 14% des cas de borrélioses confirmées (16).

Le délai d'apparition moyen est de 6 mois après l'érythème migrant. Il s'agit souvent d'une monoarthrite ou oligoarthrite asymétrique des grosses articulations (majoritairement le genou). La

présentation clinique se caractérise par la présence d'un épanchement intra articulaire important contrastant avec une douleur modérée. D'apparition brutale, son évolution se fait par poussées brèves (quelques jours) sur quelques mois à quelques années. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement antibiotique adapté. Dans certains cas l'évolution est défavorable avec apparition d'une arthrite chronique érosive.

A la phase aiguë, la ponction articulaire est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer les autres causes d'arthrites (septique, microcristalline...). L'analyse du liquide articulaire retrouve un liquide inflammatoire (de 500 à 100 000 cellules/mm³, à prédominance de polynucléaires neutrophiles) (20).

1.2.3 Les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques (neuroborréliose) sont principalement liées à l'infection par *B. garinii* et *B. afzelii*. Des cas ont été décrits au cours de l'infection par *B. burgdorferi stricto sensu*. Elles peuvent toucher le système nerveux central et périphérique. En France, entre 6,5 et 15% des cas de borrélioses de Lyme confirmées sont des neuroborrélioses (14).

1.2.3.1 Formes disséminées précoces

Les neuroborrélioses surviennent à la phase précoce dans plus de 90% des cas de neuroborrélioses décrites en Europe (14).

La méningoradiculite (syndrome de Bannwarth) correspond à plus de 2/3 des cas de neuroborrélioses en Europe (67 à 85%) (16). Survenant entre 5 et 90 jours après la piqûre de tique, elle se déclare par des douleurs radiculaires nocturnes intenses dans le territoire du dermatome piqué. Ces douleurs résistantes aux antalgiques peuvent s'accompagner d'un déficit sensitivomoteur et/ou d'une abolition du réflexe ostéo-tendineux.

L'atteinte des nerfs crâniens (principalement le nerf facial) est également fréquente. La paralysie faciale périphérique représente à elle seule plus de 36% des cas de neuroborrélioses européennes. Elle est souvent rapportée chez les enfants mais peut également toucher les adultes. Le tableau clinique est alors proche de celui de la paralysie faciale de Bell (18).

L'évolution sous traitement des neuroborrélioses précoces est le plus souvent favorable. Dans 5 à 28% des cas, des séquelles à type de parésies ou de douleurs neuropathiques persistent (18).

La méningite isolée représente 4 à 5% des cas de neuroborrélioses en Europe (16). Souvent asymptomatique ou avec des céphalées de faible intensité chez l'adulte, elle peut se manifester par un tableau d'hypertension intracrânienne chez l'enfant. L'analyse du LCR retrouve une méningite lymphocytaire normoglycorachique associée à une hyperprotéinorachie (16).

La myélite aigue correspond à 5% des cas de neuroborrélioses en Europe. Elle se manifeste par une paraparésie, un déficit sensitif ou une dysautonomie (16).

Des tableaux de méningomyélite ou méningoencéphalite sont également décrits mais de façon très rare.

1.2.3.2 Formes disséminées tardives

Les neuroborrélioses tardives correspondent à 10% de l'ensemble des cas de neuroborrélioses en Europe (16). Elles apparaissent dans un délai supérieur à 6 mois après la piqûre de tique.

Les encéphalomyélites chroniques progressives représentent entre 4 et 6% des cas de neuroborrélioses en Europe (16). Le tableau clinique peut comporter des symptômes neurologiques focaux, une monoplégie ou une paraplégie, un syndrome cérébelleux, un syndrome vestibulaire ou encore des troubles dysautonomiques.

Plus rarement, des cas d'hydrocéphalie et d'encéphalite ont été décrits. Accompagnés de troubles cognitifs, ils évoquent une démence ou une atteinte psychiatrique.

Une atteinte vasculaire peut exister et entraîner des hémorragies cérébrales diffuses ou accidents vasculaires cérébraux (AVC). La présence de *Borrelia* au niveau méningé entraîne une inflammation des petits et gros vaisseaux. Cette inflammation se traduit par la présence d'un infiltrat lymphocytaire au niveau vasculaire pouvant entraîner une obstruction totale du vaisseau par la formation d'un thrombus. Ce mécanisme est comparable à certaines manifestations neuro-vasculaires retrouvées dans le cas d'infections à d'autres spirochètes (neurosiphilis, leptospirose) (21).

Des polyneuropathies sensitives axonales asymétriques ont été décrites dans 2% des cas de neuroborrélioses en Europe. Elles se présentent par des douleurs des membres inférieurs associés à des paresthésies, des dysesthésies et une abolition inconstante des réflexes ostéo tendineux. L'ACA est souvent associée à cette polyneuropathie (18). L'évolution sous traitement permet une amélioration de l'ACA mais certains patients peuvent garder des séquelles à type d'hypoesthésie des extrémités ou d'allodynie (22).

1.2.4 Les manifestations cardiaques

Ces manifestations sont liées à l'infection par *B.burgdorferi strico sensu* aux États-Unis. En Europe, les principales espèces responsables sont *B.garinii* et *B.afzelli* (23).

Représentant 0,3 à 4% des cas de maladie de Lyme confirmées, les atteintes cardiaques surviennent 1 à 2 mois après l'apparition de l'érythème migrant (14). Elles peuvent se révéler par des symptômes à type de palpitations, syncope, dyspnée ou douleur thoracique. Le bloc auriculoventriculaire (pouvant évoluer vers un bloc auriculo ventriculaire III) et la myocardite sont les principales atteintes retrouvées. Rarement, il existe des tableaux de péricardite et insuffisance

cardiaque aigue. L'évolution est favorable dans 90% des cas mais des troubles de la conduction peuvent persister avec un recours nécessaire à une stimulation cardiaque dans 30% des cas (14).

1.2.5 Les manifestations ophtalmologiques

Ces manifestations sont liées à une infection par *B.burgdorferi stricto sensu* ou très exceptionnellement *B.garinii* (1). Très rarement identifiées (moins de 1% des formes disséminées précoces en Europe), ces manifestations peuvent toucher l'ensemble des structures oculaires (16). Des cas de conjonctivite, épisclérite, kératite interstitielle, uvéite, neuro-rétinite, névrite optique, paralysie oculomotrice et œdème papillaire (associé à une méningite) ont été rapportés (1).

1.3 Épidémiologie de la maladie de Lyme

1.3.2 Une maladie en augmentation

En 2017, 17% des maladies infectieuses humaines dans le monde correspondaient à des maladies vectorielles (26). La maladie de Lyme est à ce jour la maladie vectorielle à tique la plus fréquente en France et en Europe. L'incidence de cette maladie est estimée en France depuis 2009 grâce à un réseau de médecins généralistes repartis sur toute la France (Réseau Sentinelles). En 2018 l'incidence de cette maladie a été estimée à 104/100 000 habitants IC95% (91/100 000- 117/100 000) et est en augmentation depuis 2015 où l'incidence était de 51/100 000 IC 95% (38/100 000-64/100 000) (27, 28) (Figure 10). La majorité des cas déclarés (95%) correspondaient à des érythèmes migrants. De plus, les données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent de surveiller les hospitalisations pour maladie de Lyme. L'incidence annuelle était en moyenne de 1,3/100 000 habitants sur la période 2005 à 2017, dont plus de la moitié des cas étaient des neuroborrélioses (28).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'augmentation de l'incidence de la maladie de Lyme en France : l'augmentation des diagnostics suite à une médiatisation de cette pathologie, l'augmentation de l'exposition aux tiques ou encore les variations climatiques modifiant l'abondance des tiques dans certaines régions et la présence des réservoirs des *Borrelia* (28, 29).

Dans les Pays de Loire, l'incidence de la maladie de Lyme est moins élevée que dans l'Est de la France (Figure 11). En 2018 elle était estimée par le réseau Sentinel à 34/100 000 habitants IC95% (1,67-52). Le taux d'infestation des tiques dans le grand Ouest est estimé entre 5 et 10% (30).

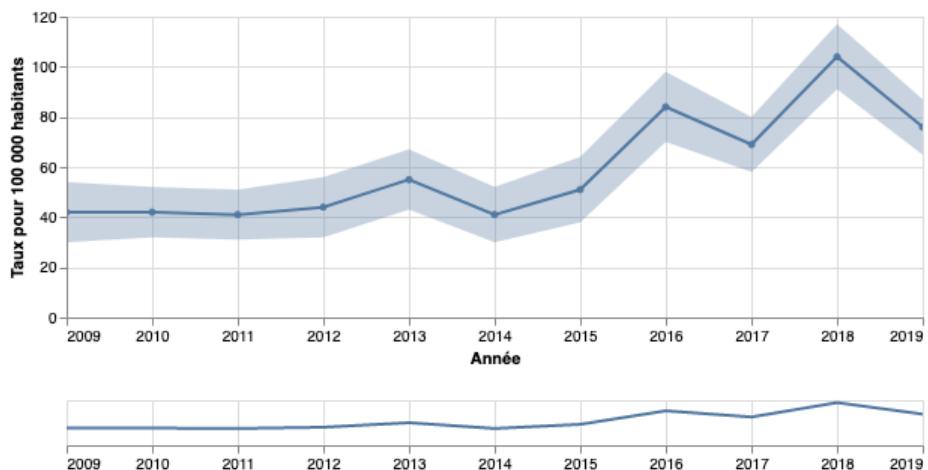


Figure 10 : Taux d'incidence de la Maladie de Lyme en France depuis 2009 - Source : réseau sentinelles.

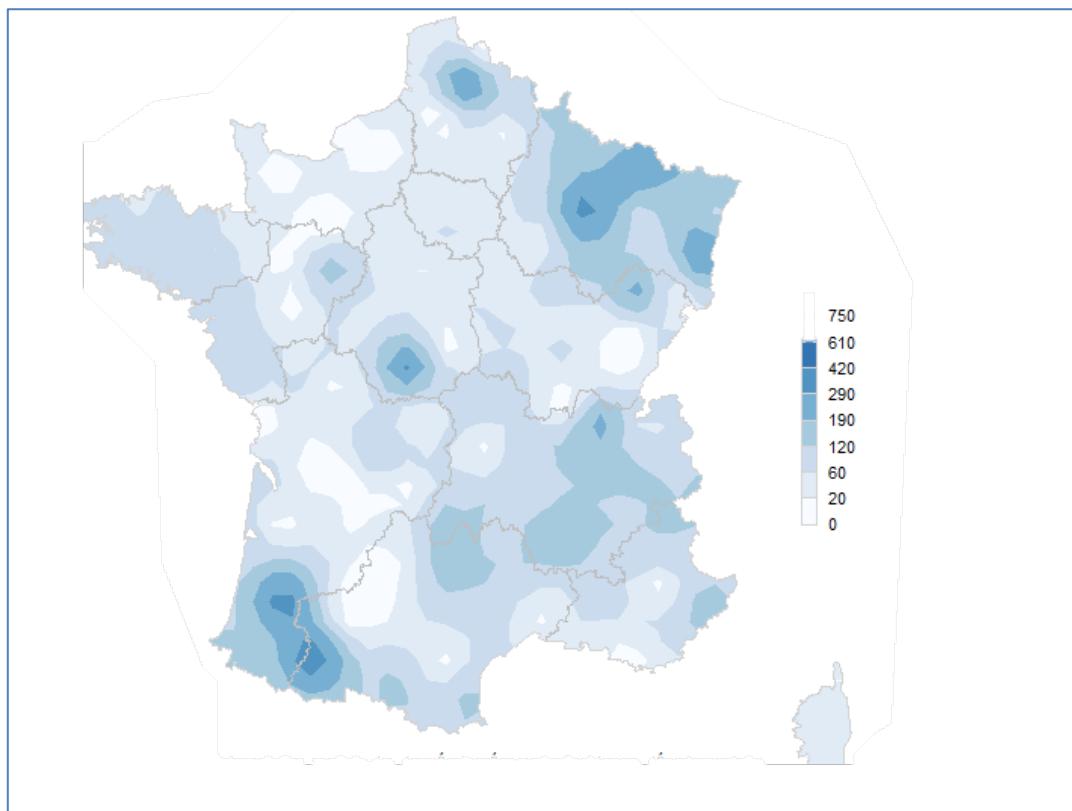


Figure 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme pour 100 000 habitants en France en 2019 - Source : réseau sentinelles.

1.3.3 Populations à risques

Depuis 1989, la Mutualité Sociale Agricole (MSA) réalise des études de séroprévalence de la maladie de Lyme chez ses adhérents. La séroprévalence est plus importante chez son personnel forestier (de 14 à 22%) par rapport au personnel administratif (3-4%) (15).

Une étude réalisée en 2002-2003 dans la région Nord-Est met en évidence des facteurs démographiques significativement liés à une séroprévalence plus élevée (31) :

- L'âge supérieur à 45 ans,
- L'activité professionnelle en lien avec l'exploitation du bois (bûcherons ou sylviculteurs),
- La région avec une séroprévalence plus élevée en Alsace et Lorraine.

La date du prélèvement et le sexe n'influencent pas de façon significative le statut sérologique.

Ces données sont confortées par les données du Réseau Sentinelles sur l'ensemble du territoire Français (32, 33). Elles relèvent une incidence plus importante chez les personnes âgées de 60-70 ans du fait d'une plus grande activité de randonnée en forêt. Cette incidence est également plus importante chez les personnes dont le travail ou l'habitat se trouve en zone rurale.

2. Les recommandations de prise en charge

Une actualisation des recommandations Françaises de prise en charge de la maladie de Lyme a été publiée en 2019 par la SPILF et de nombreuses sociétés savantes (14, 34).

2.1 Le diagnostic

Après une piqûre de tique infectante, 95% des sujets qui font une séroconversion restent asymptomatiques. Seuls 5% des sujets développent une infection clinique (35). Le diagnostic de la maladie de Lyme se base sur un ensemble d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques.

2.1.1 L'anamnèse

L'interrogatoire est essentiel pour évoquer une maladie de Lyme. Il est nécessaire de rechercher :

- Une notion de piqûre de tique,
- Un contexte à risque d'exposition (domicile, activité professionnelle),
- L'apparition de lésion cutanée évocatrice d'érythème migrant dans les 4 semaines suivant la piqûre de tique.

En cas de symptômes objectifs et/ou subjectifs rapportés par le patient, il est nécessaire de préciser leur modalité d'apparition, le rythme, la présence de facteurs aggravants ou non. Les symptômes avec impact majeur sur la qualité de vie doivent être mentionnés (14).

2.1.2 Les signes cliniques

Selon les signes cliniques rapportés à l'interrogatoire et les signes physiques retrouvés à l'examen clinique, les manifestations de la maladie de Lyme présentées précédemment doivent être recherchées.

2.1.3 Le diagnostic biologique

2.1.3.1 Les différents tests : principe, avantages et limites

Des tests de diagnostic biologique direct et indirect existent (5, 35) . La sensibilité et spécificité des tests dépendent du stade clinique.

Pour la recherche de *Borrelia*, 3 examens sont possibles pour le diagnostic biologique direct :

- L'examen direct du spirochète au microscope à fond noir à partir d'un prélèvement de biopsie. La bactérie étant très rarement retrouvée dans les tissus, cet examen est peu réalisé.
- La culture de *Borrelia*. Avec une spécificité de 100%, il s'agit de la méthode de référence (36). La culture est lente (2 à 8 semaines), complexe et a une faible sensibilité (de 10% à 50%). Elle n'est réalisée qu'en laboratoire spécialisé au Centre National de Référence (CNR).

La recherche directe par amplification génique (PCR : Polymerase Chain Reaction). Moins contraignante que la culture et donnant un résultat plus rapide, elle permet de déterminer l'espèce de *Borrelia*. Au stade disséminé, elle présente une meilleure sensibilité sur les lésions cutanées et sur le liquide synovial qu'au niveau du liquide céphalo-rachidien. Elle n'a aucune indication dans le sang ou les urines. Elle n'est utilisée qu'en milieu hospitalier ou en laboratoires spécialisés.

Les techniques de diagnostic biologique indirect permettent la recherche d'anticorps (Ac) spécifiques de *Borrelia* : les Immunoglobulines de classe M (IgM) et les Immunoglobulines de classe G (IgG). Les IgM apparaissent dès la 4ème semaine et ce, jusqu'à la 8ème semaine après le début de l'infection. Les IgG apparaissent 2 à 3 semaines après l'apparition des IgM.

Les recommandations françaises et internationales préconisent la réalisation d'une sérologie en deux temps : une technique immunoenzymatique (ELISA le plus souvent) très sensible, puis en cas de positivité ou résultat équivoque, une confirmation par une technique d'immuno empreinte avec une meilleure spécificité tel le Western Blot (WB).

L'ELISA est une technique quantitative consistant à fixer des antigènes spécifiques et de les faire réagir avec des anticorps présents dans par exemple le sérum du patient (IgG, IgM ou anticorps totaux). Les tests de deuxième génération comportent des antigènes des 3 espèces les plus fréquentes de *Borrelia*, à savoir : *B. burgdorferi* *stricu sensu*, *B. garinii* et *B. afzelli*. Ces antigènes sont soit des lysats cellulaires bactériens complets, soit des protéines recombinantes (par exemple les protéines de surface OspC, OspA et VIsE). Certains kits d'ELISA sont réalisables dans le sang et le LCR ce qui permet le calcul d'une synthèse intrathécale.

Le Western Blot (WB) est une technique qualitative d'immuno empreinte consistant à séparer selon leur poids moléculaire des protéines antigéniques de *Borrelia* puis à les transférer sur une membrane sur laquelle réagissent les anticorps du patient. La réaction de transfert permet la formation de bandes indiquant la présence ou non d'anticorps spécifiques. L'interprétation des résultats se fait en fonction de la nature et de l'intensité des bandes retrouvées. Il existe des variations selon les fabricants dans la nature des protéines reconnues et l'intensité des bandes. A l'heure actuelle, la technique de WB manque de standardisation (37).

L'ELISA a l'avantage, comparé au WB, d'être automatisée et sa lecture n'est pas opérateur-dépendant. La réalisation d'un WB en première intention chez des patients avec ELISA négatif peut entraîner des faux positifs (problèmes d'artefacts, d'interprétation).

Devant une variation des performances des réactifs de dépistage, l'EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) impose des critères de qualité permettant la validation d'un test de sérodiagnostic. Une spécificité minimale de 90 % en ELISA et 95% pour le WB sont exigées avec moins de 10 % de faux positifs (16, 38). En France, l'ANSM et le CNR des *Borrelia* sont responsables de l'évaluation des différents tests sérologiques.

