

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 072

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES DE MEDECINE GENERALE)

Par

Sophie TORRES

née le 22 juillet 1983 à Thiais (94)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2014

BORRELIOSE DE LYME :

**Evaluation des pratiques des médecins généralistes sarthois, à partir des
sérologies de 64 patients.**

Président du jury: Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Nicolas VARACHE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur David Boutoille,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Lionel Goronflot,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour votre implication au sein du Département de Médecine Générale et la qualité de l'enseignement apporté aux internes. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles Potel,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, et ce, malgré votre emploi du temps chargé. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Dr Nicolas Varache,

Un grand merci pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité. Merci également pour tout ce que vous m'avez apporté durant les six mois passés au sein de votre service, tant sur le plan médical que sur le plan humain.

Aux médecins biologistes du Centre Hospitalier du Mans, en particulier les Docteurs Pascale PENN, Céline RAMANANTSOA et Aurélie BEAUDRON,

Merci pour votre aide et votre coopération, sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé. Soyez assurées de toute ma reconnaissance.

A tous les médecins généralistes sarthois ayant répondu aux questionnaires,

Merci infiniment d'avoir consacré du temps à cette étude. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Yolaine Bompont,

Merci pour l'aide apportée pour cette thèse, mais également pour ton efficacité, ton professionnalisme et tes petites attentions (en particulier les chocolats chauds du matin).

A tous mes amis et co-internes, notamment Aby, Maÿlis, Aurélie, Paul, Laurent, Cécile, Sybille, Camille, Marie...

Merci pour tous les bons moments partagés pendant mes trois années d'Internat.

A ma famille,

Et tout particulièrement à mes parents qui ont toujours été là pour moi.

Un très grand merci pour le soutien et l'affection que vous m'avez prodigués tout au long de mes études et plus généralement tout au long de ma vie.

A ma sœur Diane,

Merci pour cette complicité qui nous lie, merci d'avoir été à mon écoute lorsque j'en avais besoin. Merci également pour ta relecture minutieuse.

A Thibault, mon futur mari,

Merci pour tes encouragements, tes conseils avisés (notamment pour les statistiques) et tes précieuses relectures, mais surtout un immense merci pour être à mes côtés au quotidien...

ABREVIATIONS

AFSSET = Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

BEH = Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

Borrelia spp = *Borrelia* espèce

Borrelia burgdorferi sl = *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Borrelia burgdorferi ss = *Borrelia burgdorferi sensu stricto*

CDC = Center for Disease Control and Prevention

CHM = Centre Hospitalier du Mans

Cire = Cellules interrégionales d'épidémiologie

CMV = Cytomégalovirus

CNR = Centre National de Référence

CRP = Protéine C réactive

EBV = Epstein - Barr virus

ECDC = Européan Centre for Disease Prevention and Control

EIA = technique Immuno-enzymatique

ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EUCALB = European Concerted Action on Lyme Borreliosis

ILADS= International Lyme and Associated Disease Society (ILADS)

IDSA = Infectious Diseases Society of America

IFI = IFA = Immunofluorescence Indirecte

Ig = Immunoglobuline

IgG = Immunoglobuline G

IgM = Immunoglobuline M

InVS = Institut de Veille Sanitaire

LCR = Liquide Céphalo Rachidien

MSA = Mutualité Sociale Agricole

NFS = Numération Formule Sanguine

ORL = Oto-rhino-laryngologiste

SPE = Sciatique Poplitée externe

SPILF = Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS = Vitesse de Sédimentation

WB = Western Blot

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	1
1.	<u>Une zoonose de découverte récente</u>	1
a.	Historique	1
b.	Transmission	1
c.	Co-infections	6
2.	<u>Un enjeu de santé publique</u>	7
a.	Données épidémiologiques	7
b.	Une maladie émergente	9
c.	Moyens de surveillance	10
d.	Le statut de la borréliose de Lyme en Santé Publique	12
3.	<u>Un diagnostic parfois difficile à poser... ..</u>	13
a.	Des manifestations cliniques protéiformes	13
b.	Des résultats sérologiques à interpréter avec précautions	17
4.	<u>Un traitement connu, cadré par des recommandations</u>	24
a.	Un traitement basé sur l'antibiothérapie	24
b.	Les mesures de prévention	25
5.	<u>Objectifs de l'étude</u>	27
II.	MATERIEL ET METHODES	28
1.	<u>Recueil des données auprès du laboratoire d'analyses médicales</u>	28
a.	Extraction des données	28
b.	Techniques de laboratoire utilisées pour la sérologie de Lyme	28
c.	Résultat bruts des sérologies fournis par le laboratoire	29
2.	<u>Elaboration, envoi et récupération des questionnaires</u>	30
a.	Critères d'inclusion	30
b.	Rédaction du questionnaire	30
c.	Envoi des questionnaires aux médecins généralistes	31
d.	Recueil des données	31
3.	<u>Etablissement des critères de jugement</u>	32
a.	Erreurs dans le suivi des recommandations	32
b.	« Cas certains » de maladie de Lyme	32
4.	<u>Analyses statistiques</u>	33

III.	RESULTATS	34
1.	<u>Etude globale de la base de données.....</u>	34
a.	Médecins prescripteurs	34
b.	Résultat des sérologies	35
c.	Comparaison des résultats selon la spécialité du prescripteur	35
2.	<u>Réponses des généralistes au questionnaire.....</u>	37
a.	Taux de réponse au questionnaire	37
b.	Description des 64 patients étudiés	38
c.	Résultats biologiques.....	40
d.	Clinique	42
e.	Difficultés des médecins généralistes.....	45
f.	Diagnostic	46
g.	Traitements.....	47
h.	Formation des médecins interrogés.....	49
3.	<u>Suivi des recommandations de la Conférence de Consensus de 2006</u>	50
a.	Erreurs commises dans l'application des recommandations	50
b.	Apport de la formation et de la prise d'un avis spécialisé.....	51
IV.	DISCUSSION	53
1.	<u>Epidémiologie, comparaison aux données de la littérature</u>	53
2.	<u>Qualité et validité des résultats.....</u>	55
3.	<u>Le but exposé dans l'introduction a-t-il été atteint ?</u>	56
a.	Connaissance de la Conférence de Consensus de 2006	56
b.	Interprétation des sérologies	58
c.	Prise en charge des patients présentant une symptomatologie aspécifique	59
4.	<u>Perspectives</u>	60
	BIBLIOGRAPHIE.....	61
	ANNEXES	66
Annexe 1 :	Epidémiologie de la borréliose de Lyme en France entre 1999 et 2009, (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2010)	
Annexe 2 :	Epidémiologie de la borréliose de Lyme en France entre 2009 et 2012, Données du Réseau Sentinelles	
Annexe 3 :	Tableaux des maladies professionnelles	
Annexe 4 :	Traitement de la borréliose de Lyme (recommandations internationales)	
Annexe 5 :	Courrier et questionnaire adressés aux médecins généralistes	

I. INTRODUCTION

1. Une zoonose de découverte récente

a. Historique

La borréliose de Lyme est une maladie dont certaines formes cliniques avaient été décrites de longue date en Europe. C'est le cas de formes cutanées comme l'acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer (Buchwald, 1883), l'erythema chronicum migrans (Afzelius, 1909) et le lymphocytome cutané bénin (Burckhardt, 1911). Même si les deux dernières formes étaient associées à des piqûres de tiques, ces syndromes étaient alors considérés comme trois maladies distinctes. Dans la première moitié du XXème siècle, des formes neurologiques associées à des piqûres de tiques sont décrites (Garin et Bujadoux, 1922). En 1948, des spirochètes sont observés dans des biopsies d'érythème migrant. L'efficacité de la pénicilline est rapportée dans les années cinquante (Hollström, 1951), suggérant ainsi l'étiologie bactérienne de l'affection (1) (2).

Cependant, ce n'est qu'avec la survenue, au milieu des années 1970, de 51 cas d'arthrite inflammatoire dans le Comté de Lyme (Connecticut, États-Unis), que sont entreprises d'importantes études épidémiologiques, aboutissant en 1981, à la découverte, par Willy Burgdorfer, de l'agent causal et de son vecteur (1) (3).

b. Transmission

▪ L'agent responsable

La maladie de Lyme est causée par une bactérie appartenant à la famille des spirochètes. Les spirochètes sont des bactéries spiralées et mobiles qui comprennent des bactéries à fort pouvoir pathogènes que sont les genres *Treponema*, *Leptospira* et *Borrelia*.

La bactérie responsable de la borréliose de Lyme appartient au complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, composé d'au moins 18 espèces (4) dont cinq ont un pouvoir pathogène certain pour l'homme : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia spielmanii* et *Borrelia bavariensis*. D'autres espèces telles que *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia valaisiana* et *Borrelia bissetii* ont été isolées mais leur pathogénie est encore incertaine (5).

Il existe un tropisme d'organe particulier à chacune des espèces de *Borrelia*. Ainsi, les manifestations neurologiques sont préférentiellement associée à *Borrelia garinii* et *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, les arthrites plutôt à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* et l'acrodermatite chronique atrophiante est spécifiquement associée à *Borrelia afzelii*. L'érythème migrant, quant à lui, est indistinctement lié aux cinq espèces (6).

Seule *Borrelia burgdorferi sensu stricto* est retrouvée aux États-Unis, tandis que les cinq espèces pathogènes circulent en Europe, avec une répartition géographique préférentielle pour chacune d'entre elles. Cette répartition variable, est donc à l'origine d'une distribution inégale des manifestations cliniques à travers l'Europe. Ainsi par exemple en Allemagne, 85% des patients atteints présentent un érythème migrant tandis que 71% des cas de Lyme en Norvège sont des neuroborrélioses (5).