La sérologie est facile d'accès, rapide mais présente des limites en termes de sensibilité :

- La prévalence des anticorps dans la population générale peut varier de 3% à 14%,
- Elle ne permet pas de faire la différence entre une infection active et une infection ancienne et guérie (39),
- Sa sensibilité au stade primaire varie d'une trousse commerciale à l'autre (40),
- Ses réactifs peuvent être communs à d'autres espèces de spirochètes et les réactions croisées induisent des faux positifs (32). Cela se voit notamment avec la syphilis, les tréponématoses, l'Herpèsviridae, le Cytomégalovirus (CMV) et l'Epstein Barr Virus (EBV) mais aussi avec les anticorps antinucléaires et le facteur rhumatoïde.
- Au stade précoce, un décalage d'environ 4 à 6 semaines entre le début de l'infection et l'apparition des anticorps (IgM) induit des faux négatifs,
- Au stade précoce, un traitement antibiotique peut retarder l'apparition des anticorps (IgM) et induire des faux négatifs,
- Malgré un traitement antibiotique bien conduit, les anticorps (IgM ou IgG) peuvent persister plusieurs semaines voire années après la disparition des signes cliniques et induire des faux positifs.

2.1.3.2 Les indications des tests selon le type de manifestation

Le diagnostic d'érythème migrant est clinique. Comme évoqué précédemment, la sérologie à ce stade manque de sensibilité (30 à 40%). En cas de lésions atypiques avec un interrogatoire compatible

avec une exposition à une tique, une biopsie cutanée peut se discuter pour la réalisation d'une PCR ou d'une culture. Un résultat positif confirme le diagnostic de maladie de Lyme. Un résultat négatif ne permet pas de l'exclure car la sensibilité de la PCR est très variable et celle de la culture très faible (41).

En cas de suspicion de lymphocytome borrélien, une sérologie positive suffit à poser le diagnostic car elle a une sensibilité à > 80% et une spécificité d'environ 95%. En cas de doute, une biopsie peut être réalisée pour rechercher directement des *Borrelia* par PCR et/ou culture. En pratique, l'analyse histologique est souvent réalisée afin d'éarter les diagnostics différentiels tel le lymphome. Le résultat de la culture ou de la PCR permet d'affirmer le diagnostic mais non de l'exclure du fait d'une sensibilité très variable (5, 16).

Au stade d'ACA, la sérologie présente une sensibilité proche de 100%. Une sérologie négative doit remettre en cause le diagnostic. En cas de doute, une PCR *Borrelia* (sensibilité > 60%) sur biopsie cutanée peut être réalisée en complément de la sérologie (5). La culture présente une sensibilité très faible (<10%).

Le diagnostic de neuroborréliose nécessite la présence d'une synthèse intrathécale d'Ac anti *Borrelia* :

- Dans les neuroborrélioses très précoces (délai d'apparition après le début de l'infection inférieur à 6 semaines), la sérologie sanguine a une sensibilité comprise entre 67 et 85% (16). Le diagnostic doit donc être confirmé par l'analyse du LCR à la recherche d'une hyperprotéinorachie avec plus ou moins la présence d'une pléiocytose (lymphocytose) et la recherche d'une synthèse intrathécale d'Ac anti *Borrelia*. Une PCR dans le LCR peut être réalisée mais sa sensibilité est variable.
- Dans les neuroborrélioses précoces (délai d'apparition après le début de l'infection de 6 semaines à 6 mois) et les neuroborrélioses tardives (délai d'apparition après le début de l'infection supérieur à 6 mois), la sensibilité de la sérologie dans le sang est comprise entre 90 et 99% et la spécificité supérieure à 92% (14). L'analyse du LCR avec recherche d'une synthèse intrathécale d'Ac est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Au cours des manifestations articulaires la sérologie sanguine présente une sensibilité d'environ 94% (16). Une sérologie négative doit faire discuter un diagnostic différentiel. L'analyse du liquide articulaire est nécessaire pour éliminer les diagnostics différentiels (arthrite septique, microcristalline...) La sérologie sur liquide articulaire n'est pas recommandée. Une PCR *Borrelia* sur le liquide de ponction articulaire ou sur la biopsie synoviale peut être réalisée en complément de la sérologie sanguine. La sensibilité de la PCR dans le liquide synovial est variable allant de 36 à 85%. (42)

La sérologie sanguine au cours des atteintes cardiaques présente une sensibilité supérieure à 80% et une spécificité près de 95% (14).

Pour les manifestations oculaires, la sensibilité de la sérologie sanguine est variable. En cas de doute, un complément d'examens (analyse du LCR, recherche de synthèse intra-thécale et PCR+/-culture dans le LCR) peut être réalisé (15).

2.1.3.3 Les tests non recommandés

Les tests suivants ne sont pas recommandés car ils ne sont pas validés (8) et peuvent majorer l'errance diagnostic des patients (35) :

- Les tests de détection rapide (TDR) et autodiagnostic en vente libre,
- La recherche d'Antigènes urinaire,
- La microscopie à fond noir sur prélèvement de sang total,
- Le test de transformation lymphocytaire (LTT),
- La culture et immunofluorescence de fragments cellulaires de *Borrelia*.
- Le dosage quantitatif des lymphocytes CD57,

De plus, il n'est pas recommandé de prescrire de sérologie en absence de symptômes ou d'envoyer la tique dans un laboratoire (en dehors d'études spécifiques).

2.2 Le traitement

Les recommandations françaises de prise en charge de la maladie de Lyme de 2019 font une mise au point sur le traitement en fonction des manifestations cliniques. Seuls les traitements de l'adulte sont présentés dans cette partie.

Les lésions d'érythème migrant disparaissent spontanément dans la majorité des cas mais elles peuvent évoluer vers une forme disséminée précoce, puis tardive. Des cas de neuroborréliose infra clinique concomitant à l'érythème migrant ont été mis en évidence. La doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 14 jours est recommandée en première intention, et permet de traiter une potentielle neuroborréliose non diagnostiquée. L'alternative est l'amoxicilline à la dose de 1 gramme par jour pendant 14 jours. En cas d'allergie aux betalactamines, l'azithromycine à la dose de 1 gramme le 1er jour puis 500 milligrammes par jour pendant 10 jours est recommandée.

Pour le lymphocytome borrélien, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 21 jours ou l'amoxicilline à la dose de 1 gramme par jour pendant 21 jours. En cas de d'allergie aux betalactamines, l'azithromycine à la dose de 1 gramme le 1er jour puis 500 milligrammes par jour pendant 10 jours est recommandée.

Pour l'ACA, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 28 jours ou en alternative, la ceftriaxone intraveineuse à la dose de 2 grammes par jour pendant 28 jours. En cas de contre-indication aux cyclines ou d'allergie aux betalactamines, un avis spécialisé en allergologie est conseillé.

Pour les atteintes articulaires, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 28 jours. L'alternative en cas d'échec thérapeutique est la ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour en une prise pendant 28 jours. En cas d'arthrite récidivante après deux lignes de traitement, un avis spécialisé est nécessaire pour discuter la mise en place d'un traitement anti inflammatoire.

Pour la neuroborréliose, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour en une prise pendant 14 jours dans les formes précoces et 21 jours dans les formes tardives. L'alternative est la ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour en une prise durant 14 jours ou 21 jours. En cas d'atteinte du SNC, le traitement recommandé est la doxycycline à 400 milligrammes par jour en 2 prises ou la ceftriaxone à la dose de 80 milligrammes par kilo par jour, en 1 à 2 prises pendant 21 jours. Les corticoïdes ne sont pas recommandés.

Pour les atteintes oculaires superficielles, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose 200 milligrammes par jour ou la ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour pendant 14 jours. En cas d'atteinte oculaire profonde, la ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour pendant 21 jours est privilégiée du fait de la faible diffusion intraoculaire de la doxycycline.

En cas d'hospitalisation avec surveillance cardiological, le traitement recommandé est la ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour avec relai oral par doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour dès qu'un monitoring cardiaque n'est plus indiqué. Le traitement est recommandé pour une durée totale de 14 jours.

En cas de prise en charge cardiological ambulatoire, le traitement recommandé est la doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 21 jours ou l'amoxicilline à la dose de 1 gramme 3 fois par jour pendant 21 jours.

Pour l'ensemble des manifestations clinique, aucun suivi sérologique n'est recommandé à distance d'un traitement antibiotique bien conduit.

2.3 La prévention contre la maladie de Lyme

2.3.1 Les mesures générales

La protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) correspond à l'ensemble des mesures prises individuellement pour réduire le risque de contact homme-vecteur et donc la transmission d'agents pathogènes (43).

Concernant la maladie de Lyme, il s'agit par exemple :

- D'une protection mécanique par le port de vêtements couvrants et d'un chapeau,
- D'une protection chimique par l'usage de répulsifs sur le corps ou vêtements.

Les mesures suivantes sont également recommandées :

- L'inspection systématique de l'ensemble du corps (scalp inclus) au retour d'une sortie en milieu rural et le lendemain,
- L'extraction mécanique le plus vite possible à l'aide d'un crochet à tique dédié ou d'une pince fine en cas de tique retrouvée, avec un mouvement de rotation-traction perpendiculaire au plan cutané et en évitant d'arracher la tête de la tique,
- La désinfection locale du point d'entrée après le retrait de la tique et non avant du fait d'un risque de régurgitation théorique de la tique,
- La surveillance de la zone d'inoculation durant 4 semaines à la recherche d'une apparition possible d'un érythème migrant.

Il est par ailleurs recommandé d'informer le patient sur la non-indication d'utiliser les autotests de maladie de Lyme disponibles en vente libre.

2.3.2 L'antibioprophylaxie

Concernant l'antibioprophylaxie après une piqûre de tique, celle-ci n'est plus recommandée depuis 2019 (42). En l'absence d'érythème migrant ou autres symptômes évocateurs de MVT, seule l'abstention thérapeutique avec surveillance clinique rapprochée est recommandée. Aucune majoration de risque infectieux n'a été démontré chez la femme enceinte et l'enfant moins de 8 ans.

2.3.3 La vaccination

Aucun vaccin à usage humain contre la maladie de Lyme n'est disponible à ce jour (44). En 1998, le vaccin LYMERIX a été développé et mis sur le marché aux États Unis. Il s'agit d'un vaccin utilisant la protéine de surface recombinante OspA de *Borrelia*, l'une des protéines de surface les plus exprimées par *Borrelia* lors de son cycle extrinsèque intra vecteur. Lors de l'essai de phase III, le vaccin a été administré à des personnes âgées de 15 à 70 ans vivants dans des zones endémiques. Dans l'année suivant l'administration du vaccin, une réduction de 76% des cas de maladie de Lyme a été observée au sein du groupe des personnes vaccinées (45). La firme GlaxoSmithKline a décidé d'arrêter la

production du vaccin peu de temps après son lancement sur le marché du fait d'un défaut d'utilisation qui peut s'expliquer par les raisons suivantes (45) :

- La contrainte d'une vaccination à 3 doses sur 12 mois,
- L'absence d'étude réalisée sur la population pédiatrique,
- L'incertitude quant à la durée de l'immunité vaccinale,
- L'absence d'efficacité démontrée sur les espèces de *Borrelia* autres que *B. burgdorferi stricu sensu*,
- La médiatisation d'effets indésirables post vaccinaux à type d'arthrites et le lancement de « class action » envers la firme pharmaceutique, sans qu'un lien ait été mis en évidence en post commercialisation d'après les données du VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System).

Pourtant le mécanisme d'action de ce vaccin est novateur car il permet à la fois de protéger l'homme de l'infection mais il permet également d'éradiquer *Borrelia* du vecteur (35).

Actuellement, un des vaccins en cours d'élaboration contre la maladie de Lyme est le vaccin VLA15 dirigé contre l'OspA et ciblant les 6 sérotypes les plus fréquents de *Borrelia* en Amérique du Nord et en Europe. Prévoyant également un usage possible en pédiatrie, son développement par les firmes Valneva et Pfizer est en cours d'étude de phase II (46).

D'autres types de vaccin sont en cours de développement avec des approches novatrices permettant de bloquer la transmission des *Borrelia* grâce à des vaccins contrôlant l'infection des hôtes réservoirs et des vaccins anti-tiques (47).

3. La controverse

La maladie de Lyme est un sujet polémique depuis plusieurs années en France et dans le Monde (48). Si la prise en charge des manifestations cliniques typiques de la maladie de Lyme est relativement consensuelle, une entité pose actuellement problème, le « Lyme chronique ».

3.1 Le tableau de « Lyme chronique »

Dans les semaines ou mois après une morsure de tiques ou une maladie de Lyme correctement traitée divers signes généraux subjectifs peuvent apparaître chez 10% à 20% des patients (49). Les symptômes fréquemment rapportés par les patients sont une asthénie, de la fièvre, des frissons, des céphalées, des paresthésies, des arthralgies et des myalgies (8). Ils peuvent être intermittents ou chroniques.

Les mécanismes physiopathologiques de ces symptômes chroniques ne sont actuellement pas connus. Certains experts évoquent une réponse inflammatoire provoquée par la bactérie qui persisterait dans le temps malgré la guérison de l'épisode infectieux. D'autres experts font référence à une possible persistance de l'infection mais sans pouvoir la détecter (8). Certains émettent l'hypothèse d'un dysfonctionnement immunitaire lié à la production d'auto-anticorps ou à un phénomène inflammatoire non contrôlé (50).

La non-reconnaissance de ce tableau clinique pendant de nombreuses années a engendré l'une des controverses les plus importantes de l'histoire de la recherche médicale. Certains auteurs parlent de «la guerre de Lyme» (51, 52).

Aux États-Unis, dès les années 1990, des patients présentant ces manifestations après une piqûre de tique ou une maladie de Lyme correctement traitée se sont regroupés en associations (*Lyme Action Network*) et/ou ont fait part de leurs revendications sur des forums numériques (*Lyme Policy Wonk, Touched by Lyme, Living the Lyme Life*) (38). Leurs contestations principales étaient la reconnaissance d'un tableau de maladie de Lyme chronique et la demande de thérapeutiques adaptées à leurs symptômes chroniques.

En 2000, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), a publié des recommandations officielles sur la prise en charge de la Maladie de Lyme (53). Elles rappellent les critères de diagnostic clinique et biologique et font le point sur le traitement de cette maladie. Elles préconisent :

- La prise en charge par une antibiothérapie de 2 à 4 semaines maximum,
- Le rejet de l'appellation de maladie de Lyme chronique qui implique une persistance d'une infection malgré un traitement antibiotique bien conduit,

- Le choix du terme « Post-Lyme Disease Syndrome (PLDS) » ou « Post-Treatment Lyme Disease Syndrome » pour définir les symptômes spécifiques ou aspécifiques apparaissant dans les 6 mois suivant une maladie de Lyme prise en charge correctement.

Aux États-Unis, en 1999, un médecin interniste, le Dr Horowitz a fondé l'ILADS (International Lyme disease and Associated Diseases Society). Cette organisation interdisciplinaire de professionnels de santé, décrite à but non lucratif, défend les objectifs suivants (54) :

- L'analyse de la littérature médicale et des recommandations liées à la prise en charge de maladie de Lyme (et maladies associées),
- L'amélioration de la gestion de ces maladies,
- L'évaluation des thérapies déjà proposées et le développement de nouvelles,
- La formation de professionnels.

Devant la non-reconnaissance d'une forme de maladie de Lyme chronique par l'IDSA et le CDC, l'ILADS a publié ses propres recommandations en 2004 (54). Ces dernières précisent :

- Que la forme chronique de la maladie de Lyme est réelle et que celle-ci est difficilement reconnue du fait d'un manque de fiabilité des tests sérologiques,
- Que les symptômes persistants après une maladie de Lyme correctement traitée traduisent un échec thérapeutique,
- Qu'un traitement anti infectieux au long cours est recommandé pour prendre en charge un « Lyme chronique ».

L'ILADS recommande des durées d'antibiothérapie beaucoup plus longues que celles proposées par l'IDSA (20 jours pour l'antibioprophylaxie post morsure de tique, 6 semaines pour l'érythème migrant...) et la mise en place d'une antibiothérapie au long cours chez les patients présentant une maladie de Lyme chronique.

De plus le Dr Horowitz a développé un auto-questionnaire à l'intention des patients pensant être atteints de maladie de Lyme (Annexe 1). Ce questionnaire évaluant un nombre important de symptômes subjectifs est très sensible et très peu spécifique et peut entraîner une errance diagnostique, des demandes de prise en charge thérapeutiques par excès.

Le Dr Horowitz propose des prises en charge basées sur les recommandations de l'ILADS et adaptées à chaque patient au sein d'un centre qu'il a fondé : l'Hudson Valley Healing Arts Center à New-York. D'autres cliniques similaires se déclarant spécialisées dans le Lyme (et « Lyme chronique ») se sont développées sur l'ensemble des États-Unis.

Malgré la démonstration de l'absence d'efficacité dans de nombreuses études randomisées (55) et d'essais cliniques financés par la National Institute of Health (NIH : institut de santé national aux

USA) (56), ces cliniques proposent des antibiothérapies prolongées. Certaines préconisent en plus des thérapeutiques non validées comme la naturopathie, les compléments alimentaires, les antipaludéens, le glutathion, l'oxygénothérapie hyperbare (57), la vitaminothérapie (58), la thérapie par champs électromagnétiques pulsés, la thérapie par ultra-violets (59).

Pour faire face à cette discordance au sein de la communauté scientifique, l'IDSA a publié une actualisation des recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme en 2006 (10). Ces recommandations réaffirment l'absence de forme chronique de cette maladie et l'absence d'indication des antibiothérapies prolongées.

En France en 2006, la SPILF a élaboré une conférence de consensus sur la prise en charge de la maladie de Lyme qui reprend largement les recommandations de l'IDSA (60). Dans les 2 ans suivant la publication de cette conférence, la controverse a vu le jour en France. Des associations de patients sont apparues telles France Lyme, Lyme sans Frontières, ChroniLyme, Le droit de guérir. Ces associations contestent la valeur accordée aux tests sérologiques et la non reconnaissance d'une forme chronique de la maladie (61, 62). Elles défendent les recommandations de l'ILADS. Elles mettent en avant la nécessité de favoriser la recherche et l'information sur la maladie de Lyme et ses formes chroniques. Elles offrent une écoute et un soutien des patients et proposent de les représenter ou de les défendre (63). Elles revendentiquent également la non-poursuite judiciaire des professionnels de santé ne suivant pas les recommandations de la conférence de consensus de 2006 (64). Dans certaines situations, elles ont même déposé directement des plaintes au Tribunal de Grande Instance en accusant la SPILF ou des professionnels de santé de non-assistance à personne en danger, refus de soins et désinformation (65).