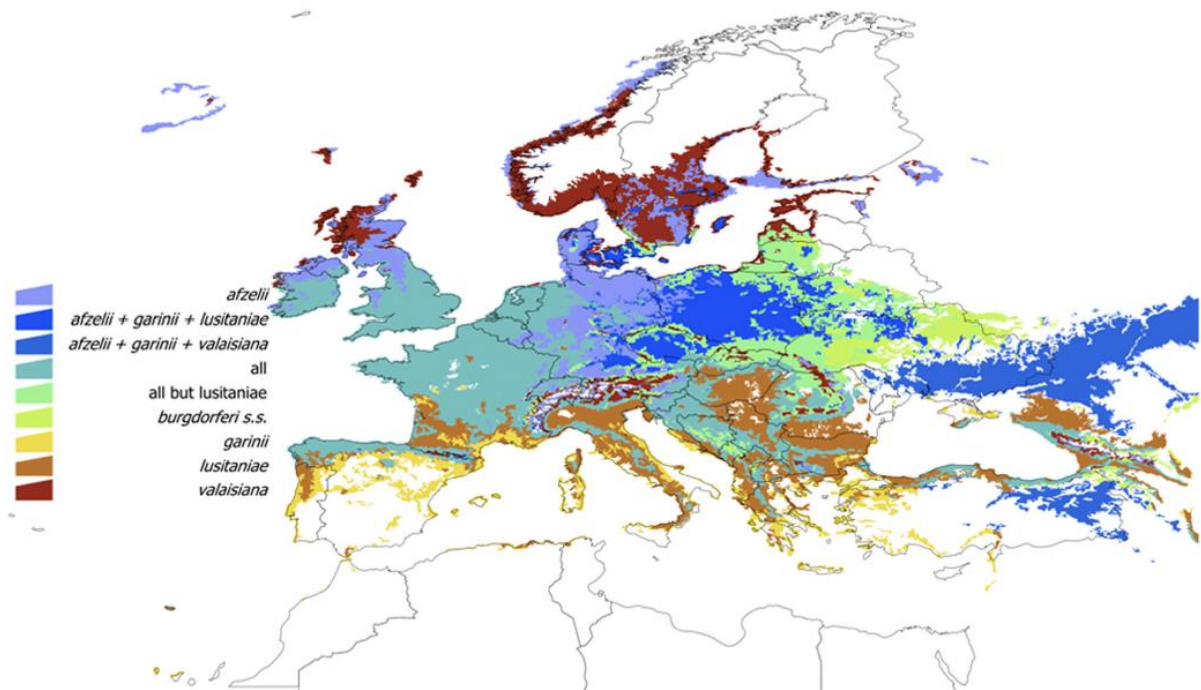


Figure 1 : Distribution des espèces les plus représentatives de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans la zone du paléarctique (Estrada-Pena et al, 2011) (7)

▪ Le vecteur

➤ Caractéristiques du vecteur

La bactérie *Borrelia burgdorferi* est transmise à l'Homme par l'intermédiaire d'une piqûre de tique infectée. En Europe, il s'agit principalement d'une tique dure *Ixodes ricinus* et moins fréquemment d'*Ixodes persulcatus* (5), alors qu'aux États-Unis, la borréliose de Lyme est transmise par les variétés de tiques *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* (8).

Les tiques du genre *Ixodes* affectionnent les milieux humides qui sont favorables à leur survie (tapis de feuilles, herbes hautes, forêts de feuillus et de conifères) (9). Le taux d'humidité au sein du micro environnement doit être supérieur à 80%. L'homme contracte donc la maladie dans l'environnement forestier, où se trouvent préférentiellement les tiques vectrices et leurs hôtes, mais également sur le pourtour des pâtures lorsque la végétation assure assez d'humidité (10). Exceptionnellement, *Ixodes ricinus* peut se nourrir sur les animaux domestiques et ainsi être retrouvée dans les parcs, les jardins et même à l'intérieur des habitations où elle ne pourra pas survivre (9). On retrouve donc les conditions idéales aux tiques dans les zones tempérées, boisées de feuillus avec des zones denses de végétation et une forte humidité (1). Par ailleurs, les tiques survivent difficilement à une altitude supérieure à 1200m au-dessus du niveau de la mer (2).

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), a mis en évidence une large distribution de la tique *Ixodes ricinus* du Portugal à la Russie et du Sud de l'Espagne à la Scandinavie (11). *Ixodes ricinus* est donc présente sur une grande majorité du territoire français métropolitain.

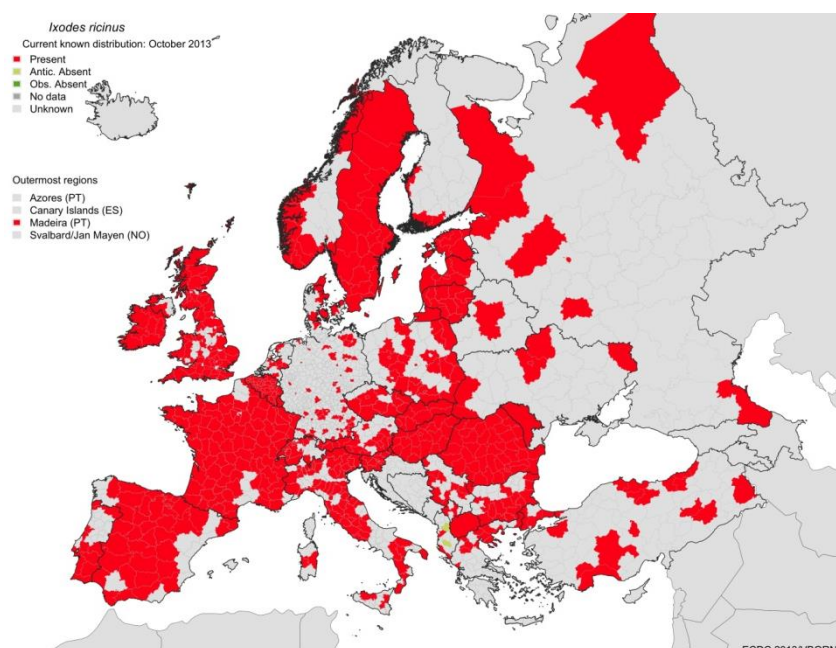


Figure 2 : Répartition des tiques *Ixodes ricinus* sur le territoire européen (ECDC, janvier 2014) (11)

Par ailleurs, on observe selon les zones géographiques, un taux variable de contamination des tiques par *Borrelia* (3). En Europe, une méta-analyse de données de surveillance réalisée en 2005, retrouvait un taux de prévalence de l'infection des tiques par *Borrelia* de 13.7 % (0 - 49.1), avec une fréquence moins élevée chez les nymphes (10.1 %) que chez les adultes (18.6 %). Les taux les plus élevés étaient retrouvés dans les pays d'Europe Centrale (Autriche, République Tchèque, Allemagne, Suisse, Slovénie et Slovaquie) (12). Récemment, la fréquence maximale de contamination des tiques par *Borrelia* a été confirmée entre 5 et 25° de longitude Est (5) (7).

En France aussi, le taux de contamination des tiques est variable d'une région à l'autre, et parfois au sein d'une même région, variant de 5 à 35 % (3). Généralement, la densité des nymphes et leur taux d'infection par *Borrelia* sont corrélés positivement (comme cela est le cas dans la Creuse et en Alsace). Cependant, il existe des exceptions comme dans le Puy-de-Dôme où la densité est faible et le taux d'infection élevé (**Annexe 1**) (13).

➤ **Le cycle de vie de la tique**

Ce cycle dure environ deux ans et comprend trois phases qui nécessitent, pour le passage de l'une à l'autre, un repas sanguin. Les larves sont très rarement infectées car une femelle contaminée ne transmet qu'exceptionnellement les bactéries à ses œufs. Les larves se fixent sur un hôte pour y prendre leur premier repas sanguin, au cours duquel elles peuvent s'infecter avec la bactérie *Borrelia*, qu'elles garderont tout au long de leur vie. Une fois repues, les larves se détachent, tombent dans la végétation et gagnent un refuge pour s'y métamorphoser en nymphe octopode. Les nymphes vont alors rechercher un nouvel hôte pour se nourrir, après quoi elles se détacheront à

nouveau et pourront se transformer en adulte, mâle ou femelle. Seules les femelles adultes piquent afin d'effectuer un dernier repas sanguin, nécessaire à leur accouplement et à la ponte de leurs œufs, qui sera suivie de leur mort. Les nymphes et les tiques adultes peuvent transmettre la maladie. Néanmoins, de par leur petite taille (moins de 2 mm), les nymphes passent souvent inaperçues et seraient ainsi plus impliquées dans la transmission (9).

La bactérie *Borrelia* est présente dans le tube digestif de la tique contaminée. Lors du repas sanguin, elle migre de l'intestin de la tique vers ses glandes salivaires et est ensuite régurgitée avec la salive de la tique. La tique *Ixodes* grossit au fur et à mesure du repas qui, quand il est complet, peut durer plusieurs jours (9). Plus la durée de fixation de la tique est longue (en particulier au delà de 24 heures) et plus le risque de transmission est grand (3).

La tique attend sur la végétation le passage de l'hôte, qu'elle détecte grâce à la variation de température qu'il provoque et à l'émission de gaz carbonique. Elle s'accroche à l'homme le plus souvent sur les membres inférieurs (plus haut chez les enfants) et peut ensuite se déplacer pour se fixer dans des zones moins visibles comme le cuir chevelu et des endroits où la peau est plus fine (aine, plis des aisselles, creux poplité ou pubis) (9).