Pourtant ces prises en charge non validées par la plupart des sociétés savantes présentent des dangers (66). Les antibiothérapies prolongées sont responsables d'une sélection de bactéries résistantes (67). Des cas de colites à *Clostridium difficile*, choc septique, abcès périduraux, ostéomyélite, décès ont été décrits (67, 68). De plus, l'errance médicale face à laquelle les patients se retrouvent confrontée (69) peut engendrer un retard diagnostic pour des pathologies graves (70).

3.2 La médiatisation

Une étude sur la médiatisation de la maladie de Lyme a été réalisée sur un corpus d'articles de presse française et d'émissions de chaînes généralistes de 1987 à 2017. Elle révèle que l'abord de la maladie de Lyme dans les médias est inégalitaire depuis 2014 (71) :

- Les associations et le Pr Perronne (Pr infectiologie CH Raymond Poincaré, Versailles, défenseur des recommandations de l'ILADS) sont plus présents que les médecins défenseurs des

- recommandations officielles (SPIFL, Académie de Médecine, Collège National des Généralistes Enseignants),
- Le Pr Perronne est intervenu dans 22/89 articles de presse écrite tandis que seuls 18/89 articles relatent les recommandations de la SPIFL,
 - Sur 64 reportages, l'antibiothérapie a été évoquée dans 35 reportages et des témoignages de patients figurent dans 40 reportages,
 - Les risques liés à une antibiothérapie prolongée sont rarement évoqués.

Devant cette médiatisation croissante, l'essor des associations, et l'émergence de « Lyme doctor » appliquant les recommandations de prise en charge de l'ILADS, la Direction Générale de la Santé (DGS) a publié en Septembre 2016 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et autres MVT. Ce texte a été qualifié par la ministre de la santé de l'époque comme « *un plan visant à éviter le sentiment d'abandon et l'errance thérapeutique auxquels sont confrontés des malades de Lyme. Il permet de mieux comprendre la maladie, de soigner plus efficacement les patients et de mobiliser tous les outils disponibles pour prévenir la maladie* ».

3.3 Le plan de lutte national

Il a été élaboré par les autorités sanitaires, en collaboration avec les professionnels de santé et les associations de patients. L'objectif principal de ce plan national est d'améliorer la surveillance, la prévention, le diagnostic et la prise en charge des maladies vectorielles à tiques.

Depuis sa mise en place, plusieurs comités de pilotage ont eu lieu (72). Présidés par le directeur de la DGS, il s'agit d'échanges annuels ou biennuels avec les représentants des agences sanitaires, l'HAS, la CPAM et les associations de patients, au cours desquels sont présentées les diverses actions engagées depuis le lancement du plan national.

Sur le plan de la surveillance, des outils impliquant les citoyens volontaires ont été développés par Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV) et l'institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement (INRAE). Le site et l'application « signalement tique » puis « Citique » ont recueillis plus de 15 000 signalements et grâce à eux, 3 500 spécimens de tiques ont été analysés.

En termes de recherche, L'INRAE étudie la physiopathologie des MVT par le biais du projet OHTICKS. L'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé (ANSM) et le CNR étudient la performance des kits de sérodiagnostics présents sur le marché. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) étudie l'efficacité des substances et produits répulsifs anti-tiques. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) travaille sur une cohorte prospective de suivi des patients exposés à des piqûres de tiques.

En termes d'information, plusieurs outils ont été mis en place. Santé Publique France (SPF) a participé au développement de dépliants et d'affiches sur les morsures de tiques accessibles au grand public et aux médecins. SPF a également assuré la radiodiffusion durant l'Été de brèves chroniques d'experts interviewés sur la maladie de Lyme.

Enfin, en ce qui concerne le diagnostic et la prise en charge des malades, la HAS a élaboré en 2018 des Recommandations de Bonne Pratique (RBP) pour les maladies transmissibles par les tiques (15).

3.4 Les Recommandations de bonne pratique de la HAS

Un des points importants de ces recommandation est la reconnaissance des symptômes persistants pouvant être présents chez des patients ayant présenté une maladie de Lyme correctement traitée ou des patients rapportant une piqûre de tique sans maladie de Lyme. La HAS propose de regrouper ces troubles en « symptomatologie / syndrome persistant polymorphe après une piqûre de tique » (SPPT). Sur le plan clinique, la HAS retient les critères diagnostics suivants :

- La notion de piqûre de tique possible,
- Une triade clinique associant plusieurs fois par semaine et depuis plus de 6 mois :
 - Un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées),
 - Une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques,
 - Des plaintes cognitives (troubles de la concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation).
- Avec ou sans antécédent d'érythème migrant.

La HAS précise que cette triade peut être associée à des signes fonctionnels poly organiques, que la présence de fièvre et d'un syndrome inflammatoire biologique élevé sont peu évocateurs d'un SPPT et doivent faire rechercher d'autres diagnostics. Elle évoque que les symptômes doivent être objectivés dans la mesure du possible par des tests validés.

Les facteurs favorisants de SPPT sont :

- Le terrain psychologique avec présence d'affects négatifs et pessimisme,
- La sévérité initiale des symptômes,
- Le retard diagnostic,
- L'atteinte neurologique.

Le diagnostic de SPPT étant un diagnostic d'élimination la HAS recommande la réalisation d'un bilan étiologique complet guidé par l'anamnèse et l'examen physique. Le bilan proposé comporte différents axes :

- Un bilan standard et infectieux avec : NFS, bilan hépatique, CRP, ionogramme sanguin, créatinine, glycémie à jeun, CPK, ferritine, TSH, bandelette urinaire sérologies VIH, syphilis,

HVC, HVB, EBV, CMV. Recherche de babésiose, fièvre Q, bartonellose, brucellose, rickettsiose, Parvovirus B19 et maladie de Whipple,

- Un bilan endocrinien avec : TSH, glycémie à jeun, cortisolurie des 24 heures, cortisol à 8 heures,
- Un bilan Métabolique avec : bilan hépatique, recherche de carence martiale, bilan phosphocalcique, dosages vitaminiques,
- Un bilan néoplasique avec : imagerie thoraco abdomino pelvienne et exploration médullaire selon le contexte,
- Un bilan dysimmunitaire : dosage d'anticorps antinucléaires, antigènes nucléaires solubles et électrophorèse protéine plasmatique avec avis rhumatologue/interniste,
- D'autres explorations non systématiques sont proposées comme la recherche de trouble du sommeil ou la réalisation d'une évaluation neuro-psychologique et psychiatrique.

Sur le plan thérapeutique la HAS recommande une prise en charge de ces patients en centres de soins spécialisés ayant des référents de la fatigue chronique, de la douleur et de la fibromyalgie. Elle propose également la réalisation d'un traitement antibiotique d'épreuve par doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 28 jours en 1ère intention. En cas de contre-indication, elle recommande l'azithromycine à la dose d'1 gramme le 1er jour puis 500 milligrammes par jour pendant 15 jours.

Enfin, elle met en avant la nécessité d'une prise en charge de la souffrance psychique et de la douleur et l'intérêt d'une demande d'une prise en charge sociale avec demande d'ALD hors liste et la reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH, AAH). La MSA reconnaît la maladie de Lyme en tant que maladie professionnelle : MP5bis au régime agricole (73).

3.5 Contestation des recommandations de la HAS

En réaction à la publication de ces recommandations, la SPILF et de nombreuses sociétés savantes ont publié un communiqué de presse (74). Bien qu'elles reconnaissent qu'une majeure partie de ces recommandations repose sur des bases scientifiques et des recommandations internationales, elles contestent la partie relative au SPPT. Selon la SPILF, « cet ensemble de symptômes mal défini n'existe pas dans la littérature médicale internationale et pourrait conduire à des excès de diagnostics susceptibles d'orienter les patients vers des prises en charge inadéquates » (75). La SPILF évoque également le risque lié au mésusage des antibiotiques. Cela rejoue sa position de 2006 à savoir que les patients n'ayant pas répondu à 3 semaines de traitement ne répondront pas à un traitement antibiotique ultérieur (76).

Le Collège national des généralistes enseignants (CNGE) a également pris position vis-à-vis de ces recommandations (77). Il conseille aux médecins généralistes de ne pas suivre les recommandations sur la prise en charge du SPPT et redoute un excès de prescription de bilans complémentaires.

L'Académie de Médecine, après les recommandations de la HAS de 2018, a mis de nouveau en garde les pouvoirs publics (78) sur les dérives pouvant résulter de la création d'une entité telle que le SPPT. Elle a émis également des réserves quant à la mise en place de centres spécialisés, le risque étant de « désavouer l'expertise des services de maladies infectieuses et tropicales existants » (79).

Devant ces désaccords envers les RBP de la HAS, la DGS a confié en Septembre 2018 à la SPILF en collaboration avec d'autres sociétés savantes, l'élaboration de nouvelles recommandations sur la maladie de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques associées.

Ces recommandations publiées en 2019 sont détaillées précédemment. Un des points importants est la non-reconnaissance du SPPT en tant que tel et l'intégration de ces symptômes persistants post maladie de Lyme traitée ou post piqûre de tique au sein de l'entité clinique de Symptomatologie Somatique Persistante (SSP). La définition du SPP est la présence de symptômes physiques chroniques et invalidants ne pouvant être totalement attribués à une cause lésionnelle et/ou de symptômes cognitifs comportementaux spécifiques. Cette évolution permet de poser un diagnostic positif chez ces patients. La maladie de Lyme devient alors un des facteurs précipitant l'apparition de ces symptômes. L'inefficacité des antibiothérapies au long cours est réaffirmée et doit être expliquée au patient (55, 80, 81, 81, 82). Par contre, une prise en charge symptomatique peut être proposée au patient afin de diminuer l'impact sur sa vie quotidienne des symptômes ressentis ainsi qu'une prise en charge spécifique par une thérapie cognitive et comportementale. Enfin, le lien avec le médecin traitant du patient est essentiel pour la prise en charge de cette maladie (42).

3.6 Le protocole national de diagnostic et de soins

Sur les recommandations du plan de lutte, la HAS et la SPILF ont également élaboré en 2018 un protocole national de soins permettant d'organiser une prise en charge spécialisée des patients par une équipe pluridisciplinaire et pluri-professionnelle. Cette prise en charge des MVT s'articule sur 3 niveaux de recours (83).

Le premier niveau de recours de proximité est le médecin généraliste. Le patient peut directement consulter son médecin traitant en cas de forme localisée précoce ou de suspicion de MVT. Un avis auprès d'un spécialiste (infectiologue, dermatologie, rhumatologie, neurologue) peut être demandé soit pour confirmer la suspicion de MVT, soit en cas de non-amélioration des symptômes cliniques.

Le second niveau de recours régional correspond aux centres de compétence des maladies vectorielles à tiques (CCMVT). Lorsque la prise en charge ambulatoire (diagnostique, biologique et thérapeutique) n'a pas permis de poser un diagnostic, les patients peuvent être adressés aux CCMVT. Leur rôle principal est l'évaluation médicale en consultation. Au cours de celle-ci, l'interrogatoire du patient est repris en détails par le biais d'un questionnaire. En fonction des cas, des examens cliniques et paracliniques peuvent être proposés. En cas de doute, un avis diagnostic ou thérapeutique peut être

demandé au cours d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Le CCMVT peut proposer une prise en charge thérapeutique en ambulatoire ou en son sein au cours d'une hospitalisation de jour.

Le troisième niveau de recours interrégional est le Centre de Référence des Maladies Vectorielles à Tiques (CRMVT). Par le biais d'un jury indépendant (composé de membres de l'INSERM, de Santé Publique France, de différentes fédérations médicales et de France Assos Santé), la DGS, a nommé 5 CRMVT auxquels sont rattachés des CCMVT (Figure 12). Ces 5 centres de référence sont le CHU de St Etienne, Marseille, Rennes, Strasbourg (associé au CHU de Nancy) et Villeneuve St Georges (associé au CHU de Créteil). En plus du rôle des CCMVT pour les patients relevant de leur bassin de population, les CRMVT ont les compétences suivantes :

- Ils reçoivent les patients pour lesquels l'hypothèse de MVT est évoquée mais pour la prise en charge proposée par le CCMVT n'a pas permis une amélioration franche du tableau clinique. Selon les cas, une télé-expertise ou RCP peuvent avoir lieu avec si besoin, la possibilité d'une nouvelle évaluation médicale.
- Ils organisent une prise en charge thérapeutique soit en leur sein ou dans un CCMVT, soit en ambulatoire à proximité du domicile du patient. Selon les cas, l'inclusion de patient dans un protocole de recherche peut être proposée.
- Ils assurent l'information de proximité et le recours et la coordination des CCMVT.
- Ils veillent au respect des recommandations nationales, favorisent le développement de projet de recherche clinique et de formation.
- Ils sont à l'écoute des patients et des associations.

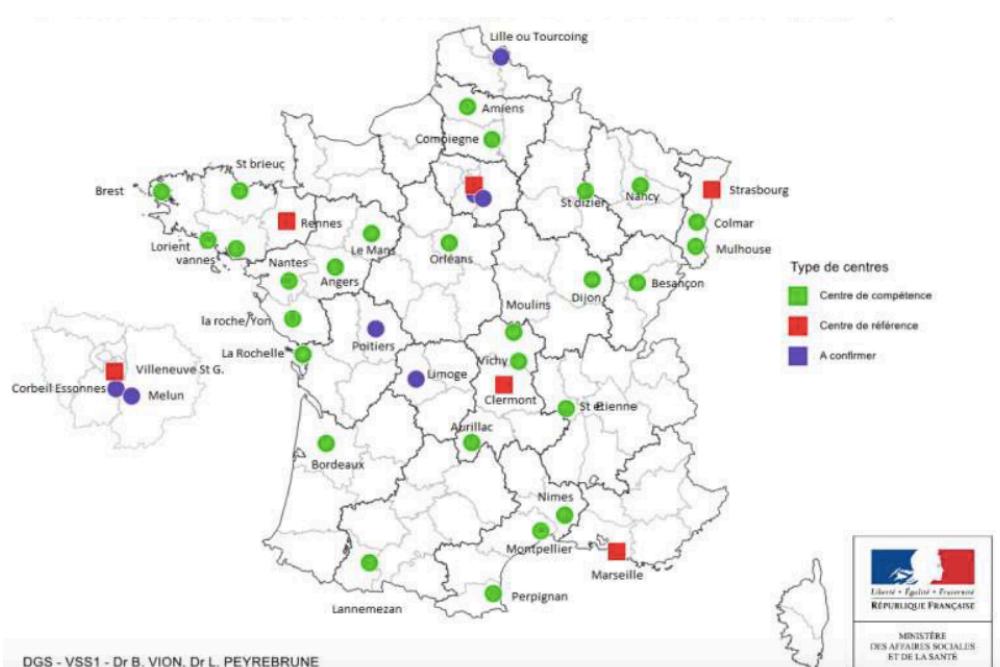


Figure 12 : Répartition des CRMVT et CCMVT en France. Carte du Ministère des Solidarités et de la Santé.

3.7 Le CCMVT du CHM

En 2019, Le Centre Hospitalier le Mans (CHM) a été nommé CCMTV pour le département de la Sarthe. La communication sur l'ouverture et les modalités de fonctionnement du CCMTV a été portée par le CHM à l'aide de la lettre du CHM envoyée par courrier à tous les médecins de la Sarthe (généralistes et spécialistes). L'assurance maladie a également relayé cette information par mail.

Le CCMVT du CHM propose une prise en charge hospitalière pluridisciplinaire avec des médecins référents pour les spécialités suivantes : infectiologie, rhumatologie, neurologie, algologie, microbiologie, dermatologie, pédiatrie, psychiatrie. Il existe une collaboration avec des infirmières, des masseurs kinésithérapeutes, des psychologues cliniciennes, des assistantes sociales et le centre de recherche clinique.

L'activité du centre s'organise autour de consultations, d'hospitalisation de jour (HDJ) et d'une RCP mensuelle (Figure 13).

Les médecins généralistes et spécialistes de la Sarthe peuvent adresser leurs patients au CCMTV via un courrier médical, ou à l'aide d'une adresse mail générique, ou après avis téléphonique sur la ligne d'avis. A la suite, l'infectiologue référent du centre programme une première consultation au sein du centre ou en cas d'urgence, une consultation urgente en infectiologie ou une hospitalisation. Le délai d'attente pour ces consultations dédiées est théoriquement de maximum 30 jours. Les « consultations Lyme » ont lieu 1 Mercredi par mois et durent 30 minutes. Elles sont assurées par un infectiologue et un rhumatologue (consultations mixtes).

Pour chaque patient pris en charge au sein du Centre de Compétences, un dossier médical est renseigné. Tous les dossiers des patients vus en consultations sont présentés à la RCP. Celle-ci a lieu une fois par mois le Vendredi suivant la consultation Lyme. Un infectiologue, un rhumatologue, un neurologue et un algologue sont présents. Tout médecin peut venir présenter un dossier. La RCP permet une validation de la prise en charge diagnostique, du diagnostic, et de la prise en charge thérapeutique proposée. Elle permet également l'organisation de consultations auprès de spécialistes ou d'HDJ. Si une HDJ a lieu, les dossiers sont de nouveau présentés en RCP pour une conclusion. Un compte rendu est ensuite envoyé aux différents correspondants et au patient.

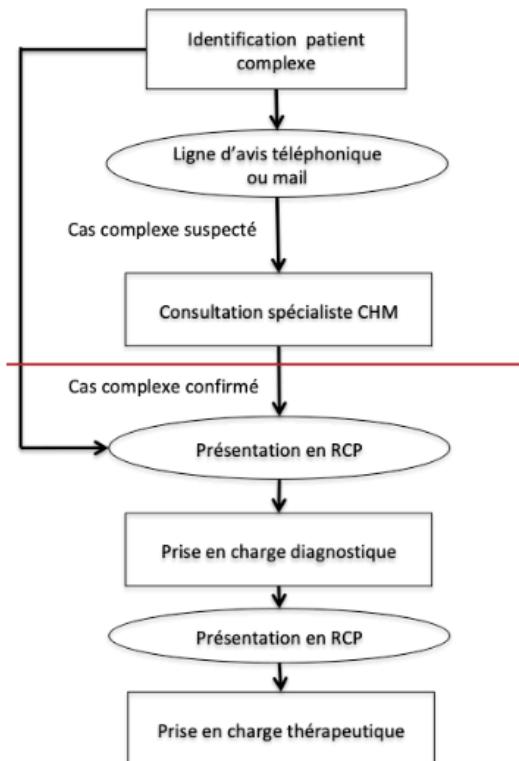


Figure 13 : Organisation du CCMVT du CHM.