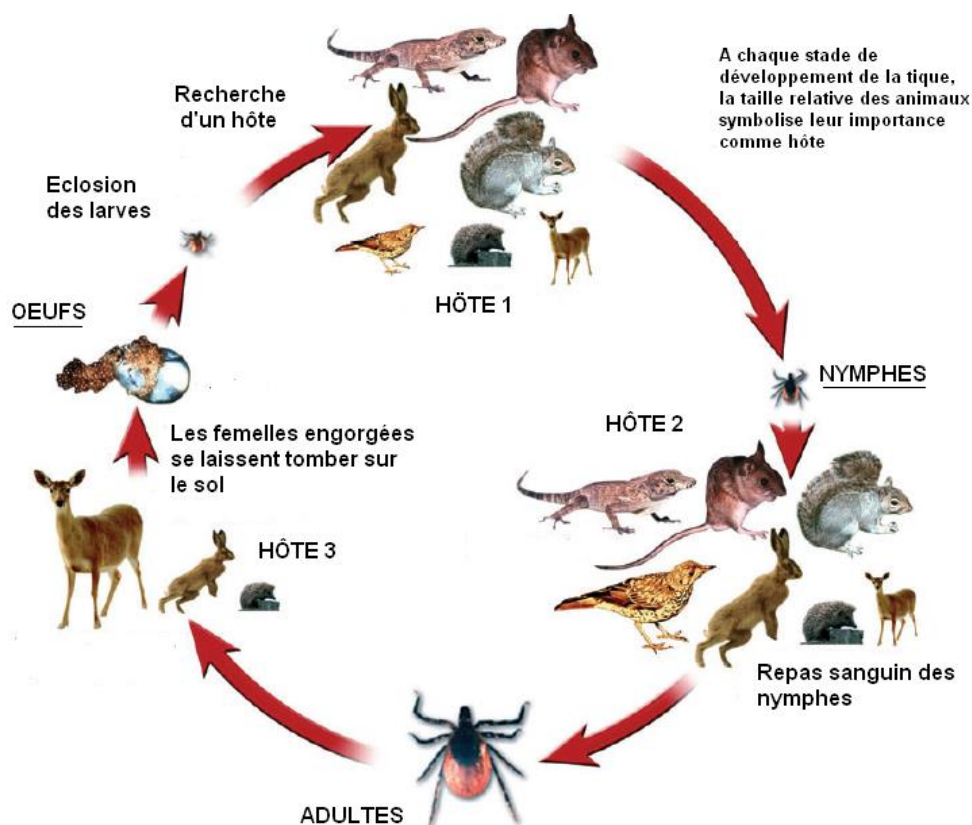


Figure 3 : Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* et des différents hôtes (InVS, d'après J. Gray et B. Kaye) (10)

▪ Les réservoirs

Les tiques se contaminent en se nourrissant du sang des animaux qu'elles parasitent (3). Les principaux hôtes des tiques *Ixodes* sont les rongeurs et autres micro-mammifères, les oiseaux quand ils se nourrissent au sol, et les gros mammifères comme les suidés (sangliers...) et les cervidés (chevreuils, cerfs...). Exceptionnellement, *Ixodes ricinus* peut également se nourrir sur les animaux domestiques, même si les tiques les plus fréquemment retrouvées sur ces derniers et en particulier sur les chiens, sont des *Rhipicéphales* qui ne transmettent pas la maladie de Lyme (9). La plupart de ces animaux ne développent pas la maladie (3).

Chaque espèce de *Borrelia* est associée à un réservoir spécifique. Ainsi, *Borrelia afzelii* et *Borrelia bavariensis* sont plutôt associées aux rongeurs, *Borrelia valaisiana* et *Borrelia garinii* aux oiseaux, *Borrelia spielmanii* aux loirs et *Borrelia lusitaniae* aux lézards (14). On note également qu'en fonction de leur stade de développement, les tiques se nourrissent d'hôtes différents. Ainsi les larves et les nymphes se nourrissent plutôt sur les animaux de petite ou moyenne taille, tandis que les adultes préfèrent les animaux de grande taille, ce qui explique la large gamme d'hôtes possibles (15).

L'Homme ne représente qu'un hôte accidentel de la tique (9). Le risque de contracter la maladie de Lyme est fortement lié avec la résidence dans une zone où les tiques vectrices sont abondantes et l'exposition importante, mais est surtout associé au type d'activités pratiquées (5). Ainsi les populations à risques regroupent les actifs travaillant en extérieur (forestiers, paysagistes, agriculteurs, sylviculteurs, éleveurs...), les personnes pratiquant des activités de loisirs dans des zones à risque (camping, randonnée, chasse, cueillette des champignons...) mais aussi les habitants vivant à proximité des milieux infestés (9). Pour rappel, 14% de la population française vit en zone rurale (16).

▪ Saisonnalité

Même si les tiques *Ixodes* peuvent être retrouvées à n'importe quelle période de l'année (9), elles sont souvent présentes sur la végétation et les animaux dès fin mars, et leur activité débute généralement au printemps et en début d'été. Dans la majorité des pays d'Europe du Nord et du Centre, on observe donc un pic de diagnostic de maladie de Lyme en juin et juillet, tandis que dans d'autres régions et notamment dans les pays du Sud, une seconde période d'activité moins intense se met en place en fin d'été ou en début d'automne (1) (5). En France on retrouve cette notion de saisonnalité dans les derniers bilans annuels du Réseau Sentinelle(17) (18) (19) (20).

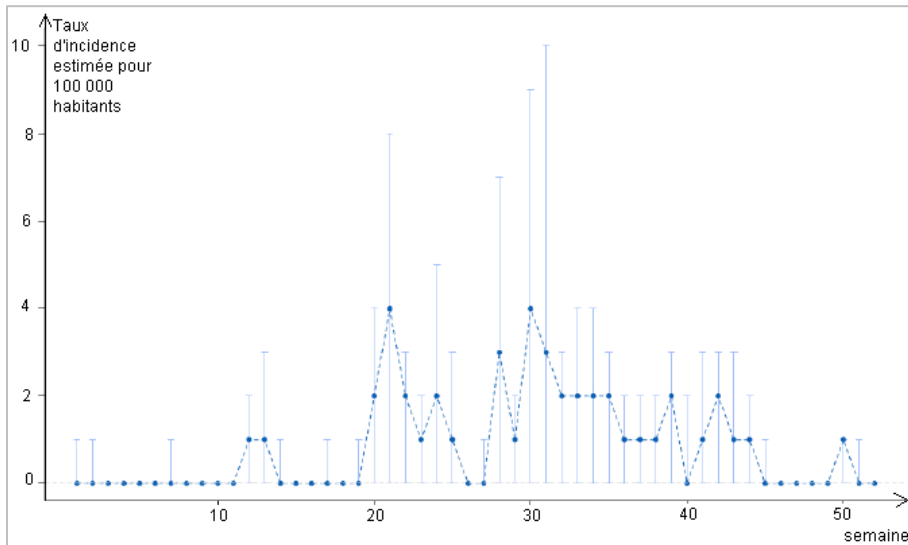


Figure 4 : Evolution du taux d'incidence hebdomadaire des cas valides de maladie de Lyme vus en consultation de Médecine générale en 2012, avec l'intervalle de confiance à 95 % (Réseau Sentinelles : bilan annuel 2012) (20)

c. Co-infections

Les patients peuvent être victimes de co-infections, les tiques pouvant être porteuses d'autres agents pathogènes. En France, *Ixodes ricinus* peut transmettre à l'Homme d'autres maladies (1) (9) :

- Bactériennes : *Anaplasma phagocytophilum* (ehrlichiose), *Rickettsia helvetica* (péricardite), *Francisella tularensis* (tularémie), *Coxiella burnetii* (Fièvre Q), et *Bartonella henselæ* (maladie des griffes du chat),
- Virales : *Tick-borne encephalitis virus (TBE virus)* (encéphalite à tiques),
- Parasitaires : *Babesia divergens* et *microti* (babésiose).

2. Un enjeu de santé publique

a. Données épidémiologiques

▪ Données mondiales

La borréliose de Lyme est la maladie vectorielle la plus fréquente dans les pays tempérés de l'hémisphère nord (21).

Aux Etats-Unis, c'est la maladie la plus fréquemment transmise par des vecteurs. En 2009, elle a été la plus fréquente des maladies à déclaration obligatoire (22). Le site du Center for Disease Control and Prevention (CDC) avançait pour 2012 le chiffre de 22 014 cas confirmés et 8 817 cas probables (23). Néanmoins, selon les dernières données dévoilées lors de la Conférence Internationale de Boston sur la maladie de Lyme en août 2013, environ 300 000 cas de maladie de Lyme seraient en fait diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis, ce qui est dix fois plus important que le nombre de cas rapportés par le CDC (24).

▪ Données européennes

Au niveau européen, la borréliose de Lyme est également la maladie vectorielle la plus fréquente avec selon les sources un nombre de cas annuels variable : 50 000 cas annuels selon le site internet de l'Institut Pasteur (2), 65 000 cas selon le journal scientifique Eurosurveillance (5) ou encore 100 000 cas annuels selon l'ECDC (25). Ces chiffres sont probablement sous estimés (25) car une quantification précise du nombre de cas reste difficile du fait de l'absence de mise en place d'un système de déclaration obligatoire, de l'absence de standardisation des moyens de diagnostic au niveau européen et de la non-identification de nombreux cas (5).

On retrouve une importante variation de l'incidence entre les pays allant de 1/100 000 à 350/100 000 habitants, avec un gradient positif d'Ouest en Est. Les incidences les plus élevées sont donc observées en Europe centrale (par exemple 155/100 000 en Slovénie), et les plus basses en Angleterre (0,7/100 000) et en Irlande (0,6/100 000) (26). La maladie de Lyme est présente entre 35° et 60° de longitude Nord (5), avec un gradient décroissant du Sud au Nord en Scandinavie et du Nord au Sud en Italie, Espagne et Grèce (26). Ainsi, l'incidence de la borréliose de Lyme diminue des zones endémiques de l'Europe centrale aux limites du nord et du sud. Il existe quelques foyers avec plus de 100 cas /100 000 habitants, comme dans certaines régions de Slovénie, d'Allemagne et d'Autriche, sur le littoral Baltique du Sud de la Suède et dans quelques îles Estoniennes et finlandaises (5).

▪ Données françaises

En France, les données concernant l'épidémiologie de la maladie de Lyme ne sont encore que parcellaires du fait de la difficulté de surveillance de cette pathologie, et s'avèrent être très variables selon les sources.

Entre 1999 et 2000 l'incidence était de 9,4 cas/ 100 000 habitants mais les études n'étaient alors limitées qu'à quelques régions (Alsace, Lorraine, Limousin, Auvergne, Rhône Alpes, Basse Normandie, Haute Normandie, Ile de France) (13).

En 2006, au moment de la rédaction de la Conférence de Consensus, l'incidence de la borréliose de Lyme était estimée à 5 000 cas annuels par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) (27), entre 5 000 à 10 000 cas dans la Conférence de Consensus (28), et à 10 022 cas par les données de l'European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) (16,5 cas /100 000 habitants en moyenne sur une durée de 10 ans) (1).

Actuellement on compte environ 12 000 cas annuels selon le dernier rapport d'activité du Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia* (année 2011) (29), 12 à 15 000 cas annuels selon le site de l'institut Pasteur (2) et 27 817 cas annuels selon le dernier bilan annuel du Réseau Sentinelles (année 2012) (**Annexe 2**) (20).

L'ensemble du territoire français est touché par la borréliose de Lyme, à l'exception du pourtour méditerranéen et des régions montagneuses situées à plus de 1200m d'altitude (2). On observe néanmoins des variations considérables de l'incidence de la maladie d'une région à l'autre, comme l'ont laissé apparaître les quelques études ponctuelles réalisées en France entre 1999 et 2009, malheureusement souvent limitées d'un point de vue géographique. Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de septembre 2010 mettait ainsi en avant de grandes disparités régionales avec des incidences élevées en Alsace, Lorraine et Rhône-Alpes. Les régions les plus touchées étaient globalement situées sur toute la frange Est de la France (Alsace, Meuse, Haute-Savoie). Il ne s'agissait néanmoins que d'incidences moyennes et les variations locales étaient parfois très importantes. Ainsi, les incidences des cantons étudiés, variaient de 30 à 511/100 000 habitants en Alsace, et de 16 à 665/100 000 habitants en Haute-Savoie (**Annexe 1**) (13). Le dernier bilan annuel du Réseau Sentinelle confirme lui aussi la persistance de ces inégalités (**Annexe 2**) (20).

▪ Données concernant les Pays de la Loire

Même si pour le moment peu d'études d'incidence ont été menées dans la région des Pays de la Loire, c'est une zone géographique potentiellement propice au développement du vecteur (la tique *Ixodes ricinus*), et donc de la maladie de Lyme. En effet il s'agit d'une zone tempérée, de faible altitude, et comprenant 325 000 ha d'espaces boisés (soit 11% de la surface du territoire régional), qui sont, comme au niveau national, en progression depuis la seconde moitié du XXe siècle. Le domaine public forestier de la région Pays-de-la-Loire s'étend sur 42 200 ha (30).

L'AFSSET, en se basant sur les données publiées par l'Institut Pasteur en mars 2005, évoquait la présence de foyers endémiques dans la Sarthe (27). Le réseau Sentinelle n'a cependant recensé que peu de cas de maladie de Lyme dans les Pays de la Loire. Ainsi, trois cas avaient été déclarés en 2009 (taux d'incidence de 54 pour 100 000 habitants (IC 95% : 0 - 115)) (17), aucun en 2010 (18) et 2011 (19), et un cas en 2012 (taux d'incidence de 27 pour 100 000 habitants (IC 95% : 0 – 80)) (20).

b. Une maladie émergente

La borréliose de Lyme représente actuellement une maladie potentiellement émergente (29) et a été classée en 2009, parmi les zoonoses prioritaires en termes de surveillance par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Ce dernier s'est réuni entre 2005 et 2008, autour d'un groupe de 16 experts, afin de définir des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires. Comme en 2000, La borréliose de Lyme a été reconnue comme maladie vectorielle prioritaire (avec le Chikungunya, le Dengue et la Fièvre Crimée-Congo) en raison de sa fréquence très importante, de sa sévérité pour un tiers des cas et de son évolution possible liée au vecteur et au climat (31).

▪ Définition

Selon la Cellule Permanente des Maladies Infectieuses Emergentes (CP-MIE), une maladie infectieuse émergente est un «phénomène infectieux ou présumé infectieux, inattendu, touchant l'homme, l'animal ou les deux, pouvant correspondre à :

- une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée,
- une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné ».

Ces maladies sont caractérisées par plusieurs constantes. Ainsi l'augmentation de leur incidence est souvent assez brutale, leurs conditions d'expansion sont modifiées et l'importance du phénomène est souvent difficilement quantifiable. Cette définition peut ainsi s'appliquer aussi bien à quelques cas localisés, qu'à des phénomènes de grande ampleur à type de pandémie (32).

▪ Facteurs favorisant cette émergence

L'émergence d'une maladie infectieuse peut résulter de la modification des agents infectieux responsables, de leur(s) vecteur(s), de leur(s) hôte(s) et/ou de leur environnement. L'Homme se trouve au cœur de ce mécanisme, dont tous les éléments interagissent de façon complexe.

L'un des facteur majeur de l'émergence de la borréliose de Lyme est le réchauffement climatique, dont l'Homme, de par son activité (33), est le principal responsable (34). Ainsi, on observe une élévation de la température moyenne annuelle à un rythme sans précédent. Onze des douze années de la période 1995-2006 se situent parmi les douze années les plus chaudes depuis 1850. Le réchauffement est plus marqué depuis 50 ans, avec une augmentation de 0,13 degrés tous les dix ans [0,10 – 0,16°C] entre 1956 et 2005 (34). La hausse de la température moyenne simulée par les différents modèles de climat d'ici 2100 pourrait être comprise entre 1,1 et 3,5°C (33).

Ce réchauffement climatique est susceptible d'accroître la probabilité de nombreuses maladies à transmission vectorielle. Ainsi, 21 agents pathogènes ou groupes d'agents pathogènes ont été identifiés comme pouvant être impactés par le changement climatique avec parmi ces derniers, les maladies transmises par les tiques dont fait partie la borréliose de Lyme (34). L'effet le plus important du changement climatique sur la transmission devrait être observé aux extrêmes des fourchettes de température nécessaires à la transmission (soit entre 14 et 18°C et entre 35 et 40°C),

et pourrait donc augmenter l'incidence des maladies à tiques en Europe septentrionale (33). En plus d'augmenter la superficie de la zone géographique favorable à la survie des tiques, le réchauffement climatique pourrait permettre une prolongation de leur période d'activité annuelle, un accroissement de leur population, et par conséquent une majoration de l'exposition humaine à la borréliose de Lyme (35) (36).

c. Moyens de surveillance

Les moyens de surveillance de la borréliose de Lyme en France ne sont pas encore optimum pour le moment, même s'ils sont en constante amélioration, induisant de ce fait une très probable sous-estimation du nombre de cas (13). Pour mémoire, dans certains pays comme les Etats-Unis, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire ce qui permet une évaluation nettement plus précise de cette incidence.

Entre 2005 et 2008, le groupe d'expert constitué par l'InVS, a émis un ensemble de recommandations incitant à une surveillance accrue de la borréliose de Lyme (31). Cette surveillance est actuellement assurée par différents organismes.

▪ Le réseau Sentinelles

Le développement du Réseau Sentinelles a été un des éléments clé ayant permis la mise en place de moyens de surveillance des cas de borréliose de Lyme en France. Ce réseau, créé en 1984, surveille sept pathologies infectieuses, et regroupe 1300 médecins généralistes libéraux (soit 2,2% de la totalité des Médecins généralistes libéraux en France métropolitaine), volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français. Les médecins membres sont dits « médecins sentinelles » (37).

La Maladie de Lyme est surveillée par le Réseau Sentinelles depuis l'année 2009. Pour chaque cas signalé, de multiples données sont recueillies et analysées (âge, sexe, date du diagnostic, notion de piqûre de tique et date de la piqûre, manifestations cliniques, résultat éventuel de la ponction lombaire, résultats éventuels des tests sérologiques Elisa et Western-Blot (WB)) (20). Ce réseau, qui réalise essentiellement des études d'incidence, a mené l'une des rares études nationales disponibles à ce jour, entre mai 1999 et avril 2000.

Il faut noter que le fait que les médecins participants exercent en libéral conduit probablement à une sous-estimation des formes secondaires, en particulier neurologiques, prises en charge en milieu hospitalier. De plus, ces résultats sont à interpréter avec prudence car ce sont les mêmes médecins qui participent à cette surveillance et leur niveau de vigilance augmente d'année en année (13).