Les missions du CCMVT sont multiples. Il s'engage à appliquer les recommandations nationales concernant la prise en charge des MVT. Il assure la cohérence de la prise en charge régionale des patients avec les intervenants de proximité dont il constitue l'échelon de recours pour les patients à prise en charge complexe. Il apporte également son expertise aux médecins généralistes en donnant un avis sur des situations cliniques simples ou complexes ou en programmant si besoin une consultation ou une hospitalisation. Il propose au patient un programme personnalisé de soins en organisant préférentiellement une prise en charge de proximité. Enfin, il participe à l'actualisation des connaissances des médecins en ambulatoire par la mise à disposition d'outils d'orientation diagnostic et outils d'information des patients. Il propose également des formations au personnel médical et paramédical.

Le CCMVT du CH du Mans est rattaché au CRMVT de Rennes, il s'engage à travailler en collaboration et en cohérence avec les autres CCMVT de la région, cela en vue de l'amélioration et l'harmonisation des prises en charge.

Un an après la publication des nouvelles recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme et la mise en place de cette nouvelle structure de prise en charge des patients suspects de maladie de Lyme, il est important de réaliser une étude afin d'évaluer leur impact sur la prise en charge de cette maladie en Sarthe.

Dans un premier temps, cette étude décrira les caractéristiques des patients adressés au CCMVT par les médecins généralistes et les raisons de la prescription d'une sérologie de Lyme. Puis, dans un second temps, elle présentera les différents diagnostics retenus et les prises en charge proposées. Enfin, cette étude permettra d'évaluer les attentes des médecins généralistes vis à vis de la prise en charge des patients au CCMVT mais également leurs besoins de formation et leur connaissance du fonctionnement du CCMVT.

Une meilleure connaissance des diagnostics posés et de la prise en charge proposée chez les patients vus au CCMVT permettra aux médecins généralistes de la Sarthe de mieux comprendre l'intérêt de cette nouvelle structure. Puis le recueil des besoins de formation aboutira à la mise en place de formations adaptées par le CCMVT à destination des médecins de premier recours. A terme, une meilleure collaboration ville hôpital permettra de réduire le sur-diagnostic chez ces patients (84) et aidera à ne pas manquer certains diagnostics différentiels (85).

MÉTHODES

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, rétrospective, mono centrique. Le protocole d'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique du CHM le 24/09/2020 (Annexe 2).

2. Populations d'étude

Deux populations ont été étudiées : celle des patients vus en consultation au CCMVT du CHM (population 1) et celle des médecins généralistes ayant adressé leur patient au CCMVT du CHM (population 2).

Les critères d'inclusion pour la population 1 étaient :

- Patient adressé par un médecin généraliste au CCMVT du CHM.
- Patient vu en consultation au CCMVT du CHM entre le 1er septembre 2019 et le 30 septembre 2020.

Les critères d'exclusion pour la population 1 étaient :

- Patient adressé par un médecin spécialiste au CCMVT du CHM.

Les critères d'inclusion pour la population 2 étaient :

- Médecin généraliste ou interne ayant adressé un patient inclus dans la population 1 au CCMVT du CHM.

3. Recueil des données

Pour chaque patient pris en charge au sein du CCMVT un Case Report Form (CRF) papier était renseigné (Annexe 3). Ce CRF était ensuite anonymisé et reporté dans une base de données Excel. Un appel au médecin traitant ayant adressé le patient au CMVT était réalisé afin de recueillir les données suivantes : raison de l'adressage du patient au CCMVT, raison de la prescription de la sérologie de Lyme, connaissance du CCMVT, besoins en formation.

4. Objectifs de l'étude

4.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de décrire les diagnostics retenus chez les patients adressés par leur médecin traitant pour suspicion de maladie de Lyme au CCMVT de la Sarthe.

4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- Décrire les caractéristiques des patients adressés par un médecin généraliste vus au CCMVT du 1er Septembre 2019 au 30 Septembre 2020 (Caractéristiques démographiques, antécédents, symptômes fonctionnels et physiques),
- Décrire les résultats des tests sérologiques de Lyme chez les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme n'a pas été retenu,
- Décrire les résultats des tests sérologiques de Lyme chez les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme a été retenu,
- Décrire les raisons de prescription d'une sérologie de Lyme par les médecins généralistes de la Sarthe,
- Déterminer les besoins de formation des médecins généralistes de la Sarthe sur le thème de la maladie de Lyme,
- Évaluer le lien ville-hôpital dans la prise en charge des patients suspects de maladie de Lyme.

5 Analyse des données

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la médiane et l'écart type. Les variables catégorielles ont été décrites à partir des fréquences des différentes modalités. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Wa., USA)

RÉSULTATS

1. Patients adressés au CCMVT

Trente-cinq patients ont consulté au CCMVT entre Septembre 2019 et Septembre 2020. Six patients ont été exclus car ils n'étaient pas adressés par leur médecin traitant. Vingt-neuf patients ont donc été inclus dans l'étude.

La répartition du nombre de consultation par mois est détaillée dans la Figure 14.

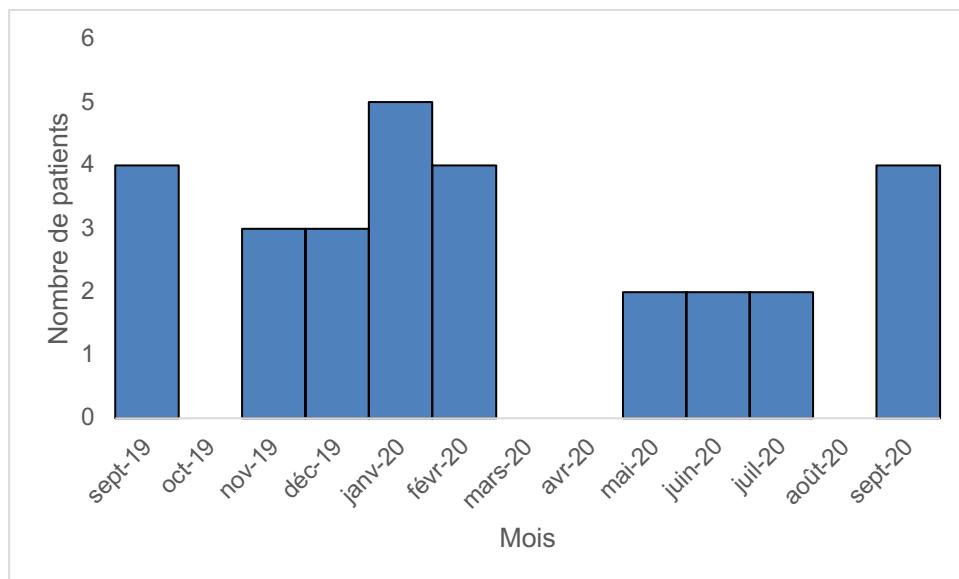


Figure 14 : Nombre de patients vus en première consultation au CCMVT par mois.

Les caractéristiques initiales des patients sont détaillées dans le Tableau I.

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients.

Caractéristiques initiales des patients (n=29)

Age années (med, écart type)	62 (13.3)
Sexe féminin (n, %)	12 (41.4%)
Exposition aux tiques (n, %)	
Domicile	21 (72.4%)
Professionnelle	5 (17.2%)
Loisirs	19 (65.5%)
Antécédent de piqûre de tique	25 (86.2%)
Antécédent EM (n, %)	11 (37.9%)
Traitemennt antibiotique antérieur (n, %)	23 (79.3%)

Durée jours (n)	
≤7 jours	0
8 à 21 jours	13
21 à 28 jours	3
> 28 jours	4
Molécules (n)	
Amoxicilline	14
Doxycycline	9
Ceftriaxone	3
Autres	2
Amélioration sous ATB (n)	
Totale	9
Transitoire	6
Aucune	6
Durée des symptômes (n,%)	
<6 semaines	1 (3.5%)
Entre 6 semaines et 6 mois	6 (20.7%)
Entre 6 mois et un an	5 (17.2%)
> 1 an	14 (48.3%)
Asymptomatique	3 (10.3%)
Signes fonctionnels (n, %)	24 (82.8%)
Fièvre	0
Céphalées	7
Vertiges	1
Polymyalgies/polyarthralgies	19
Plaintes cognitives	4
Troubles du sommeil	2
Paresthésies	10
Asthénie	13
Signes Physiques (n,%)	14 (48.3%)
Cutanées	3 (10.3%)
Neurologiques	8 (27.5%)
Rhumatologiques	5 (17.2%)
Psychiatriques	2 (6.9%)

Sérologies (n, %)	
IgG ELISA + et WB +	17 (58.6%)
IgG ELISA+ et WB -	3 (10.3%)
IgM ELISA + et WB +	5 (17.2%)
IgM ELISA + et WB -	2 (6.9%)
IgM ELISA + et IgG ELISA +, WB non réalisé	1 (3.5%)
Sérologie négative	1 (3.5%)

Au décours de la première consultation, 8 (27.6%) patients ont été pris en charge en hospitalisation de jour. Quatre ont bénéficié d'une ponction lombaire, d'une consultation neurologique et d'un électromyogramme. Trois ont bénéficié d'une évaluation psychologique, d'une consultation avec un algologue et d'une consultation avec un autre spécialiste (neurologue, rhumatologue ou ORL). Un patient a bénéficié d'une évaluation psychologique, d'une consultation avec un neurologue et d'une consultation avec un kinésithérapeute. Onze (37.9%) patients ont été adressés en consultation spécialisée, 6 en neurologie, 1 en médecine interne, 1 au centre de la douleur, 2 en médecine vasculaire et 1 en ophtalmologie. Dix (34.5%) patients ont été renvoyés vers leur médecin traitant pour leur suivi. Pour 7 d'entre eux, aucune prise en charge diagnostique complémentaire n'a été demandée.

Tous les dossiers des patients ont été présentés à la réunion de concertation pluridisciplinaire du CCMVT. Un dossier a été présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire au Centre de Référence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques (CHU de Rennes).

Les diagnostics posés à la suite de la prise en charge sont décrits dans le Tableau II.

Tableau II: Diagnostics retenus à l'issue de la prise en charge au CCMVT en fonction du résultat de la sérologie Lyme.

Diagnostics retenus N (%)	IgG ELISA + et WB+ (n=17)	IgM ELISA+ et WB+ (n=5)	IgG ELISA+ et WB- (n=3)	IgM ELISA+ et WB- (n=2)	IgM ELISA+ et IgG ELISA+, WB non réalisé	Sérologie négative	Total (n=29)
Maladie de Lyme ancienne	2	1	1				4 (13.8%)

correctement traitée guérie							
Symptômes persistants post maladie de Lyme	3	2			1		6 (20.7%) (dont 3 avec critères de fibromyalgie)
Symptomatologie persistante polymorphe post piqûre de tique				1			1 (avec critères de fibromyalgie)
Faux positif en IgM				1			1
SEP	1						1
Neuropathie diabétique	1		1				2
Canal lombaire étroit	1		1				2
Tremblement essentiel	1						1
Arthrose	3						3
Myalgies sous statine	1						1
AOMI	1						1
HTA		1					1
Acrosyndrome						1	1
Insuffisance veineuse		1					1
Asthénie sur anémie ferriprive	1						1
En cours d'exploration	2						2

Sur le plan thérapeutique, aucune antibiothérapie n'a été prescrite. Les 6 patients pour lesquels le diagnostic de Symptômes persistants post maladie de Lyme avaient tous reçu une antibiothérapie préalable :

- 14 jours d'amoxicilline (diagnostic au stade d'érythème migrant),
- 21 jours de doxycycline.
- 8 jours d'amoxicilline puis 21 jours de doxycycline puis un traitement séquentiel par doxycycline, azythromicine, zentel et ceftriaxone pendant plusieurs années,
- 14 jours d'amoxicilline puis 28 jours de vibramycine.
- 28 jours d'antibiotique (molécule non connue).

Le patient pour lequel le diagnostic de symptomatologie persistante polymorphe post piqûre de tique avait bénéficié d'une antibiothérapie par amoxicilline pendant 14 jours suite à une morsure de tique sans critère clinique pour un érythème migrant.

Pour 6 patients une prise en charge par un kinésithérapeute a été prescrite.

Trois patients ont bénéficié d'une prise en charge au CETD (Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur) du CHM.

2. Médecins traitants ayant adressé leur patient au CCMVT

Les 29 patients inclus dans l'étude ont été adressés par 26 médecins traitants et deux internes en stage chez le généraliste. Un médecin a adressé deux patients au CCMVT. Seuls 20 médecins traitants ont répondu au questionnaire de l'étude. Les modalités de connaissance du CCMVT par les médecins interrogés sont décrites dans le Tableau III.

Tableau III : Modalités de connaissance du CCMVT.

Modalités de connaissance (n=20)	N (%)
Par la lettre du CHM	6 (30%)
Par la CPAM	3 (15%)
Par le biais du patient	5 (25%)
Par un collègue	3 (15%)
Réorientation par le secrétariat des maladies infectieuses et tropicales	3 (15%)

Les médecins traitants ont prescrit une sérologie de Lyme à leur patient au CCMVT devant des symptômes évocateurs de maladie de Lyme pour 15 patients. Six patients ont demandé à leur médecin traitant cette sérologie dont deux présentaient des symptômes évocateurs de maladie de Lyme. Un médecin souhaitait vérifier la cinétique de la sérologie Lyme chez un patient ayant présenté un érythème migrant. Un autre avait prescrit cet examen pour réassurer un patient. Enfin, un dernier a prescrit cet examen suite à des morsures de tiques multiples chez un patient.

Quatre (20%) médecins connaissaient la conférence de consensus.

Quatorze (70%) médecins souhaitaient suivre une formation sur la maladie de Lyme.

DISCUSSION

Notre étude a permis de décrire les diagnostics posés chez les patients adressés en consultation pour une suspicion de maladie de Lyme au CCMVT de la Sarthe entre Septembre 2019 et Septembre 2020.

1. Données cliniques

Les patients adressés au centre présentaient uniquement une symptomatologie fonctionnelle dans 41,4% (12/29) des cas. Six patients (20,7%) présentaient un tableau clinique neurologique, 3 (10,3%) rhumatologique, 2 (6,9%) présentaient à la fois des signes physiques neurologiques et rhumatologiques et 3 (10,3%) des signes physiques cutanés. Trois patients étaient asymptomatiques. Seize (55,2%) patients présentaient des symptômes depuis plus de 6 mois dont 7 avaient uniquement des symptômes fonctionnels (Tableau I).

Pour aucun des 29 patients inclus, le diagnostic de maladie de Lyme active n'a été retenu. Le diagnostic de maladie de Lyme ancienne guérie a été posé pour 4 patients (13,8%). Un diagnostic alternatif a été posé chez 23 patients (79%). Deux patients sont toujours en cours d'exploration mais le diagnostic de maladie de Lyme n'a pas été retenu (Tableau II). Ces proportions sont différentes de celles retrouvées dans la littérature. Depuis 2015, des études rétrospectives ont été réalisées dans des centres hospitaliers à Paris (86), à Nancy (87), à Orléans (88) et à Besançon (89). La proportion de malades pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme active a été retenu chez les patients adressés pour suspicion de maladie de Lyme dans ces centres était respectivement de 10% (86), 15% (87), 11% (88) et 12% (89). Ces proportions sont également supérieures à celles de la région grand Ouest avec 8% de diagnostics de maladie de Lyme actives posés lors des consultations spécialisées du CRMVT de Rennes en 2020 (Données du CRMVT du CHU de Rennes, non publiées).

Parmi les diagnostics alternatifs, 7 patients présentaient un tableau de Symptomatologie Somatique Persistante. Pour 6 patients (20,7%) on pouvait retenir le diagnostic de PTLD : 4 avaient un antécédent d'érythème migrant et 2 un antécédent de neurolyme traité. Pour 1 patient (3,45%) le diagnostic de SPPT (notion de piqûre de tique mais sérologie négative) a été retenu. Parmi ces 7 patients, 4 (13,8%) présentaient des critères cliniques de fibromyalgie (Tableau I). Ce chiffre est comparable avec celui du CHR (Centre Hospitalier Régional) d'Orléans (12,7%) (88) qui propose également une consultation Lyme conjointe infectiologue/rhumatologue. Il est plus élevé que celui rapporté par d'autres centres proposant en première intention une consultation avec un infectiologue

uniquement : 8 % (25/305) pour le CHU de Besançon (89), 1,7% (5/301) pour les hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix (86) et 1,3% (6/468) pour le CHU de Nancy (87). La fibromyalgie est une maladie plurifactorielle (90). Un des facteurs déclenchants peut être une authentique maladie de Lyme (91). Dans notre étude 3 patients avaient une sérologie de Lyme positive. Cet élément a peut-être conduit les médecins généralistes à ne pas évoquer ce diagnostic. En effet, la fibromyalgie est un diagnostic peu porté en médecine générale (et en infectiologie). Il est principalement posé suite à une consultation avec un rhumatologue. Cette entité est peu connue et est difficile à prendre en charge en ambulatoire car elle conduit souvent à des échecs avec les thérapeutiques classiques (92). Le diagnostic et la prise en charge de ces patients atteints de fibromyalgie ont été optimisés à la suite de leur adressage au CCMVT :

- Consultation initiale conjointe avec rhumatologue permettant d'évoquer rapidement le diagnostic par l'administration du questionnaire FIRST au moindre doute,
- Présentation en RCP avec médecin algologue référent du CETD du CH le Mans, permettant un impact thérapeutique rapide :
 - o Orientation rapide en consultation au CETD,
 - o Proposition de thérapeutiques adaptées en particulier non médicamenteuses, mais moins connues et peu prescrites en médecine de ville. Par exemple le TENS (Neurostimulation Électrique Transcutanée), la pratique d'une activité physique adaptée et une prise en charge psychologique. Une prise en charge sociale a pu également être proposée chez les patients ne pouvant pas poursuivre leur activité professionnelle,
 - o Arrêt d'antibiothérapies séquentielles/prolongées non indiquées (absence de bénéfice et effets secondaires) (91, 90).