▪ Le Centre National de Référence des *Borrelia*

Le CNR des *Borrelia*, créé en 2002 et actuellement dirigé par le Pr Benoît Jaulhac, joue également un rôle fondamental dans la surveillance de cette pathologie. Dans cet objectif, un réseau de médecins et biologistes volontaires a été mis en place dans plusieurs régions. Ces médecins signalent les cas diagnostiqués au CNR.

Ses missions, définies par l'arrêté du 29 novembre 2004, modifié par l'arrêté du 5 juillet 2010, sont les suivantes :

- « apporter une expertise microbiologique [...],
- contribuer, en lien avec l'InVS et les autres structures impliquées, à la surveillance épidémiologique et participer aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens,
- contribuer à l'alerte en signalant sans délai à l'InVS tout événement inhabituel (augmentation du nombre de cas, apparition de cas groupés, modification des formes cliniques (répartition, modification de leur expression clinique, formes inhabituelles) » (38).

Cette approche globale permet d'analyser et, éventuellement de prédire, l'évolution du cycle des *Borrelia* afin d'évaluer le niveau de risque de contamination de l'Homme.

▪ **Le réseau de zoonosurveillance de la Mutualité Sociale Agricole (MSA)**

La MSA est un organisme mutualiste qui gère le régime obligatoire de protection sociale du monde agricole et rural. De ce fait, elle est confrontée au problème de la maladie de Lyme chez ses assurés qui de par leur métier, y sont particulièrement exposés. Elle s'est donc particulièrement intéressée à ce problème de santé et a mis en place un Réseau de zoonosurveillance chargé de multiples missions:

- « veille sur les zoonoses non alimentaires d'origine professionnelle en agriculture,
- information sur les risques biologiques et les moyens de prévention adaptés pour les professionnels agricoles et les pouvoirs publics,
- développement des échanges entre vétérinaires et professionnels de santé,
- réalisation d'études et enquêtes épidémiologiques [...],
- signalement de cas de zoonoses d'origine professionnelle,
- formation aux risques biologiques,
- participation à des groupes d'expertise avec l'InVS, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), l'AFSSET, la Direction Générale de la Santé (DGS) ... » (39).

Elle a ainsi publié une étude de prévalence de la borréliose de Lyme en 2003 (40).

▪ **Les Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (Cire)**

Les Cire, correspondent au réseau régional de l'InVS et sont localisées au sein des Agences Régionales de Santé (ARS), au plus près de l'autorité sanitaire. Elles ont deux fonctions essentielles :

- « une fonction d'épidémiologie d'intervention et d'évaluation quantifiée des risques sanitaires, orientée principalement vers l'aide à la décision et le déclenchement de l'alerte »;
- « une fonction d'animation, de structuration et de coordination du réseau régional de veille sanitaire, dans le prolongement de l'action de l'InVS et dans le cadre des plans régionaux relatifs à l'alerte et à la gestion des situations d'urgence sanitaire » (41).

▪ **Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)**

Un des rôles de ce dispositif est de mesurer l'activité des établissements de santé, et, par ce biais, d'obtenir des informations sur le type de pathologies traitées en leur sein.

d. Le statut de la borréliose de Lyme en Santé Publique

▪ **Borrelia : un agent biologique pathogène**

Le Code du travail classe les agents biologiques pathogènes en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent. Ainsi l'arrêté du 18 juillet 1994 qui fixe la liste des ces agents, a classé les bactéries *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi*, *duttonii*, *recurrentis* et *spp*) dans le groupe de danger n°2. Ce groupe comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs, dont la propagation dans la collectivité est peu probable et pour lesquels il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace (42).

▪ **Une maladie professionnelle**

La borréliose de Lyme est une maladie professionnelle indemnisable. Elle est inscrite au tableau 5Bis du **Régime agricole**, dont la création date du décret du 19 mars 1999. La liste limitative des travaux susceptibles de provoquer la maladie comprend les « travaux exposant à la bactérie infestant des hôtes vecteurs (tiques du genre *Ixodes*) ou des hôtes réservoirs (vertébrés sauvages ou domestiques) et effectués sur toute zone présentant un couvert végétal tel que bois, bocage, steppe ou lande ». Elle comprend également les travaux de soins aux animaux vertébrés.

Elle est également inscrite au tableau 19B (« spirochètoses à l'exception des tréponématoses ») du **Régime général**, créé lors du décret du 12 juillet 1936, et mis à jour par le décret du 7 octobre 2009. La liste limitative des travaux susceptibles de provoquer la maladie est identique à celle du régime agricole mais s'y ajoutent les travaux mettant au contact de l'agent pathogène ou de son vecteur dans les laboratoires de bactériologie et de parasitologie (**Annexe 3**).

Pour les manifestations secondaires et tertiaires, le diagnostic doit être confirmé par une sérologie, à un taux considéré comme significatif pour un des sous-groupes génomiques de *Borrelia burgdorferi*. La déclaration est à faire par le travailleur ou ses ayants droit et le délai de prise en charge de la maladie est de:

- . trente jours pour les manifestations primaires,
- . six mois pour les manifestations secondaires,
- . dix ans pour les manifestations tertiaires (43).

▪ **Une absence de déclaration obligatoire**

Contrairement à certains pays comme les Etats-Unis (22), la borréliose de Lyme n'est pas en France une maladie à déclaration obligatoire ce qui complique sa surveillance.

▪ **Coût pour la société**

Du fait des complications qu'elle peut potentiellement entraîner, de son classement au sein des agents biologiques pathogènes et de sa reconnaissance en tant que maladie professionnelle, la borréliose de Lyme peut être à l'origine de dépenses de santé importantes. Il est donc indispensable de développer des moyens d'information et de prévention efficaces au sein de la population à risque mais également de poser un diagnostic le plus précocement possible, afin de pouvoir débiter immédiatement une prise en charge adaptée. Or ce diagnostic peut parfois être difficile à poser.

3. Un diagnostic parfois difficile à poser...

a. Des manifestations cliniques protéiformes

▪ Une clinique polymorphe

Le diagnostic de borréliose de Lyme est posé devant la présence de manifestations cliniques compatibles (notamment cutanées, neurologiques et articulaires), d'éléments d'anamnèse évocateurs (antécédent de piqûre de tique dans une zone géographique infestée) qui, selon la forme clinique de la maladie, nécessiteront ou non une confirmation biologique (28).

De par la variété des symptômes possibles et l'absence de spécificité de la plupart des manifestations cliniques, la maladie de Lyme peut être confondue avec une multitude d'autres pathologies et représente donc un challenge diagnostique (26). Il est en outre souvent très difficile de retrouver lors de l'interrogatoire, une notion de contage, la piqûre de tique pouvant souvent passer inaperçue (3).

L'érythème migrant est la seule manifestation de la maladie de Lyme suffisamment spécifique pour permettre un diagnostic clinique simple, sans confirmation biologique (8). Néanmoins, cette lésion cutanée peut prendre différentes formes et être donc elle aussi confondue avec d'autres lésions dermatologiques (mycose, réaction aux piqûres d'insectes...) (26) (28) (44).

▪ Les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme

Sur le plan clinique, on distingue dans la maladie de Lyme trois phases évolutives (26) (28) (45).

- **La phase primaire** correspond à l'apparition d'un érythème chronique migrant ou érythème migrant, seul signe clinique pathognomonique de la borréliose de Lyme, et dont la présence permet à elle seule de poser le diagnostic. Il s'agit d'une macule érythémateuse annulaire de plusieurs centimètres de diamètre (généralement supérieure à cinq centimètres) à centre clair et croissance centrifuge, centrée par le point de piqûre («bull eye» des anglo-saxons). En cas de lésion inférieure à 5cm, il faut retrouver une notion de morsure de tique antérieure, un délai d'apparition de la lésion d'au moins 2 jours après le contage et une extension de la lésion sur le site de la morsure (26). Il apparaît quelques jours à plusieurs semaines après l'inoculation et peut être associé à une adénopathie satellite et/ou des manifestations générales (fébricule, céphalées, myalgies, arthralgies). On note que de nombreuses variantes cliniques peuvent être observées (44).
- **La phase secondaire**, qui résulte de la dissémination systémique de l'infection, survient quelques semaines à quelques mois après la phase primaire, en l'absence de traitement antibiotique, et peut se manifester sous différentes formes.

Les manifestations neurologiques comprennent :

- les méningoradiculites qui sont les plus fréquentes et se traduisent par des douleurs radiculaires et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens (en particulier le nerf facial),
- les atteintes motrices périphériques isolées (axonales),
- les atteintes centrales, encéphalitiques, cérébelleuses ou médullaires,
- les méningites.

Les manifestations articulaires correspondent à des arthrites habituellement isolées, moins fréquentes et de survenue plus tardives. Il s'agit généralement de mono ou oligo-arthrites touchant presque toujours le genou.

Les manifestations cutanées, rares en France, correspondent au lymphocytome borrélien, qui forme une plaque infiltrée ou un nodule indolore de 1 à 5 cm de diamètre dont la couleur va du rose-rouge au bleu-brun. Il existe une topographie préférentielle selon l'âge : lobule de l'oreille chez l'enfant et aréole mammaire chez l'adulte.

Enfin on peut observer plus rarement des manifestations cardiaques (myocardite entraînant des troubles de conduction) ou oculaires.

➤ **La phase tertiaire** peut survenir des mois ou des années après l'infection.

Les manifestations neurologiques (neuroborréliose tardive) comprennent les encéphalomyélites chroniques et des poly neuropathies sensitives axonales, le plus souvent associées à des anomalies du liquide céphalo-rachidien.

Sur le plan cutané on peut retrouver une acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer caractérisée par la présence de lésions cutanées inflammatoires asymétriques des membres en regard des convexités, d'évolution atrophique.

Enfin, sur le plan articulaire, on retrouve les mêmes manifestations que celles décrites dans la phase secondaire, évoluant sur un mode aigu, récidivant ou chronique.

▪ **Le syndrome post-Lyme : définition et problèmes posés**

Cette affection est appelée, selon les auteurs: « syndrome post-Lyme » (« post-treatment Lyme disease syndrome»), «syndrome poly-organique associé à une morsure de tique » (“tick associated poly-organic syndrome”) (46), ou encore maladie de Lyme chronique (« chronic Lyme disease »).

Elle correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses (arthralgies et myalgies) et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention), alléguées au décours d'une infection à *Borrelia burgdorferi* documentée sur le plan bactériologique et correctement traitée (28). Elle touche environ 10 à 20% des patients ayant suivi le traitement recommandé pour la maladie de Lyme. Dans certains cas, les symptômes présents pourront durer plus de six mois (22).

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a proposé en 2006 une définition du syndrome post-Lyme selon des critères bien précis décrits ci-dessous (8) :

« Critères d'inclusion:

- Antécédent d'épisode documenté de borréliose de Lyme (selon la définition du CDC) avec en cas d'érythème migrant, un diagnostic posé par un praticien expérimenté ;
- Disparition ou stabilisation des manifestations cliniques après traitement de l'épisode selon les recommandations ;
- Apparition dans les six mois suivant le diagnostic de la maladie de Lyme de l'un des symptômes subjectifs suivants, et persistance ou récurrence de ces symptômes pendant au moins six mois après la fin de l'antibiothérapie :
 - Asthénie,
 - Douleurs musculo squelettiques,
 - Plaintes cognitives ;
- Les symptômes doivent être tels qu'ils aboutissent à une diminution des activités professionnelles, scolaires, sociales ou personnelles.

Critères d'exclusion:

- co-infection documentée mais non traitée, comme une babésiose ;
- anomalies objectives à l'examen physique ou neuro psychologique, pouvant expliquer les plaintes (par exemple arthrite de Lyme réfractaire au traitement) ;
- diagnostic de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique, antérieur au début de la maladie de Lyme ;
- histoire prolongée de plaintes somatiques inexpliquées, comme des douleurs locomotrices ou une fatigue, présentes avant le début de la maladie Lyme ;
- maladie sous-jacente ou condition susceptible d'expliquer les symptômes du patient : obésité morbide, syndrome d'apnée du sommeil, narcolepsie, effets secondaires médicamenteux, maladies auto-immunes, désordres endocriniens ou cardio-pulmonaires mal contrôlés, pathologie maligne en dehors des cancers de la peau non compliqués, pathologie hépatique, antécédent de dépression ou syndrome dépressif actuel avec caractéristiques psychotiques ou mélancoliques, trouble bipolaire, schizophrénie, trouble délirant, démence, anorexie mentale ou boulimie, consommation de drogue ou éthyliisme au cours des deux dernières années ;
- anomalies biologiques suggérant la présence d'une pathologie autre que le syndrome post-Lyme comme une vitesse de sédimentation anormalement élevée, des anomalies de la fonction thyroïdienne, du bilan hématologique, de l'albumine sérique, des protéines plasmatiques, de la calcémie, la phosphorémie, de la glycémie, de l'urée, des électrolytes, de la créatininémie, de l'analyse d'urine, des enzymes hépatiques ou résultats suggérant la présence d'une collagénose ;
- Bien que la mise en évidence directe de *Borrelia burgdorferi* par culture ou Polymerase Chain Reaction (PCR) ne soit pas requise, ce type de test doit être réalisé par une méthode fiable. Un résultat positif correspondrait à un cas d'exclusion » (8).

La prise en charge du syndrome post-Lyme fait encore l'objet de débats et polémiques, notamment aux Etats-Unis, où deux écoles s'affrontent.

Selon l'International Lyme and Associated Disease Society (ILADS), la présence de symptômes évocateurs de maladie de Lyme chronique, persistante, récurrente ou réfractaire, justifie la prescription d'une antibiothérapie, et ce, même en l'absence de confirmation biologique. Cette antibiothérapie personnalisée, pourra, selon la symptomatologie présentée par le patient, nécessiter une administration par voie intraveineuse ou encore l'association de plusieurs molécules mais devra dans tous les cas, être prolongée (parfois jusqu'à plusieurs mois) (47). En effet, la bactérie *Borrelia* est parfois difficilement accessible au traitement de par sa tendance à se localiser dans des sites protégés (notamment l'œil et le système nerveux central), et la présence, selon certains auteurs, de formes atypiques (notamment kystiques) (48).

En France, une étude rétrospective publiée en 2009, réalisée sur 100 patients présentant des critères clinico-biologiques évocateurs de Lyme chronique, semblait appuyer cette théorie, en montrant un effet positif de la prise d'une antibiothérapie prolongée d'au moins trois mois, et ce, d'autant plus que la probabilité diagnostique de syndrome post-Lyme était élevée (46). Néanmoins, cette étude présentait de nombreux biais.

A contrario, l'IDSA, insiste sur la nécessité qu'il y ait eu au moins une fois, la preuve objective de la présence de la bactérie *Borrelia burgdorferi*, (apportée par un biologiste aguerri et avec des techniques validées), pour pouvoir évoquer un syndrome post-Lyme. L'IDSA considère que l'antibiothérapie est inutile chez les patients présentant des symptômes subjectifs de Lyme chronique, plus de six mois après avoir reçu un traitement conforme aux recommandations (8). En effet, il n'y a chez ces patients, aucune preuve de la persistance d'une infection chronique par *Borrelia* (8). Une revue internationale de la littérature datant de 2007 (49), se basant sur des études soigneusement menées, a effectivement conclu que ces symptômes chroniques persistants n'étaient pas liés à la persistance d'une infection par *Borrelia burgdorferi*, et que l'utilisation prolongée d'antibiotiques, en plus d'être injustifiée, s'avérait dangereuse et coûteuse (8).

En France, La SPILF, estime également que plusieurs arguments conduisent actuellement à ne pas retenir la responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi* dans ce syndrome : un examen neurologique normal, l'absence d'anomalies objectives au bilan cognitif et l'absence d'efficacité de la reprise d'un traitement antibiotique (28). La plupart des experts médicaux considèrent que ces manifestations persistantes sont dues à des dommages résiduels des tissus du système immunitaire, s'étant produits au cours de l'infection. Des complications similaires ainsi que des réponses auto-immunes sont connues pour survenir à la suite d'autres maladies infectieuses comme par exemple pour *Campylobacter* (Syndrome de Guillain-Barré), *Chlamydiae* (Syndrome de Reiter) et *Streptococcus* (cardiopathie rhumatismale chronique) (22).

De par sa clinique très polymorphe et peu spécifique, le syndrome post-Lyme peut s'apparenter à de multiples autres pathologies, de la même façon que le syndrome de fatigue chronique ou la fibromyalgie. Une des principales difficultés, devant un patient présentant ces manifestations cliniques peu spécifiques et un antécédent de maladie de Lyme, est de ne pas céder à la facilité de conclure à un syndrome post Lyme de façon trop précipitée. Le risque serait de passer à côté d'un diagnostic différentiel, voire d'une rechute la maladie, cette dernière n'étant pas immunisante.

b. Des résultats sérologiques à interpréter avec précautions

▪ Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme, méthode et indications

➤ **Méthode :**

Selon les recommandations françaises, en dehors de l'érythème migrant, le diagnostic de borréliose de Lyme nécessite une confirmation biologique reposant sur deux types de techniques (28) :

- La recherche directe, généralement réservée à des laboratoires spécialisés, peut se faire par trois méthodes : la mise en culture, la recherche génomique et l'examen direct.
- La recherche indirecte, qui repose sur la recherche d'anticorps spécifiques à partir d'un simple prélèvement sanguin, est souvent la seule mesure diagnostique déployée, du fait de sa facilité de mise en œuvre (26). Deux types de techniques sont utilisables: les techniques de dépistage et les techniques de confirmation.

La démarche diagnostique recommandée par la Conférence de consensus de 2006, comprend en première intention une recherche des anticorps spécifiques par la technique immuno-enzymatique de dépistage ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Elle permet selon le test utilisé, la détection soit des immunoglobulines (Ig) totales, soit des IgG et les IgM séparément (50). En cas de résultat négatif, il n'y a pas lieu de le contrôler, mais en cas de résultat positif ou douteux, il devra être confirmé par une technique de confirmation par immuno-empreinte (western blot) (28).

On note que la Nomenclature des actes de biologie médicale autorise également l'utilisation d'autres techniques de dépistage et confirmation (51).