Notre étude souligne également la diversité des diagnostics alternatifs comme cela est rapporté chez les patients vus en consultation Lyme dans d'autres centres (86, 87, 88, 89). Un diagnostic neurologique était posé dans 21% des cas : sclérose en plaques (SEP) pour un patient, neuropathie diabétique pour 2 patients, canal lombaire étroit pour 2 patients, tremblement essentiel pour un patient. Un diagnostic rhumatologie était retenu dans 14% des cas : arthrose pour 3 patients et myalgies sous statines pour 1 patient. Une pathologie vasculaire a été diagnostiquée dans 14% des cas : artériopathie oblitérante des membres inférieurs pour un patient, hypertension artérielle pour un patient, accrosyndrome pour un patient et insuffisance veineuse pour un patient. Un patient présentait une asthénie secondaire à une anémie ferriprive et un patient était asymptomatique (Tableau II).

2. Environnement

La majorité (93%) des patients adressés au centre étaient exposés à un environnement à risque de piqûre de tiques et pour 78% d'entre eux, il s'agissait d'un domicile en zone rurale (Tableau I). Ce taux d'exposition est supérieur à celui des autres centres qui varie de 54% à Paris (86), 78% à Nancy (87), 72% à Orléans (88). Toutefois, seulement 11 de nos patients (37,9%) déclaraient un antécédent d'érythème migrant (Tableau I). Ce taux est comparable à ceux retrouvés au CHRU de Nancy 41% (87) et au CHR d'Orléans 38% (88), il est par contre deux fois plus élevé que celui retrouvé à Paris (12,6%) (86). La Sarthe est un département rural expliquant ce taux élevé d'exposition aux tiques mais le taux d'infestation des tiques est faible comparativement à certaines régions françaises (Est de la France) (28,30).

3. Données biologiques

Parmi les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme n'a pas été retenu, 24 (96%) avaient une sérologie positive en ELISA (IgM +/- IgG) et 19 (76%) avaient un WB positif (IgM +/- IgG) (Tableau II). L'interprétation du résultat de cette sérologie a probablement conduit à un retard diagnostic qui peut avoir des conséquences graves dans certaines pathologies (SEP, myalgies sous statines). Une sérologie de Lyme positive ne signifie pas que le patient présente une maladie de Lyme active. En effet, après une piqûre de tique infectante, 95% des sujets faisant une séroconversion ne présenteront aucun signe clinique (93). Ce test ne doit donc être prescrit qu'en cas de tableau clinique évocateur ou devant un tableau atypique mais après avoir éliminé les diagnostics alternatifs. En dehors d'une méconnaissance des indications de prescription, cette sur-prescription de sérologie de Lyme peut s'expliquer par la médiatisation croissante de cette maladie. En effet pour six patients de l'étude, la sérologie de Lyme a été prescrite suite à la demande du patient alors que pour quatre d'entre eux, le médecin ne rapportait pas de signe évocateur de maladie de Lyme.

Notre étude souligne la difficulté d'interprétation de la sérologie de Lyme par les patients et par certains médecins généralistes. En effet, plusieurs patients étaient adressés au centre pour des sérologies toujours positives ou pour une ré-ascension du taux d'anticorps malgré un traitement bien conduit. Ces patients étaient tous rassurés à la fin de la consultation quand l'absence de signe de maladie de Lyme active leur était réaffirmée et l'interprétation correcte de la sérologie expliquée.

4. Prise en charge au CCMVT

Dans notre étude, 19 patients (65,5%) ont été orientés vers une consultation avec un spécialiste et/ou une HDJ. Bien que le diagnostic de maladie de Lyme active n'ait pas été retenu chez ces patients, le recours au centre a été bénéfique pour faciliter l'accès à une prise en charge spécialisée, et permettre

la réalisation d'examens complémentaires et de gestes non praticables en ambulatoire (quatre patients ont bénéficié d'une ponction lombaire). Ce rôle est important pour le CCMVT dans un département où la démographie médicale de spécialistes est faible (94).

Malgré le nombre important de patients présentant uniquement des symptômes fonctionnels depuis plusieurs mois, les délais de consultation au CCMVT doivent rester rapides afin de proposer une prise en charge multidisciplinaire adaptée chez des patients souvent en errance diagnostique et dans certains cas de poser des diagnostics graves. Les délais de consultation n'ont pas été évalués dans cette étude car compte tenu de la première vague de COVID-19 de nombreuses consultations ont dû être décalées (Figure 14).

Pour autant, un diagnostic a pu être posé chez plusieurs patients dès la première consultation au CCMVT sans nécessité de recours à un spécialiste ni à des explorations complémentaires, les patients se présentant avec les résultats du bilan déjà réalisé en ville. Certains de ces diagnostics auraient pu être posés en ville (asthénie sur anémie ferriprive, myalgies sous statines, cervicarthrose, faux positif en IgM de la sérologie chez une patiente asymptomatique, canal lombaire étroit) mais certains médecins généralistes ou patients ont pu être induits en erreur par le résultat de la sérologie de Lyme.

Dans notre étude, près de 80% des patients avaient reçu une antibiothérapie préalable (Tableau I). Cette proportion était de 85% pour les patients vus au CHRU de Nancy et 52% (87) pour les patients vus au CHU de Besançon (89). Pour la plupart de nos patients, la durée et les molécules prescrites étaient conformes aux recommandations. Quatre patients (13,7%) avaient reçu une antibiothérapie de durée supérieure à 28 jours dont deux patients qui suivaient une antibiothérapie séquentielle (Tableau I). Pour ces deux patients, le médecin prescripteur de ces antibiothérapies n'était pas le médecin qui les avait adressés au centre. Ces 2 médecins ont donc bien identifié que ces traitements ne suivaient pas les recommandations et la raison de la consultation au CCMVT était le besoin d'un avis spécialisé dans le but d'arrêter ces antibiothérapies. Huit patients (27,5%) avaient reçu au moins 2 lignes d'antibiothérapie (Tableau I). Ce taux élevé d'antibiothérapie préalable peut s'expliquer en partie par le report des consultations au CCMVT du fait de la première vague de COVID-19 qui a conduit certains médecins à prescrire une antibiothérapie d'épreuve chez leurs patients présentant une sérologie de Lyme positive.

Aucune antibiothérapie n'a été prescrite à l'issue de la consultation Lyme, la plupart des patients ayant déjà reçu un traitement préalable. Un des 6 patients chez qui le diagnostic de PTLDS a été posé n'avait été traité que par 14 jours d'amoxicilline au stade d'EM. Pour ce patient, la prescription d'une antibiothérapie d'épreuve par doxycycline à la dose de 200 milligrammes par jour pendant 28 jours aurait pu être discutée comme proposé dans les recommandations de la HAS (15).

Pour 6 patients (20,6%) une kinésithérapie de réadaptation à l'effort a été prescrite. L'évaluation de l'apport d'une activité physique adaptée chez les patients présentant un PTLDS pourrait

permettre un remboursement de cette pratique qui a montré son efficacité dans la prise en charge de maladies chroniques (95).

Quatre patients (13,7%) ont été orientés au CETD pour une prise en charge adaptée suite à l'échec de plusieurs lignes d'antalgiques.

Tous les patients vus au CCMVT ont bénéficié d'une information sur les mesures de prévention contre les piqûres de tiques et contre l'infection ou réinfection par *Borrelia*. Très peu d'entre eux rapportaient avoir connaissance de ces mesures. Pourtant la lutte contre la maladie de Lyme débute par des mesures de prévention qui sont largement reprises dans la conférence de consensus de la SPILF de 2019 (42). Le médecin traitant a un rôle pivot dans la diffusion de ces informations. Dans un département comme la Sarthe avec une démographie médicale défavorable, un travail pourrait être engagé par le CCMVT avec les associations de patients pour relayer également ces messages.

5. Données issues des médecins généralistes

Parmi les 20 médecins ayant répondu au questionnaire de l'étude, seulement 45% d'entre eux avaient reçu l'information communiquée par le CHM sur l'ouverture du CCMVT (Tableau III). Il paraît donc essentiel de communiquer de nouveau auprès des médecins généralistes de la Sarthe sur l'existence du CCMVT, son rôle et sur les modalités d'adressage des patients.

Dans notre étude nous avons pu mettre en évidence des situations de prescription de la sérologie de Lyme ne correspondant pas aux recommandations : suivi sérologique post traitement, sérologie de dépistage suite à des morsures de tique multiples, sérologie sans symptôme de maladie de Lyme. De plus, la proportion de patients pour lesquels la sérologie de Lyme a été réalisée à leur propre demande sans signe évocateur de maladie de Lyme reflète les difficultés que peuvent rencontrer les médecins généralistes face à des patients pensant être atteints par cette maladie. Malgré les résultats de la sérologie (seul un patient avait une sérologie positive en IgG en ELISA et WB), ces patients ont été adressés au CCMVT. Un travail de thèse réalisé en Lorraine en 2016 auprès d'un échantillon de médecins généralistes montraient que 29% d'entre eux éprouvaient des difficultés dans la prise en charge de la maladie de Lyme face « à la demande du patient hyper informé » (96). Pour ces patients le rôle du CCMVT est essentiel car il permet au patient dès la consultation initiale de bénéficier de l'avis de deux médecins spécialistes et de recevoir le compte rendu de la présentation de son dossier en RCP mensuelle.

Seulement 4 (20%) médecins de notre échantillon avaient connaissance de la conférence de consensus de 2019. Quatorze (70%) souhaitaient suivre une formation sur la maladie de Lyme. Une meilleure connaissance de la conférence de consensus permettrait de renforcer le rôle du médecin traitant dans la prévention de cette maladie et de réduire la prescription inadaptée de sérologie de Lyme (97). Une formation sera proposée en 2021/2022 par le CCMVT auprès des médecins de la Sarthe.

De plus, cette formation permettra de discuter avec les professionnels de premier recours des modalités de fonctionnement du CCMVT, même si la satisfaction des médecins généralistes sur la prise en charge de leurs patients semblait bonne. Par exemple, l'élaboration d'algorithmes de prise en charge permettrait d'optimiser l'adressage des patients au CCMVT. De tels outils sont utilisés dans d'autres pays (98) et ont été élaborés en France mais non mis à jour depuis la publication des recommandations de 2019 (99, 100).

Enfin, afin d'améliorer les prises en charge au sein du CCMVT et son articulation avec la médecine de ville, il semble important de recueillir l'avis des patients avec un questionnaire de satisfaction qui pourrait être administré soit lors de la première consultation soit à la fin de la prise en charge au centre.

6. Forces et limites

Notre étude présente plusieurs limites. Initialement, il était prévu d'inclure 60 patients (4-5 patients par mois). Notre effectif a été réduit de moitié en raison de l'épidémie COVID-19 qui a entraîné la fermeture du centre et une diminution des consultations (Figure 14). Du fait du faible nombre de patients inclus, nous avons choisi de ne réaliser qu'une analyse descriptive des résultats.

L'allongement des délais de consultation a pu entraîner une modification de la prise en charge en médecine de ville des patients avec la prescription d'antibiothérapies d'épreuves ou l'allongement de la durée de prescription d'une antibiothérapie en attendant l'avis du CCMVT.

Notre étude était rétrospective ce qui a pu entraîner un biais de mémorisation de la part des médecins généralistes. En effet ces derniers n'ont été appelés qu'à partir de Septembre 2020 soit pour certains d'entre eux plus d'un an après l'adressage de leur patient au CCMVT.

Enfin, la deuxième vague de COVID-19 qui s'est déroulée au moment du début de l'administration du questionnaire aux médecins généralistes a pu entraîner un biais de recrutement. En effet, leur disponibilité était moindre puisque 4 d'entre eux (25%) ont exprimé un manque de temps à accorder du fait de l'épidémie COVID-19, les médecins ayant répondu étant probablement ceux qui étaient le plus intéressés par la prise en charge de cette maladie.

Notre étude est la première étude visant à évaluer l'activité du CCMVT et son articulation avec la médecine de ville depuis son ouverture. La diversité des diagnostics posés chez les patients pris en charge au sein de cette structure souligne la nécessité de son caractère multidisciplinaire. Les médecins généralistes ont un rôle central dans le repérage des situations à risque, l'adressage des patients et la coordination des soins. La collaboration CCMVT et médecine de ville passe également par la mise en place de formations par le CCMVT afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie et par la diffusion de messages de prévention par les médecins généralistes.

CONCLUSION

Aucun diagnostic de maladie de Lyme active n'a été retenu chez les patients adressés par leur médecin généraliste au CCMVT entre Septembre 2019 et Septembre 2020. Pour une majorité d'entre eux un diagnostic alternatif a été posé. Aucune antibiothérapie n'a été prescrite et deux antibiothérapies séquentielles ont été arrêtées suite à la prise en charge au CCMVT. Le recours au CCMVT, de par son caractère multidisciplinaire, a permis, d'une part de poser rapidement un diagnostic et d'autre part, de proposer une prise en charge spécialisée adaptée chez des patients difficiles à prendre en charge en médecine générale.

Peu de médecins généralistes en Sarthe connaissent les recommandations de la SPIILF de 2019 sur la prise en charge de la maladie de Lyme.

Le lien entre la médecine de ville et le CCMVT peut être renforcé par la mise en place de formations permettant d'optimiser la prise en charge des malades, le repérage par les médecins généralistes des patients nécessitant un avis auprès du CCMVT et par la meilleure diffusion des messages de prévention contre cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. Médecine et Maladies Infectieuses. mars 2019;49(2):87-97.
2. Borréliose de Lyme [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/la-maladie/>
3. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. The Lancet. févr 2012;379(9814):461-73.
4. Stone BL, Tourand Y, Brissette CA. Brave New Worlds: The Expanding Universe of Lyme Disease. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. sept 2017;17(9):619-29.
5. Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. Revue Francophone des Laboratoires. déc 2013;2013(457):35-49.
6. Épidémiologie de la borréliose de Lyme en France : entre incertitudes et certitudes. Timothée Klopfenstein, Benoît Jaulhac, Thierry Blanchon, Yves Hansmann, Catherine Chirouze Dans Santé Publique 2019/HS1 (S1), pages 51 à 63.
7. Shapiro ED. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease). Pediatrics in Review. Déc 2014;35(12):500-9.
8. Lyme Disease. [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/lyme/transmission/>
9. Bonnet S, Boulanger N. Ixodes Tick Saliva. In: Arthropod Vector: Controller of Disease Transmission, Volume 2 [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 3 janv 2021]. p. 231-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053607000137>
10. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 1 nov 2006;43(9):1089-134.
11. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, et al. Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers. 22 déc 2016;2(1):16090.
12. Kurokawa C, Lynn GE, Pedra JHF, Pal U, Narasimhan S, Fikrig E. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and ticks. Nat Rev Microbiol. oct 2020;18(10):587-600.
13. Margos G, Fingerle V, Reynolds S. *Borrelia bavariensis*: Vector Switch, Niche Invasion, and Geographical Spread of a Tick-Borne Bacterial Parasite. Front Ecol Evol. 23 oct 2019;7:401.
14. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno J-F, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. Médecine et Maladies Infectieuses. août 2019;49(5):296-317.

15. Haute autorité de santé – Recommandation de bonne pratique - Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques [Internet] HAS ; juin 2018. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf
16. Société de pathologie infectieuse de langue française – 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Texte long [Internet] SPILF; 13 dec 2006 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf
17. Razai MS, Doerholt K, Galiza E, Oakeshott P. Tick bite. BMJ. 13 août 2020;m3029.
18. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. févr 2019;38(2):201-8.
19. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clinical Microbiology and Infection. janv 2011;17(1):69-79.
20. Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and Treatment of Lyme Arthritis. Infectious Disease Clinics of North America. juin 2015;29(2):269-80.
21. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszyńska-Sarosiek I, Tarasów E, et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis – a review. Infectious Diseases. 2 janv 2015;47(1):1-6.
22. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Åsbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - effect of treatment: Peripheral neuropathy in ACA - effect of treatment. Acta Neurologica Scandinavica. nov 2002;106(5):253-7.
23. Lamaison D. Atteinte cardiaque dans la maladie de Lyme. Médecine et Maladies Infectieuses. juill 2007;37(7-8):511-7.
24. Dietrich T, Giedörfer W, Schlotzter-Schrehardt U, Holbach L, Schoerner C, Seitz B. Borrelia-associated Crystalline Keratopathy With Intracorneal Detection of *Borrelia garinii* by Electron Microscopy and Polymerase Chain Reaction: Cornea. mai 2008;27(4):498-500.
25. Kadz B, Putteman A, Veroustraete C, Caspers L. La maladie de Lyme du point de vue de l'ophtalmologue. Journal Français d'Ophtalmologie. févr 2005;28(2):218-23.
26. Organisation mondiale de la santé. Maladies à transmission vectorielle – [Internet] OMS ; 02 mars 2020. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>.
27. 8_professionnelsA3.pdf [Internet] [cité 8 mars 2021]. Disponible sur- https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/system/files/2018-07/8_professionnelsA3.pdf.
28. Septfons A, Goronfot T, Jaulhac B, Roussel V, De Martino S, Guerreiro S, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis through two surveillance systems: the national Sentinelles GP network and the

- national hospital discharge database, France, 2005 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 14 mars 2019 [cité 1 févr 2021].;24(11). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.11.1800134>
29. Mac S, da Silva SR, Sander B. The economic burden of Lyme disease and the cost-effectiveness of Lyme disease interventions: A scoping review. Favato G, éditeur. PLoS ONE. 4 janv 2019;14(1):e0210280.
30. Figoni J, Degeilh B, Eldin C, Hansmann Y, Jaulhac B. Épidémiologie des maladies transmises par les tiques en France – [Internet] 2019. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: [https://interactive-programme.europa-organisation.com/slides/programme_ricai-2019/178-20191217_0900_Salle_Bordeaux_Figoni_Julie_0000_\(177\)/Figoni_Julie_20191217_0900_Salle_Bordeaux.pdf](https://interactive-programme.europa-organisation.com/slides/programme_ricai-2019/178-20191217_0900_Salle_Bordeaux_Figoni_Julie_0000_(177)/Figoni_Julie_20191217_0900_Salle_Bordeaux.pdf).
31. Thorin C, Rigaud E, Capek I, André-Fontaine G, Oster B, Gastinger G, et al. Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 2008;38(10):533-42.
32. Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect*. oct 2005;133(5):935-42.
33. Fournier L, Roussel V, Couturier E, Jaulhac B, Goronflot T, Septfons A, et al. Épidémiologie de la borréliose de Lyme en médecine générale, France métropolitaine, 2009-2016. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(19-20):383-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/2018_19-20_1.html.
34. Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, et al. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 2016;46(7):343-5.
35. Santé-Publique-France-bulletin-de-veille-sanitaire.pdf [Internet] 2019. [cité 20 janv 2021]. SPF ; 02 juin 2018. Disponible sur: https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2018-06/BVS_Lyme_ARA_vf.pdf.
36. Schutzer SE, Body BA, Boyle J, Branson BM, Dattwyler RJ, Fikrig E, et al. Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 5 mars 2019;68(6):1052-7.
37. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme. [Internet] 2019. [cité 20 janv 2021]. ANSM ; nov 2016. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1585f757cbadac99e7994160f4ee173b.pdf
38. Haut conseil de la santé publique. Borréliose de Lyme. Modes de transmission. [Internet] 2019. [cité 20 janv 2021]. HCSP ; 29 juin 2016. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>.