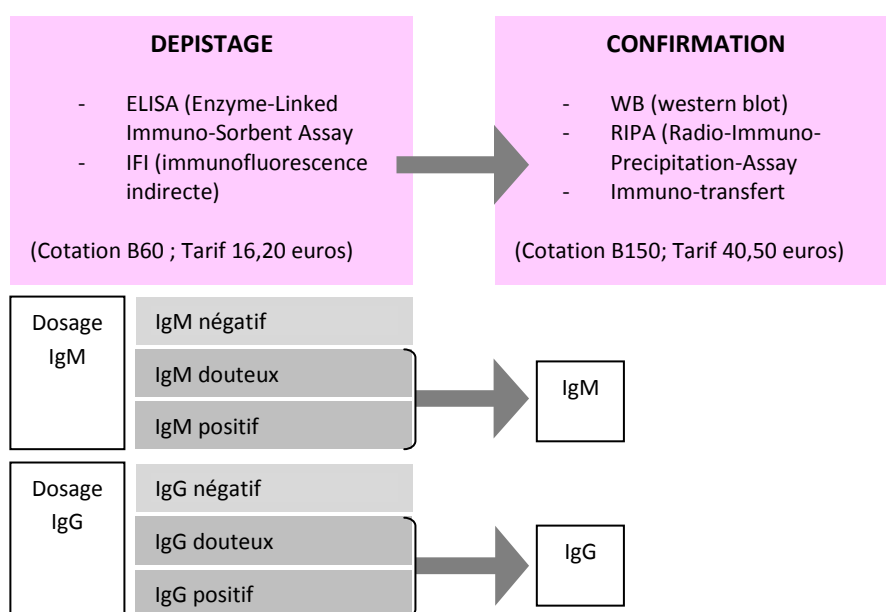


Figure 5 : Démarche diagnostique recommandée par la Nomenclature des actes de biologie médicale dans la borréliose de Lyme (Nomenclature des actes de biologie médicale 2014) (51)

➤ **Par comparaison, recommandations aux Etats Unis :**

Aux Etats-Unis, la démarche diagnostique reprend un schéma similaire avec un dépistage utilisant en première intention soit une technique immuno-enzymatique de dépistage (EIA) (comme dans les recommandations françaises), soit une technique d'Immunofluorescence indirecte (IFI ou IFA). En cas de résultat négatif on évoque un diagnostic différentiel ou, si le patient présente des signes ou symptômes compatibles avec la maladie de Lyme et d'une durée inférieure ou égale à 30 jours, on peut traiter le patient et réaliser un contrôle sérologique après traitement. En cas de résultat positif ou douteux, le test est confirmé par un Western Blot qui dose les IgM et les IgG si les symptômes sont présents depuis 30 jours ou moins, et uniquement les IgG en cas de symptômes présents depuis plus de 30 jours (22).

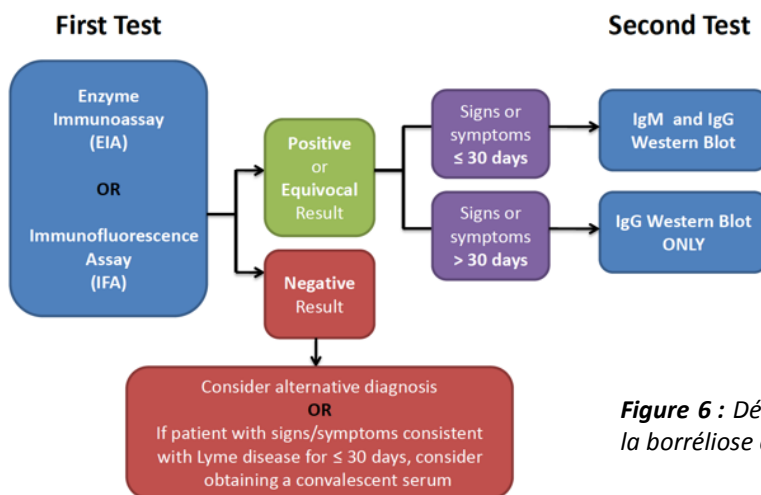


Figure 6 : Démarche diagnostic pour le dépistage de la borréliose de Lyme aux Etats-Unis (CDC, 2011) (68)

La technique d'Immunofluorescence indirecte a été la première utilisée pour le sérodiagnostic (28). Son principal avantage est la simplicité de préparation de l'antigène mais elle présente plusieurs inconvénients. Ainsi, elle nécessite des biologistes formés à cette technique, elle pose des problèmes de mise en œuvre à grande échelle (1), des problèmes de reproductibilité et les critères de positivité varient entre les laboratoires de 1/64 à 1/256 selon les critères de lecture (50). Par conséquent, dans la plupart des pays, elle est actuellement totalement supplantée par les techniques immuno enzymatiques (28), plus sensibles, automatisables, donc plus faciles à réaliser en série.

➤ **Indications de la sérologie de Lyme :**

Selon la Conférence de consensus de 2006, la sérologie est recommandée au cours de toutes les manifestations secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme. Dans certaines manifestations elle est à compléter par d'autres examens complémentaires comme par exemple la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*borrelia* dans le liquide céphalo rachidien (LCR) pour la neuroborréliose précoce.

La sérologie de Lyme n'a en revanche aucune indication dans les situations suivantes :

- sujet asymptomatique ou présentant des signes mineurs,
- dépistage systématique des sujets exposés,
- piquûre de tique sans manifestation clinique,
- érythème migrant typique,
- contrôle sérologique systématique des patients traités (28) (52).

Le Pr Jaulac, membre actif du CNR des *Borrelia*, a ainsi établi un algorithme diagnostique décisionnel à utiliser en cas de piqûre de tique.

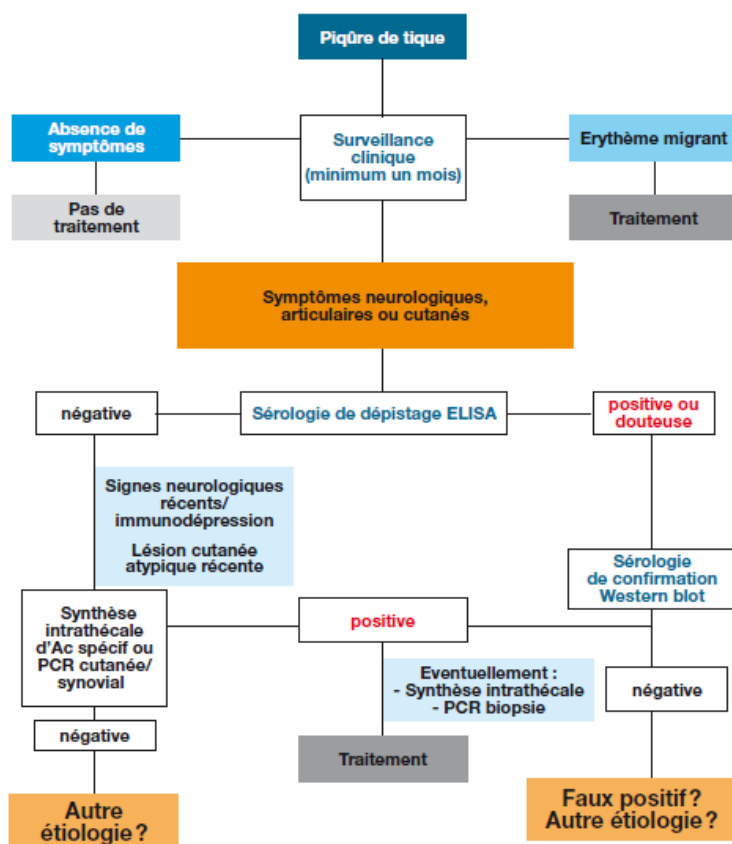


Figure 7 : Algorithme diagnostique décisionnel à utiliser en cas de suspicion de Lyme (Pr Jaulac, 2011) (53)

▪ Limite des tests sérologiques et difficultés d'interprétation

➤ *Quelques définitions de statistiques*

	Malade	Non malade
Test positif	VP= vrais positifs= nombre d'individus malades avec un test positif	FP= faux positifs= nombre d'individus non malades avec un test positif
Test négatif	FN= faux négatifs= nombre d'individus malades avec un test négatif	VN= vrais négatifs= nombre d'individus non malades avec un test négatif

La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente. Elle se mesure donc uniquement chez les malades et est donnée par la formule $VP / (VP + FN)$.

La spécificité d'un test correspond à la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades. Elle se mesure donc chez les non-malades et est donnée par la formule $VN / (VN + FP)$.

➤ **Facteurs susceptibles de modifier la sensibilité et la spécificité de la sérologie de Lyme:**

De multiples facteurs sont susceptibles de diminuer la sensibilité et la spécificité de la sérologie de Lyme réalisée par la **technique ELISA** et donc de complexifier son interprétation. Ainsi, selon le contexte clinique et le test utilisé, le résultat final obtenu pourra donc être considéré comme « fiable » ou « sans intérêt ».

▪ **Délai entre le contage et la réalisation de la sérologie :**

Après le contage, le titre des IgM augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic entre quatre et six semaines, période durant laquelle on observe habituellement leur détection. Les IgG apparaissent en général six à huit semaines après le contage, puis augmentent progressivement pour atteindre leur pic après quatre à huit mois (28) (54). Ainsi, une sérologie réalisée trop précocement après le contage pourra être à l'origine de faux négatifs et faire conclure à tort à l'absence de maladie de Lyme. Le risque est donc de ne pas traiter un patient qui en aurait besoin, alors que c'est à ce stade que le taux de réussite est le plus important (55). C'est pourquoi, il est recommandé lors de la phase primaire, de traiter les patients uniquement sur la base de la symptomatologie clinique (présence d'un érythème migrant). Les patients non traités restant séronégatifs, malgré des symptômes continus pendant six à huit semaines, ont peu de risques de développer la maladie de Lyme et d'autres diagnostics doivent être recherchés activement (8).

Après traitement antibiotique la diminution du taux d'anticorps est d'autant plus lente qu'ils étaient élevés. Après parfois une augmentation transitoire, survient une diminution significative des taux à trois ou six mois suivant les cas (56). Les IgM disparaissent généralement après quatre à six mois ou plus. Néanmoins, de faibles taux d'IgM ou IgG persistant pendant plus de dix à vingt ans ont été rapportés (54), notamment chez des patients traités et guéris ; on parle alors de cicatrice sérologique (56) (3). Par conséquent la réalisation d'une nouvelle sérologie ne doit pas être considérée comme le moyen de contrôler l'efficacité d'un traitement (26).