39. Eldin C, Jaulhac B, Mediannikov O, Arzouni J-P, Raoult D. Values of diagnostic tests for the various species of spirochetes. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mars 2019;49(2):102-11.
40. Biomnis. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Maladie de Lyme* [Internet] 2019. [cité 20 janv 2021] Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MALADIE-LYME.pdf>
41. Centre national de référence des Borrelia. *Rapport annuel d'activité*. [Internet] 2018. [cité 20 janv 2021] Disponible sur : http://www.chrulstrasbourg.fr/sites/default/files/documents/RA_CNR_Borrelia_2017_public.pdf.
42. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. août 2019;49(5):335-46.
43. Mon carnet de vaccination électronique. Mise au point sur la protection personnelle antivectorielle [Internet]. 06 juin 2016 [cité 20 janv 2021] Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/9006-mise-au-point-sur-la-protection-personnelle-antivectorielle-ppav>.
44. Comstedt P, Schüler W, Meinke A, Lundberg U. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. Stevenson B, éditeur. PLoS ONE. 1 sept 2017;12(9):e0184357.
45. Nigrovic LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect*. janv 2007;135(1):1-8.
46. Valneva. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://valneva.com/press-release/valneva-announces-positive-initial-results-for-second-phase-2-study-of-lyme-disease-vaccine-candidate-vla15/?lang=fr>.
47. Gomes-Solecki M, Arnaboldi PM, Backenson PB, Benach JL, Cooper CL, Dattwyler RJ, et al. Protective Immunity and New Vaccines for Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 10 avr 2020;70(8):1768-73.
48. Hansmann Y, Cazenave-Roblot F, Weinbreck P, Michelet C, Caumes E. Maladie de Lyme : où est la controverse ? *La Presse Médicale*. juill 2015;44(7-8):697-9.
49. Melia MT, Auwaerter PG. Time for a Different Approach to Lyme Disease and Long-Term Symptoms. *N Engl J Med*. 31 mars 2016;374(13):1277-8.
50. Maloney EL. Controversies in Persistent (Chronic) Lyme Disease: *Journal of Infusion Nursing*. oct 2016;1.
51. Ścieszka J, Dąbek J, Cieślik P. Post-Lyme disease syndrome. *r*. 2015;1:46-8.
52. Tonks A. Lyme wars. *BMJ*. 3 nov 2007;335(7626):910-2.

53. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. juill 2000;31 Suppl 1:1-14.
54. International Lyme and associated diseases society. ILADS Treatment guidelines. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.ilads.org/patient-care/ilads-treatment-guidelines/>.
55. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two Controlled Trials of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms and a History of Lyme Disease. N Engl J Med. 12 juill 2001;345(2):85-92.
56. National institue of allergiy and infectious diseases. Lyme disease antibiotic treatment research. [Internet]. 20 nov 2018. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/lyme-disease-antibiotic-treatment-research>.
57. Stram center. Lyme disease [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://stramcenter.com/services/lyme-disease/>.
58. Envita. Chronic Lyme disease complex treatment. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.envita.com/conditions/lyme-disease>.
59. Life works wellness center. Overcome Lyme disease at the top Lyme clinic in the U.S. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur https://www.lifeworkswellnesscenter.com/landing-pages/overcome-lyme-disease-at-the-top-lyme-clinic-in-the-us-2.html?keyword=+lyme%20clinic&creative=471237745350&gclid=Cj0KCQiA340BBhCcARIsAG32uvOeVqdsmPHheu9fISHatYP0bdueRvYTMwDtWadWXLuXWpF78USDyPcaAjY5EALw_wcB.
60. Société de pathologie infectieuse de langue française - 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Texte court [Internet] SPILF; 13 dec 2006 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-Lyme_court.pdf.
61. Peretti-Watel P, Ward J, Lutaud R, Seror V. Lyme disease: Insight from social sciences. Médecine et Maladies Infectieuses. mars 2019;49(2):133-9.
62. Gentilini M, Bricaire F. Chronic Lyme disease: A scam that should be condemned! Médecine et Maladies Infectieuses. mars 2019;49(2):83-4.
63. France Lyme association de lutte contre les maladies vectorielles à tiques.[Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur <https://francelyme.fr/site/presentation/>.
64. Lyme sans frontières. Le Pr Perronne radié de sa chefferie de service. [Internet]. 17 dec 2020. [cité 08 fev 2021]. Disponible su <https://www.associationlymesansfrontieres.com/le-pr-christian-perronne-radie-de-sa-chefferie-de-service-ce-jeudi-17-decembre-2020/>.

65. France Lyme association de lutte contre les maladies vectorielles à tiques. Juridique. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur <https://francelyme.fr/site/category/toutes-les-actualites/juridique/>.
66. Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. La Presse Médicale. juill 2015;44(7-8):828-31.
67. Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S, Greenhow T, et al. Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease — United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 juin 2017;66(23):607-9.
68. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AWM, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. Neurology. 26 mars 2019;92(13):e1447-55.
69. Forestier E, Gonnet F, Revil-Signorat A, Zipper AC. Cheminement diagnostique et vécu des patients se pensant atteints de « maladie de Lyme chronique ». La Revue de Médecine Interne. déc 2018;39(12):912-7.
70. Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms Misdiagnosed as "Chronic Lyme Disease". JAMA Intern Med. 1 janv 2015;175(1):132.
71. Pascal C, Arquembourg J, Vorilhon P, Lesens O. Emergence of Lyme disease as a social problem: analysis of discourse using the media content. Eur J Public Health. 1 juin 2020;30(3):504-10.
72. Ministère des solidarités et de la santé. Maladie de Lyme. [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=maladie+de+lyme&tri_resultats=date.
73. Deffontaines G, Rondeau M. Les maladies professionnelles MP5bis (maladie de Lyme) au régime agricole. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. mai 2018;79(3):222.
74. Communique-de-presse-ensemble-societes-savantes-impliquees-dans-la-prise-en-charge-des-maladies-transmises-par-les-tiques. [Internet]. 19 juil 2018. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/communiques/2018-07-19-communique-de-presse-borreliose-de-lyme.pdf>.
75. Communique-de-presse-spilf.pdf [Internet]. 19 juin 2018. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/communiques/cp-spilf-19-juin-2018-maladies-transmises-par-les-tiques.pdf>.
76. Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, et al. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. Médecine et Maladies Infectieuses. oct 2016;46(7):343-5.
77. Communique-de-presse-college-national-generalistes-enseignants.pdf [Internet]. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur:

- https://www.cnge.fr/media/docs/cnge_site/cnge/180710_Communique_CNGE_Maladie_de_Lyme_Chronique.pdf.
78. Communiqué-de-presse-academie-medecine-tromperies-Lyme.pdf [Internet]. 26 oct 2017. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/communique-de-presse-du-26102017-lacademie-de-medecine-denonce-les-tromperies-a-propos-de-la-maladie-de-lyme/>.
79. Communiqué-de-presse-academie-medecine-HAS.pdf. [Internet]. 2 juill 2018. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/communique-de-presse-du-2-juillet-2018-mise-au-point-de-la-haute-autorite-de-sante-has-a-propos-de-la-maladie-de-lyme-reactions-et-deception-de-lacademie-nationale-de-medecine/>.
80. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.* 31 mars 2016 ;374(13):1209-20.
81. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* août 2007;26(8):571-81.
82. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AWM, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology.* 26 mars 2019 ;92(13):e1447-55.
83. Agence régionale de la santé. Organisation de la prise en charge de la maladie de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques. [Internet]. 18 aout 2020. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur : <https://www.bretagne.ars.sante.fr/organisation-de-la-prise-en-charge-de-la-maladie-de-lyme-et-des-autres-maladies-vectorielles-tiques>.
84. Webber BJ, Burganowski RP, Colton L, Escobar JD, Pathak SR, Gambino-Shirley KJ. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection.* oct 2019;25(10):1233-8.
85. Haddad E, Caumes E. Experience of three French centers in the management of more than 1,000 patients consulting for presumed Lyme Borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses.* sept 2019;49(6):481-2.
86. Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic Approach in Patients With Presumed Lyme Borreliosis Leads to Less Than 10% of Confirmation and More Than 80% of Antibiotic Failures. *Clin Infect Dis.* 30 mai 2019;68(12):2060-6.
87. Jacquet C, Goehringer F, Baux E, Conrad JA, Devonec MOG, Schmutz JL, et al. Multidisciplinary management of patients presenting with Lyme disease suspicion. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2019;49(2):112-20.

88. Prazuck T, Millet F, Adam K, Salliot C. Maladie de Lyme: bilan d'une année de consultations multidisciplinaires infectiologie-rhumatologie-psychologie en hôpital de jour. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2018;48(4):S111.
89. Voitey M, Bouiller K, Moreau J, Hustache-mathieu L, Chirouze C, Klopfenstein T. Suspicion de borréiose de Lyme: parcours de soins avant la consultation en infectiologie et apport de l'infectiologue. Médecine et Maladies Infectieuses. 2018;48(4, Supplement):S14.
90. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. Autoimmunity Reviews. oct 2008;8(1):41-3.
91. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med. 15 août 1992;117(4):281-5.
92. Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. « Chronic Lyme disease » as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. nov 1993;36(11):1493-500.
93. Jaulhac B, Vaissière E, Zachary P, De Martino S. Diagnostic biologique de la borréiose de Lyme. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(19-20):395-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/2018_19-20_3.html.
94. Conseil-national-des-medecins-approche-territoriale-specialites-medicales-et-chirurgicales. [Internet]. 01 janv 2020. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1ej6tgc/cnom_atlas_2020_tome_2_approche_territoriale_des_specialites_medicales_et_chirurgicales.pdf.
95. Legifrance-decret-dispensation-activite-physique-adaptee-affection-longue-duree.pdf [Internet]. 31 dec 2016. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=hAbW-EvXSWBaxf5tm-INFNZqFwAzXILxxBqP80papPo=>
96. Lisowski C. Enquête sur les difficultés rencontrées par les médecins généralistes en Lorraine concernant la maladie de Lyme [Thèse de doctorat en médecine]. Lorraine; 2016.
97. Lacroute M-CG, Kopp M, Martino SD, Camuset G, Jaulhac B, Christmann D, et al. U-10 Attitude des médecins généralistes alsaciens face à la borréiose de Lyme (BL) : analyse et comparaison avec les recommandations de la 16e conférence de consensus (CC) de 2006. Médecine et Maladies Infectieuses. 2009 ;39: S20.
98. Peel-region-Lyme-algorithm-for-clinicians.pdf [Internet]. Juin 2020. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: <https://www.peelregion.ca/health/professionals/pdfs/ld-algorithm.pdf>.
99. Solidarite-sante-gouv-point-sur-risques-infectieux-zoonoses-borreliose-de-Lyme.pdf [Internet]. Dec 2015. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/borreliose_de_lyme_biologistes_2015-3.pdf.

100. Sante-publique-France-repers-pour-votre-pratique-prevention-de-la-borreliose-de-Lyme. [Internet]. Avril 2016. [cité 08 fev 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/borreliose_de_lyme_rpvp_072016.pdf.

LISTE DES FIGURES

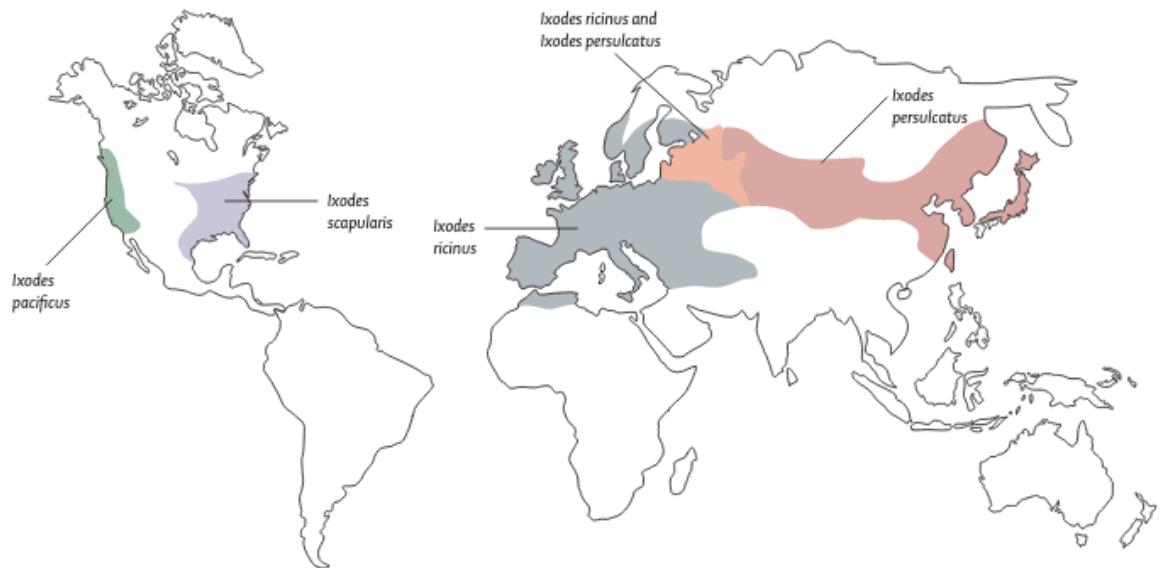


Figure 2: Répartition géographique d'*Ixodes*.

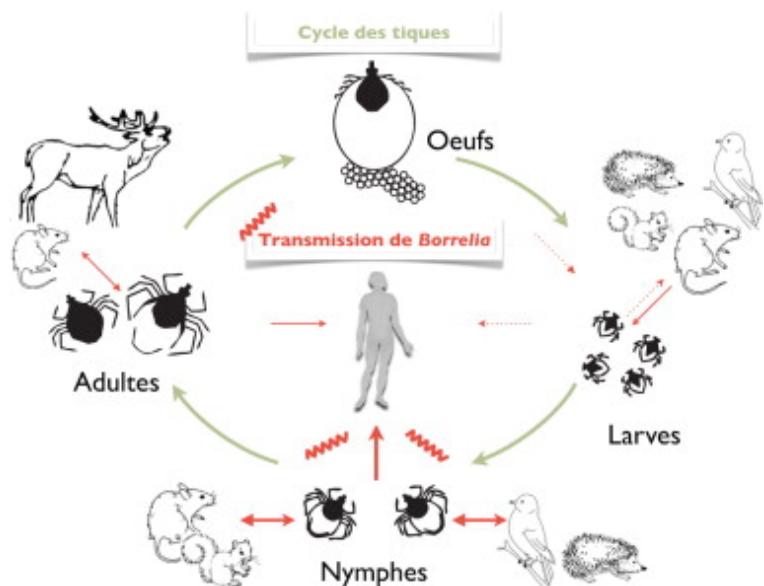


Figure 2: Cycle d'*Ixodes ricinus* infectée par *Borrelia*.



Figure 3 : Stades de la tique *Ixodes ricinus*. De gauche à droite : adulte, nymphe et larve.

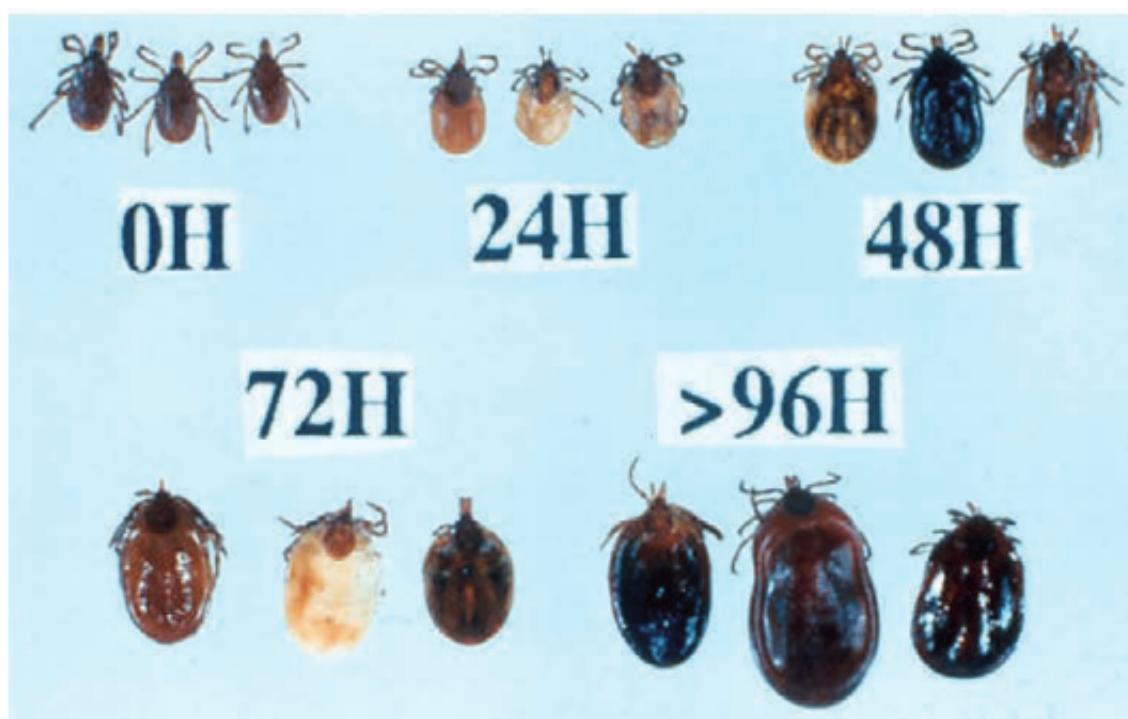


Figure 4: Aspect de tiques en fonction du temps d'attachement.

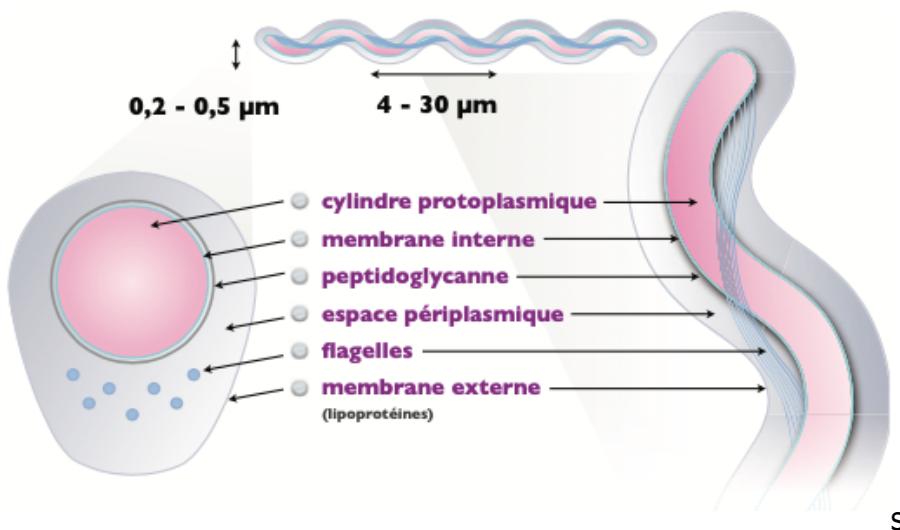


Figure 5: Structure des bactéries du genre *Borrelia*.



Figure 6: Lésion d'érythème migrant typique.

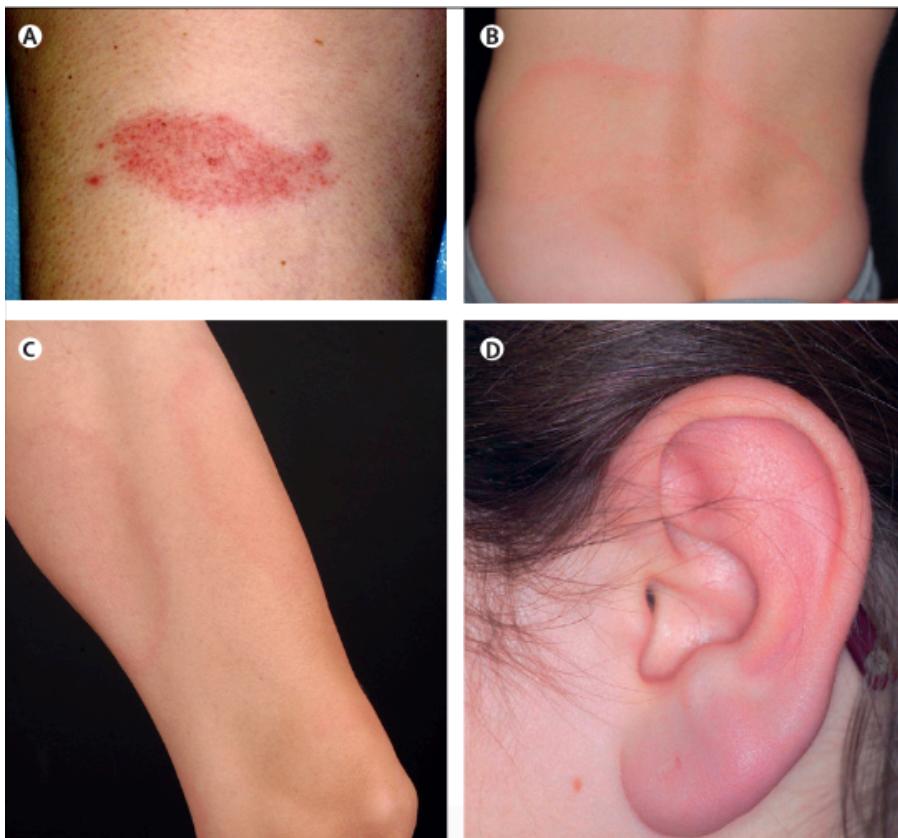


Figure 7: Lésions d'érythème migrant atypique.



Figure 8 : Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille (à gauche) et du mamelon (à droite).



Figure 9: Lésions d'ACA.

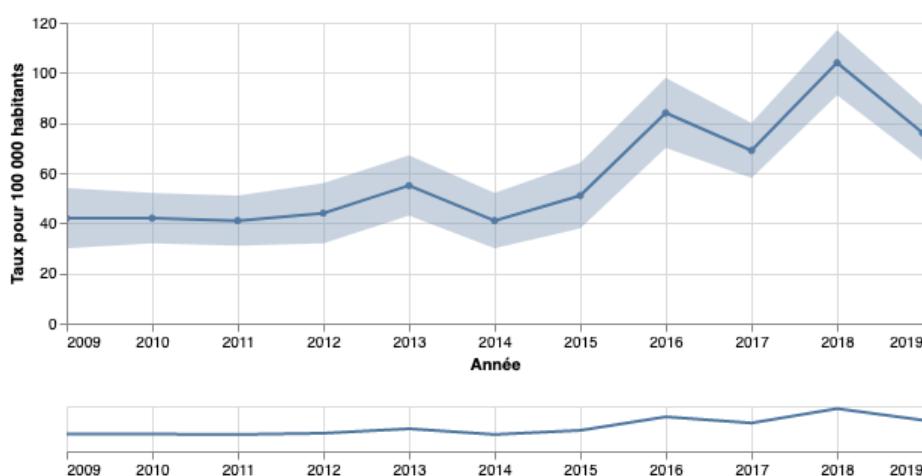


Figure 10 : Taux d'incidence de la Maladie de Lyme en France depuis 2009 - Source : réseau sentinelles

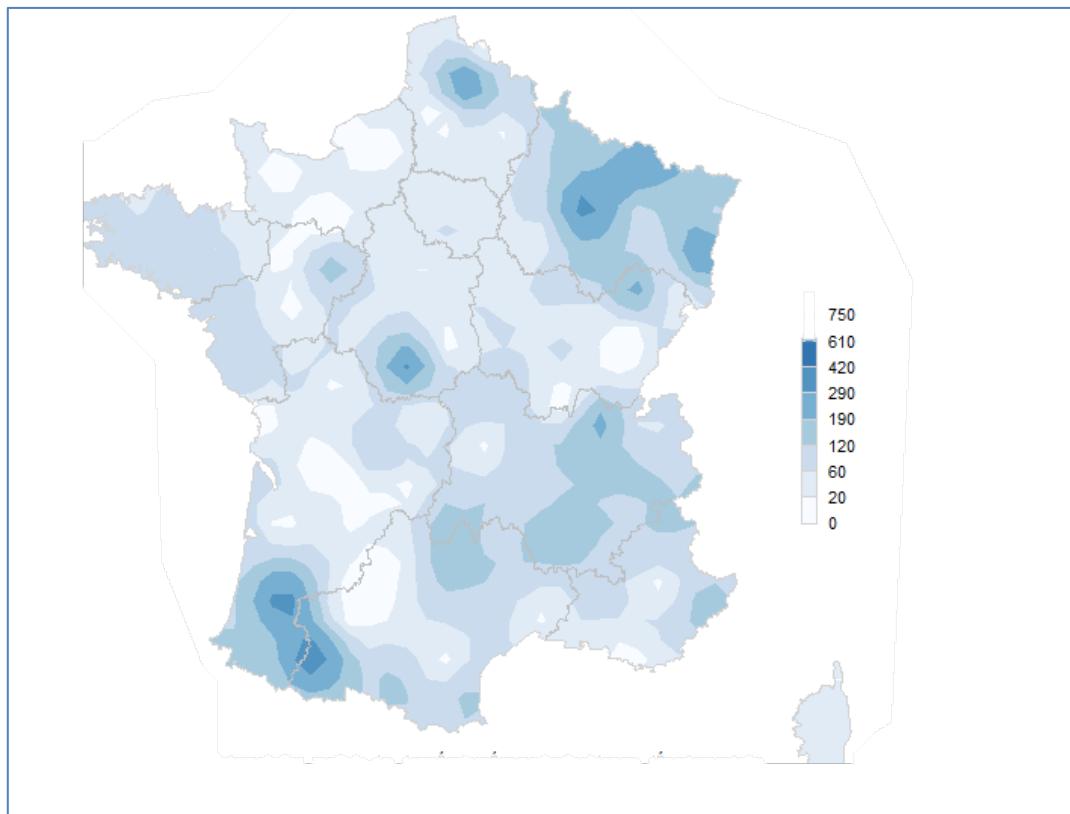


Figure 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme pour 100 000 habitants en France en 2019 -
Source : réseau sentinelles

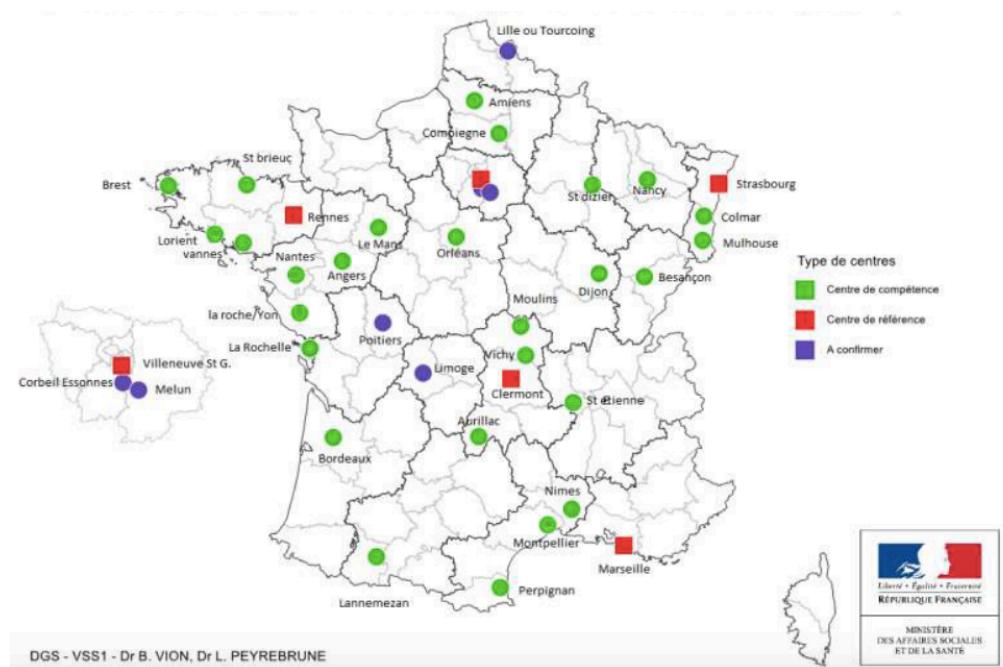


Figure 12 : Répartition des CRMVT et CCMVT en France. Carte du Ministère des Solidarités et de la Santé.

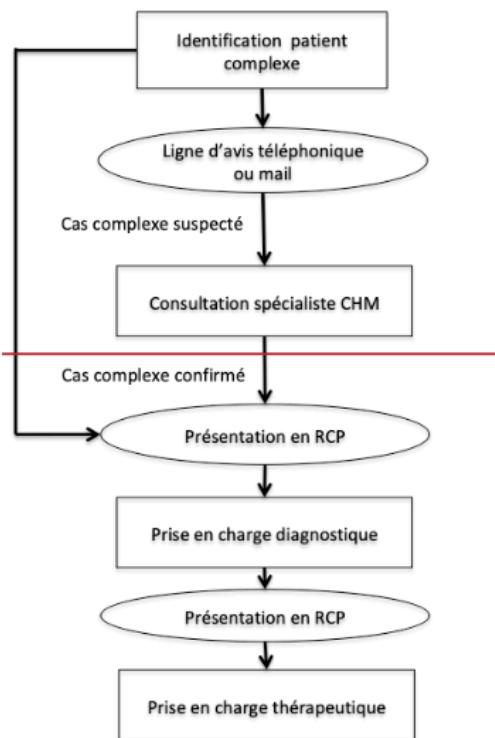


Figure 13 : Organisation du CCMVT du CHM.

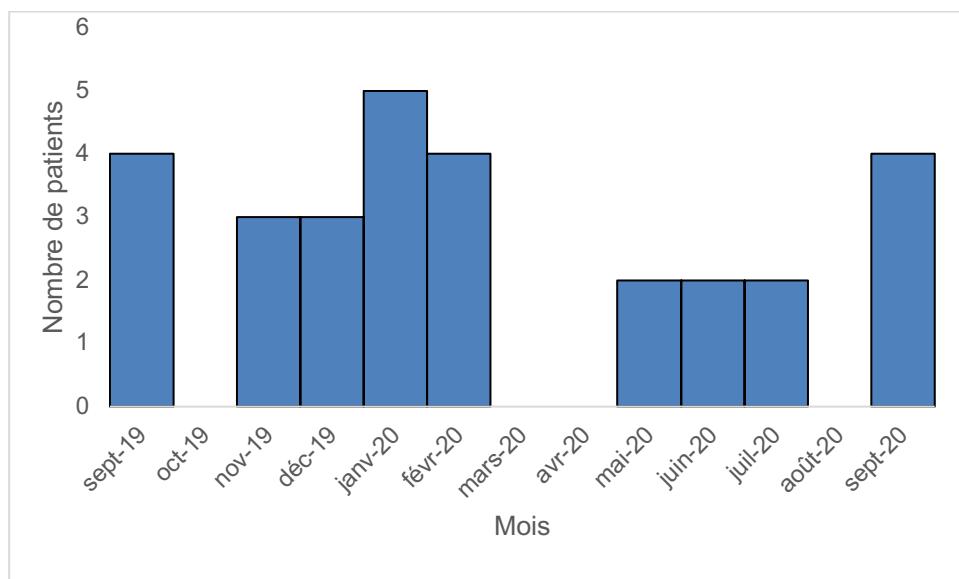


Figure 14 : Nombre de patients vus en première consultation au CCMVT par mois.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients.

Caractéristiques initiales des patients (n=29)

Age années (med, écart type)	62 (13.3)
Sexe féminin (n, %)	12 (41.4%)
Exposition aux tiques (n,%)	
Domicile	21 (72.4%)
Professionnelle	5 (17.2%)
Loisirs	19 (65.5%)
Antécédent de piqûre de tique	25 (86.2%)
Antécédent EM (n, %)	11 (37.9%)
Traitemennt antibiotique antérieur (n, %)	23 (79.3%)
Durée jours (n)	
≤7 jours	0
8 à 21 jours	13
21 à 28 jours	3
> 28 jours	4
Molécules (n)	
Amoxicilline	14
Doxycycline	9
Ceftriaxone	3
Autres	2
Amélioration sous ATB (n)	
Totale	9
Transitoire	6
Aucune	6
Durée des symptômes (n,%)	
<6 semaines	1 (3.5%)
Entre 6 semaines et 6 mois	6 (20.7%)
Entre 6 mois et un an	5 (17.2%)
> 1 an	14 (48.3%)
Asymptomatique	3 (10.3%)
Signes fonctionnels (n, %)	24 (82.8%)
Fièvre	0
Céphalées	7
Vertiges	1
Polymyalgies/polyarthralgies	19
Plaintes cognitives	4
Troubles du sommeil	2
Paresthésies	10
Asthénie	13

Signes Physiques (n,%)	14 (48.3%)
Cutanées	3 (10.3%)
Neurologiques	8 (27.5%)
Rhumatologiques	5 (17.2%)
Psychiatriques	2 (6.9%)
Sérologies (n, %)	
IgG ELISA + et WB +	17 (58.6%)
IgG ELISA+ et WB -	3 (10.3%)
IgM ELISA + et WB +	5 (17.2%)
IgM ELISA + et WB -	2 (6.9%)
IgM ELISA + et IgG ELISA +, WB non réalisé	1 (3.5%)
Sérologie négative	1 (3.5%)

Tableau II: Diagnostics retenus à l'issue de la prise en charge au CCMVT en fonction du résultat de la sérologie Lyme.

Diagnostics retenus N (%)	IgG ELISA+ et WB+ (n=17)	IgM ELISA + et WB+ (n=5)	IgG ELISA+ et WB- (n=3)	IgM ELISA+ et WB- (n=2)	IgM ELISA+ et IgG ELISA+, WB non réalisé	Sérologie négative	Total (n=29)
Maladie de Lyme ancienne correctement traitée guérie	2	1	1				4 (13.8%)
Symptômes persistants post maladie de Lyme	3	2			1		6 (20.7%) (dont 3 avec critères de fibromyalgie)
Symptomatologie persistante polymorphe post piqûre de tique				1			1 (avec critères de fibromyalgie)
Faux positif en IgM				1			1
SEP	1						1
Neuropathie diabétique	1		1				2
Canal lombaire étroit	1		1				2
Tremblement essentiel	1						1
Arthrose	3						3
Myalgies sous statine	1						1
AOMI	1						1
HTA		1					1
Acrosyndrome						1	1
Insuffisance veineuse		1					1
Asthénie sur anémie ferrifgrave	1						1
En cours d'exploration	2						2

Tableau III : Modalités de connaissance du CCMVT.

Modalités de connaissance (n=20)	N (%)
Par la lettre du CHM	6 (30%)
Par la CPAM	3 (15%)
Par le biais du patient	5 (25%)
Par un collègue	3 (15%)
Réorientation par le secrétariat des maladies infectieuses et tropicales	3 (15%)

LISTE DES FIGURES

Figure 3: Répartition géographique d'*Ixodes*.(3)

Figure 2: Cycle d'*Ixodes ricinus* infectée par *Borrelia*

Figure 3 : Stades de la tique *Ixodes ricinus*. De gauche à droite : adulte, nymphe et larve

Figure 4: Aspect de tiques en fonction du temps d'attachement.

Figure 5: Structure des bactéries du genre *Borrelia*

Figure 6: Lésion d'érythème migrant typique.

Figure 7: Lésions d'érythème migrant atypique.

Figure 8 : Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille (à gauche) et mamelon (à droite)

Figure 9: Lésions d'ACA.

Figure 10 : Taux d'incidence de la maladie de Lyme en France depuis 2009- Source : réseau sentinelles

Figure 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme pour 100 000 habitants en France en 2019 -Source : réseau sentinelles

Figure 12 : Répartition des CRMVT et CCMVT en France. Carte du Ministère des Solidarités et de la Santé

Figure 13 : Organisation du CCMVT du CHM.

Figure 14 : Nombre de patients vus en première consultation au CCMVT par mois.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients

Tableau II : Diagnostics retenus à l'issue de la prise en charge au CCMVT en fonction du résultat de la sérologie Lyme

Tableau III : Modalités de connaissance du CCMVT

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
1. La maladie de Lyme	13
1.1. Une maladie vectorielle à tiques	13
1.1.1. Les tiques du genre <i>Ixodes</i>	13
1.1.1.1. Répartition géographique	13
1.1.1.2. Hôtes et environnement	14
1.1.1.3. Transmission de <i>Borrelia</i>	14
1.1.2. La bactérie du genre <i>Borrelia</i>	17
1.2 Manifestations cliniques de la maladie de Lyme	19
1.2.1. Les manifestations cutanées	19
1.2.1.1. Forme localisée précoce : l'érithème migrant	19
1.2.1.2. Forme disséminées précoces	21
1.2.1.3. La forme disséminée tardive : l'acrodermatite chronique atrophante (ACA)	22
1.2.2. Les manifestations articulaires	23
1.2.3. Les manifestations neurologiques	24
1.2.4. Les manifestations cardiaques	25
1.2.5. Les manifestations ophtalmologiques	26
1.3. Épidémiologie de la maladie de Lyme	26
1.3.2. Une maladie en augmentation	26
1.3.3. Populations à risques	27
2. Les recommandations de prise en charge	28
2.1. Le diagnostic	28
2.1.1. L'anamnèse	28
2.1.2. Les signes cliniques	28
2.1.3. Le diagnostic biologique	29
2.2. Le traitement	32
2.3. La prévention contre la maladie de Lyme	34
2.3.1. Les mesures générales	34
2.3.2. L'antibioprophylaxie	34
2.3.3. La vaccination	34
3. La controverse	36
3.1. Le tableau de « Lyme chronique »	36
3.2. La médiatisation	38
3.3. Le plan de lutte national	39
3.4. Les Recommandations de bonne pratique de la HAS	40
3.5. Contestation des recommandations de la HAS	41
3.6. Le protocole national de diagnostic et de soins	42
3.7. Le CCMVT du CHM	44
MÉTHODES	47
1. Design de l'étude	47
2. Populations d'étude	47
3. Recueil des données	47
4. Objectifs de l'étude	47

4.1	Objectif principal	47
4.2	Objectifs secondaires	48
5	Analyse des données	48
RÉSULTATS		49
1.	Patients adressés au CCMVT	49
2.	Médecins traitants ayant adressé leur patient au CCMVT	54
DISCUSSION		55
1.	Données cliniques	55
2.	Environnement	57
3.	Données biologiques	57
4.	Prise en charge au CCMVT	57
5.	Données issues des médecins généralistes	59
6.	Forces et limites	60
CONCLUSION		61
BIBLIOGRAPHIE		62
LISTE DES FIGURES		71
LISTE DES TABLEAUX		78
LISTE DES FIGURES		82
LISTE DES TABLEAUX		83
TABLE DES MATIERES		84
ANNEXES		86
1.	Questionnaire du Dr Horowitz pour la Maladie de Lyme et Le Syndrome Infectieux Multi-Systémique (MISDS)	86
2.	Avis du groupe du comité d'éthique du CHM	90
3.	Cahier d'observation papier (CRF)	93

ANNEXES

1. Questionnaire du Dr Horowitz pour la Maladie de Lyme et Le Syndrome Infectieux Multi-Systémique (MISDS)

Questionnaire du Dr Horowitz pour la Maladie de Lyme et le Syndrome Infectieux Multi-Systémique (MISDS)

Traduction libre par Mélanie Vachon d'un extrait du livre « Why can't I get better », Richard Horowitz, MD, St-Martin's Press, 2013, pages 34 à 37

SECTION 1 : FRÉQUENCE DES SYMPTÔMES – SCORE 1

Évaluez la fréquence de vos symptômes en fonction des scores suivants :

0 pts : Jamais **1 pt** : À l'occasion **2 pts** : Fréquemment **3 pts** : Presque continuellement

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. Paralysie faciale (paralysie 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

Additionnez toutes les notes obtenues. Ceci est votre SCORE 1.

Score 1 : _____

SECTION 2 : SYMPTÔME LES PLUS COURAMMENT RENCONTRÉS AVEC LYME – SCORE 2

Pour chacun des points suivants, si vous aviez obtenue une note de 3 pour ce même symptôme en répondant à la section 1, veuillez maintenant ajouter 5 points additionnels.

- Fatigue
- Oublis, mémoire à court-terme déficiente
- Douleurs aux articulations ou enflure
- Picotements, engourdissements, sensation de brûlure, douleur lancinante (coups de couteau)
- Troubles du sommeil : trop, pas assez, réveil se fait très tôt

Score 2 : _____

SECTION 3 : INCIDENCE POUR LYME – SCORE 3

Encerclez chacune des affirmations avec lesquelles vous êtes d'accord.

1. Vous avez été mordu par une tique sans évidence d'éruption cutanée (rougeur) ou symptômes grippaux. *3 points*
2. Vous avez été mordu par une tique, présenté une lésion d'erythème migrant (ou une éruption cutanée indéfinie), suivi de symptômes grippaux. *5 points*
3. Vous vivez dans une région où la Maladie de Lyme est considérée endémique. *2 points*
4. Un membre de votre famille a reçu le diagnostic de la maladie de Lyme et/ou une infection transmise par une tique. *1 point*
5. Vous éprouvez des douleurs musculaires migratoires (dont l'emplacement varie). *4 points*
6. Vous éprouvez des douleurs articulaires migratoires. *4 points*
7. Vous éprouvez des sensations de picotements, d'engourdissements, de brûlures qui migrent et/ou vont et viennent. *4 points*

8. Vous avez reçu précédemment un diagnostique de Fatigue chronique ou de Fibromyalgie. *3 points*
9. Vous avez reçu précédemment un diagnostique de désordre auto-immun spécifique (Lupus, Sclérose en plaques, Arthrite rhumatoïde) ou un diagnostique non-spécifique de désordre auto-immun. *3 points*
10. Vous avez obtenu un résultat positif à un test pour la maladie de Lyme (IFA, ELISA, Western blot, PCR et/ou culture de borrelia). *5 points*

Score 3 : _____

SECTION 4 : ÉTAT DE SANTÉ EN GÉNÉRAL – SCORE 4

1. À propos de votre état de santé physique : au cours du dernier mois (30 jours), pendant combien de jours estimez-vous ne pas vous être senti en bonne santé physique?
_____ jours.

Déterminez le nombre de point accumulés en fonction du nombre total de jours :

0-5 jours = 1 *point*

6-12 jours = 2 *points*

13-20 jours = 3 *points*

21-30 jours = 4 *points*

2. À propos de votre état de santé mentale : au cours du dernier mois (30 jours), pendant combien de jours estimez-vous ne pas vous être senti en bonne santé mentale?
_____ jours.

Déterminez le nombre de point accumulés en fonction du nombre total de jours :

0-5 jours = 1 *point*

6-12 jours = 2 *points*

13-20 jours = 3 *points*

21-30 jours = 4 *points*

Score 4 : _____

SCORE FINAL

Rapportez vos scores obtenus pour chacune des sections ci-haut et additionnez –les ensemble.

Section 1 – Total : _____

Section 2 – Total : _____

Section 3 – Total : _____

Section 4 – Total : _____

Grand Total : _____

RÉSULTATS

Si vous avez obtenu un score total de 46 ou plus, il y a de fortes probabilités que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total situé entre 21 et 45, il est possible que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total en-dessous de 21, il est peu probable que vous souffriez de la maladie de Lyme.

2. Avis du groupe du comité d'éthique du CHM



AVIS DU GROUPE ETHIQUE DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

Remarque générale : Le Comité d'éthique n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Le Comité ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique.

Nom du protocole	Patients adressés par leur médecin traitant pour suspicion de maladie de Lyme au Centre de Référence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques (CCMVT) de la Sarthe de septembre 2019 à septembre 2020 : quels sont les diagnostics retenus ?
Investigateur principal	Melissa HAMDAD
Lieu de l'étude	CCMVT de la Sarthe
Type d'étude	Non interventionnelle rétrospective sur données
Type patients/participants	Patients pris en charge pour suspicion de maladie de Lyme
Nombre de patients/participants prévus	60
Objectif principal	Décrire les diagnostics retenus chez les patients adressés par leur médecin traitant pour suspicion de maladie de Lyme au CCMVT de la Sarthe
Objectif secondaire	<ul style="list-style-type: none">- Décrire les caractéristiques des patients adressés par un médecin généraliste vus au CCMVT du 1er septembre 2019 au 1er septembre 2020- Décrire les raisons de prescription d'une sérologie de Lyme par les médecins généralistes de la Sarthe- Décrire les résultats des tests sérologiques de Lyme chez les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme n'a pas été retenu- Décrire les résultats des tests sérologiques de Lyme chez les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme a été retenu.- Déterminer les besoins de formation des médecins généralistes de la Sarthe sur le thème de la maladie de Lyme- Évaluer le lien ville-hôpital dans la prise en charge des patients suspects de Lyme

AVIS DU GROUPE ETHIQUE DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

Documents communiqués	<input checked="" type="checkbox"/> Protocole / résumé de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Lettre d'information <input checked="" type="checkbox"/> Autres : CRF
-----------------------	---

Confidentialité

Confidentialité des données	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Anonymat	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis du CEERES	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Avis de la CNIL	<input checked="" type="checkbox"/> Oui / Méthodologie de référence (MR004) <input type="checkbox"/> Non

Commentaires :

Information et recueil de non opposition

Lettre d'information précisant

Titre de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
But de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Déroulement de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prise en charge courante inchangée	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de refus	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de recevoir les résultats de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : _____

Recueil de non opposition

Recueil nécessaire	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Type de consentement N/A	<input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Ecrit
Traçabilité dans le dossier	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : _____

Conclusion

Avis favorable	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Révision nécessaire selon commentaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis défavorable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Tenu en séance le 24/09/2020

Docteur Florence DECIRON-DEBIEUVRE
Présidente du Groupe Ethique du Centre
Hospitalier du Mans

3. Cahier d'observation papier (CRF)

QUESTIONNAIRE CONSULTATION SPECIALISEE MALADIE DE LYME

CENTRE HOSPITALIER DU MANS

IDENTIFICATION

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : __/__/__ (DD/MM/AAAA)

Nom du médecin traitant : _____

ANALYSE DU COURRIER D'ADRESSAGE

Avis diagnostic : Oui Non Non-connu

Avis sur interprétation d'une sérologie : Oui Non Non connu

Demande de prise en charge thérapeutique : Oui Non Non connu

Autre : _____

CARACTERISTIQUES DU PATIENT

Age (années) : ___,

Genre : M F

Metier :

Contexte exposition aux piqûres de tiques

- Domicile en milieu rural : Oui Non Non-connu
- Profession en milieu rural : Oui Non Non-connu
- Loisir en forêt : Oui Non Non-connu
- Stockage du bois : Oui Non Non-connu

Antécédent de piqûre de tique : Oui Non Non connu

Antécédent d'érythème migrant : Oui Non Non-connu

Traitements antérieurs :

- Antibiotique : Oui Non Non connu
 - lequel : _____
 - posologie (/jour) : _____
 - durée (jours) : _____
- Autre : _____
- Efficacité :
 - Amélioration : Oui Non Non connu
 - Amélioration transitoire : Oui Non Non connu
 - Pas d'amélioration : Oui Non Non connu
 - _____

Signes fonctionnels :

- Fièvre Oui Non Non-connu
- Céphalées Oui Non Non connu
- Vertiges Oui Non Non connu
- Polymyalgies Oui Non Non connu
- Polyarthralgies Oui Non Non connu
- Plaintes cognitives (troubles de la mémoire, de la concentration) Oui Non Non connu
- Paresthésies Oui Non Non connu
- Douleurs nociceptives Oui Non Non connu
- Troubles du sommeil Oui Non Non connu
- Asthénie ? Oui Non Non connu

Signes physiques :

- Cutanés : Oui Non
 - Erythème migrant : Oui Non
 - Lymphocytome borrelien : Oui Non
 - Accrodermatite atrophiante : Oui Non
 - Autre : _____
- Neurologiques : Oui Non
 - Méningo radiculite : Oui Non
 - Paralysie faciale : Oui Non
 - Méningite : Oui Non
 - Autre : _____
- Rhumatologiques : Oui Non
 - Arthrite : Oui Non
 - Tendinopathie/ténosynovite : Oui Non
 - Autre : _____
- Psychiatriques : Oui Non
 - Syndrome dépressif : Oui Non
 - Troubles psychotiques : Oui Non
 - Autre : _____
- Autres : _____

Résultat des sérologies :

- ELISA IgM : Positif Négatif Inconnu
- ELISA IgG : Positif Négatif Inconnu
- WB IgM : Positif Négatif Inconnu
- WB IgG : Positif Négatif Inconnu
- Autre : _____

Diagnostic retenu : _____**Prise en charge proposée :**

- Traitement médicamenteux :
 - Antibiotique : Oui Non
 - Lequel : _____
 - Posologie (/jour) : _____
 - Durée (jours) : _____
 - Autre : _____
- Consultation spécialisée (précisez) : _____
- Hospitalisation de jour : Oui Non
 - Imagerie : Oui Non
 - Explorations fonctionnelles : Oui Non
 - Prélèvements : Oui Non

MEDECIN TRAITANT**Comment a t'il connu le CCMVT :**

- Lettre du CHM : Oui Non
- CPAM : Oui Non
- Autre : _____

Raison de prescription sérologie Lyme :

- Symptômes évocateurs : Oui Non
- Demande du patient : Oui Non
- Autre : _____

Connaissance de la conférence de consensus sur la maladie de Lyme de 2019 : Oui Non **Besoin de formation :** Oui Non

- Si oui quel(s) sujet(s) : _____

HAMDAD Mélissa

Patients adressés par leur médecin traitant pour suspicion de maladie de Lyme au Centre de Compétence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques (CCMVT) de la Sarthe de Septembre 2019 à Septembre 2020 : quels sont les diagnostics retenus ?

RÉSUMÉ

Introduction : Suite à la médiatisation croissante de la maladie de Lyme et aux dérives liées à une possible forme chronique de cette maladie, la DGS a élaboré en 2016 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme. L'axe 3 de ce plan vise à améliorer et uniformiser la prise en charge des malades avec la création de structures de prise en charge départementales. En 2019, le Centre Hospitalier le Mans (CHM) a été nommé CCMVT de la Sarthe. L'objectif principal de cette étude était de décrire les diagnostics retenus chez les patients adressés par leur médecin traitant au CCMVT. Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients, les raisons de la prescription de la sérologie et ses résultats, de déterminer les besoins de formation des médecins sur la maladie de Lyme et d'évaluer le lien-ville hôpital dans la prise en charge de ces patients.

Méthodes : Du 01/09/2019 au 30/09/2020, les patients adressés par un médecin généraliste au CCMVT du CHM ont été inclus. Les données des patients ont été récupérées via leur dossier médical. Un appel au médecin généraliste ayant adressé le patient a été réalisé à distance de la consultation pour recueillir les raisons d'adressage du patient et de la prescription de la sérologie, les modalités de connaissance du CCMVT et les besoins de formation.

Résultats : Vingt-neuf patients ont été inclus. Aucun diagnostic de maladie de Lyme active n'a été retenu. Le diagnostic de maladie de Lyme ancienne guérie a été posé chez 4 patients (13,8%). Un diagnostic alternatif a été posé chez 23 patients (79%). Vingt médecins généralistes ont été inclus. Seuls 4 (20%) d'entre eux connaissaient les recommandations des sociétés savantes Françaises sur la borréliose de Lyme de 2019. Quatorze médecins (70%) souhaitaient bénéficier d'une formation.

Conclusion : Le diagnostic de maladie de Lyme est rarement retenu chez les patients vus au CCMVT. Parmi les diagnostics alternatifs retenus certains nécessitent une prise en charge spécialisée multidisciplinaire. La collaboration ville-hôpital est nécessaire pour repérer les situations complexes, améliorer la formation des médecins et coordonner la prise en charge des patients

Mots-clés : Borréliose de Lyme, Controverse, Antibiothérapie, Sérologie, Centre de Compétence des Maladies Vectorielles à Tique.

Patients referred by their general practitioner for Lyme disease suspicion to the CCMVT (Center of Competence for Vector borne Tick-borne Diseases) of Sarthe from September 2019 to September 2020 : what are the established diagnoses ?

Introduction: Following the increasing media coverage of Lyme disease and the aberrations linked to a possible chronic form of this disease, the French Directorate General for Health developed in 2016 a national plan to address Lyme borreliosis and other-tick borne diseases. The third priority defined by this national plan aims to improve and standardize the management of patients by the elaboration of departmental care structures. In 2019, the Hospital Center of le Mans was appointed CCMVT of Sarthe. The main objective of this study was to describe the diagnoses made in patients referred by their general practitioner. The secondary objectives were to describe the characteristics of the patients, the reasons for the prescription of the serology and its results, to determine the training needs of physicians about Lyme diseases and to assess the link between the primary-care and the hospital in the management of these patients.

Methods : From 01/09/2019 to 30/09/2020, the patients referred by their general practitioner to the CHM were included. Patient's data were collected via their medical record. A call to the patient's general practitioner who referred the patient was made in order to gather the reasons for referring an for serology prescription, the methods of the knowledge of CCMVT and the training needs.

Results : Twenty-nine patients were included. None diagnosis of active Lyme disease was established. Four patients (13,8%) were diagnosed with a previous and recovered Lyme disease. An alternative diagnosis was established in 23 patients (79%). Twenty general practitioners were included. Only 4 (20%) of them were aware of the 2019 French scientific societies guidelines for Lyme borreliosis. Fourteen doctors (70%) were interested in training.

Conclusion : Lyme disease diagnosis is rarely made in patients seen at the CCMVT. Among the alternative established diagnoses, some require specialized and multidisciplinary care. The collaboration between primary-care and hospital is necessary to identify complex situations, to improve physicians training and to coordinate patient care.

Keywords: Lyme borreliosis, Controversy, Antibiotic therapy, Serology, Center of Competence for Vector borne Tick-borne Diseases.