Une sérologie négative ou à la limite de la positivité peut parfois être observée pour les patients présentant des symptômes cliniques de durée très brève. Dans ce cas, un suivi sérologique est recommandé (1).

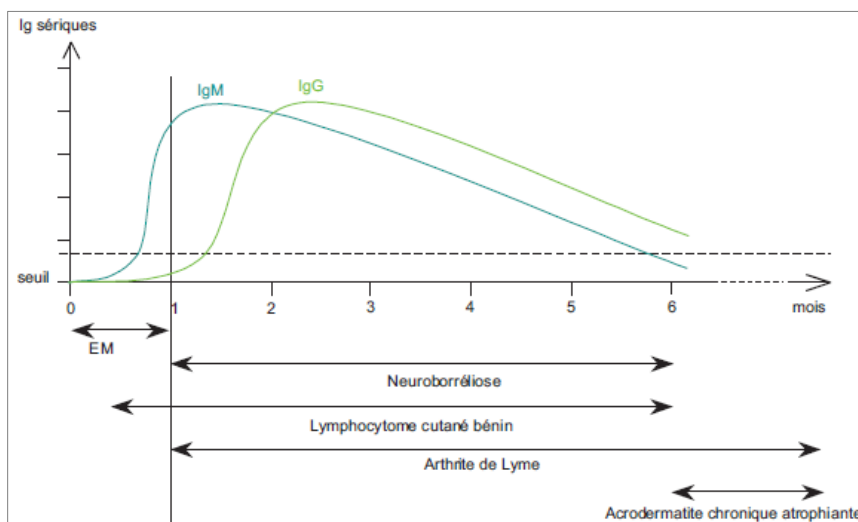


Figure 8 : Evolution au cours du temps des taux sériques d'immunoglobulines anti-Borrelia selon la forme clinique de la maladie (InVS, Cire Centre-Ouest) (56)

- *Forme clinique de la maladie :*

On constate, selon la forme clinique, des différences importantes dans la réponse en anticorps, avec par conséquent des variations majeures de la sensibilité de la sérologie de Lyme. Ainsi, la sensibilité de la sérologie est de 70% dans le lymphocytome cutané bénin, comprise entre 49 et 100% dans la neuroborréliose précoce, comprise entre 60 et 100% dans l'arthrite de Lyme et proche de 100% dans l'acrodermatite chronique atrophique (28) (56).

- *Prise d'une antibiothérapie :*

La séroconversion peut être absente du fait d'une prise d'antibiothérapie précédant le prélèvement sérologique (26) et ainsi entraîner des faux négatifs.

- *Population étudiée :*

On observe un phénomène de « bruit de fond » important avec la maladie de Lyme. Cette notion correspond à la présence d'anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* chez un pourcentage non négligeable de la population dite « générale », et en particulier chez les personnes exposées et vivant dans les régions endémiques (1). Ainsi, une étude de séroprévalence réalisée dans le Nord Est des Etats Unis en 1994 et 1995 retrouvait des anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* chez 5% des patients (57). En France, entre 1989 et 2003, la MSA a mené plusieurs études parmi le personnel affilié, ayant mis en évidence une séroprévalence de la borréliose de Lyme comprise entre 3 et 4% chez le personnel administratif et les donneurs de sang, et comprise entre 14 et 22% chez les forestiers (10) (58).

La présence d'un bruit de fond élevé au sein d'une population exige donc de monter le seuil de détection. Ce seuil arbitraire, fixé selon des critères obscurs, fait qu'un patient peut se retrouver positif ou négatif. C'est l'une des grandes critiques faite au test ELISA.

On note que ce bruit de fond varie selon le type d'échantillon étudié. Ainsi, il est quasiment nul dans le LCR si ce dernier n'a pas été contaminé par du sérum lors de la ponction. On peut alors abaisser le seuil de détection et rendre la sérologie beaucoup plus sensible. Il faut néanmoins veiller à travailler sur des LCR non hémorragiques (1) (56).

- *Isotype de l'anticorps recherché :*

La spécificité dépend de l'isotype recherché. Cependant, même si la présence d'IgM spécifiques est le plus souvent synonyme d'affection évolutive ou récente (56) (1) ce n'est pas toujours le cas. De même, l'absence d'IgM ne signifie pas forcément que l'on est en présence d'une cicatrice sérologique. Ainsi, dans les atteintes neurologiques ou articulaires, seuls les taux d'IgG sont habituellement élevés (50) .

Le seul moyen sérologique pour confirmer le caractère récent de l'infection reste donc la mise en évidence d'une séroconversion et l'évolutivité de l'infection, pourra si besoin être confirmée par la réalisation d'une deuxième sérologie à un intervalle de 14 à 21 jours, qui sera comparée au sérum précédent dans le même laboratoire et avec la même technique (50). C'est l'ascension des anticorps qui confirmera alors le diagnostic.

- *Taux d'anticorps :*

La spécificité augmente avec le taux d'anticorps. En effet, la valeur de la spécificité d'un coffret donné est calculée pour la valeur seuil. Si le sérum testé atteint des valeurs doubles ou triples du seuil indiqué, la spécificité elle aussi augmente de manière très importante (56) (1).

▪ *Réactions croisées :*

Certaines pathologies peuvent être à l'origine de faux positifs de la sérologie de Lyme, par le biais de réactions croisées (1) (50) (56).

C'est le cas pour plusieurs pathologies infectieuses. Ainsi cette réaction est bien connue avec d'autres spirochètes comme *Treponema pallidum*, responsable de la syphilis, ou avec les leptospiroses où il s'agit d'une authentique réaction croisée au sens immunologique du terme, liée à une communauté antigénique vraie entre les deux espèces bactériennes. En pratique, ce type de réaction est exceptionnel vu la fréquence relative de chaque affection. Ces réactions sont également bien documentées pour les virus de la famille des *Herpesviridae* comme le *Cytomégalo virus* (CMV) et l'*Epstein Barr Virus* (EBV), mais également pour le *virus de l'immunodéficience humaine* (VIH) qui appartient à la famille des *Retroviridae*. Elles induisent alors une positivité en IgM pouvant être de forte intensité. Cela est d'autant plus gênant que ces virus entraînent des troubles neurologiques rentrant dans le cadre du diagnostic différentiel de la borréliose de Lyme. Pour faire la différence, on pourra s'aider du taux des IgG, qui est normalement positif dans les formes neurologiques de borréliose. Si nécessaire, des sérologies virales pourront être réalisées. Enfin des réactions croisées ont été rapportées avec certains parasites tels que *Plasmodium* ou *Toxoplasma gondii*.

Les autres réactions décrites correspondant plutôt à des phénomènes d'interférence technique et/ou immunologiques. C'est le cas par exemple pour les maladies auto-immunes, notamment en présence d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-tissus, d'anticorps anticardiolipine ou de facteur rhumatoïde responsable de faux positifs en IgM.

Une interprétation rigoureuse de la sérologie exige donc la prise en compte de la présence d'une pathologie auto-immune, hématologique et du résultat de la sérologie syphilitique.

▪ *Espèces de Borrelia :*

En Europe, l'hétérogénéité des souches de *Borrelia burgdorferi sensu lato* impliquées dans les Borrélioses, ainsi que la variabilité d'expression antigénique des *Borrelia*, accroissent la complexité du sérodiagnostic (50). En effet, la relative spécificité des antigènes utilisés pour le test peut être à l'origine de faux négatifs.

Le **Western-Blot** est une méthode qualitativement plus fiable puisqu'elle détecte en même temps divers types d'anticorps et permet donc une interprétation plus fine. Cependant sa réalisation est plus complexe que celle d'un test ELISA et il n'existe actuellement aucun consensus cadrant la préparation des antigènes, la réalisation de la technique, la lecture des résultats et leur interprétation (50).

Le choix des protéines antigéniques utilisées pour le test est essentiel car plus il y a d'antigènes issus d'espèces et de variants différents, et plus les chances de détecter les traces d'une infection seront grandes. La contrepartie sera l'augmentation de la complexité de l'interprétation. En effet, contrairement aux tests ELISA, le western blot est un test qualitatif, avec une nuance semi-quantitative apportée par l'intensité des traits colorés, dont l'interprétation dépend de la subjectivité du biologiste (en fonction de ses références et son expérience).

Le western blot pose donc des problèmes de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité des tests. On note également que le western blot ne permet pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique (50).

➤ ***Performances des tests utilisés :***

Enfin, en plus de tous les facteurs externes cités précédemment, les performances des tests sérologiques (spécificité et sensibilité) peuvent également sensiblement varier selon le coffret utilisé (50). L'orientation de la démarche diagnostique peut ainsi être influencée par la nature du kit choisi pour le test. Le laboratoire associé au CNR, qui a pour mission d'expertiser les examens sérologiques, joue un rôle important dans l'évaluation des différentes troussees utilisées. Il peut, (après accord du laboratoire d'analyses médicales concerné) effectuer un contrôle méthodologique des tests sérologiques utilisés, mais également conseiller les biologistes sur le choix des méthodes sérologiques (2) (38).

Une fois le diagnostic posé, un traitement adapté doit être mis en place le plus rapidement possible afin d'éviter une évolution vers les stades secondaires et tertiaires. Ce traitement est désormais bien codifié et cadré par des recommandations.

4. Un traitement connu, cadré par des recommandations

a. Un traitement basé sur l'antibiothérapie

Le traitement de la maladie de Lyme, simple à mettre en œuvre, repose sur la prise d'une antibiothérapie, cadrée par des recommandations émises par plusieurs pays Européens et par les Etats Unis (**Annexe 4**). En France, ce traitement a été détaillé dans la 16^{ème} Conférence de Consensus en thérapeutique infectieuse, intitulée : « borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives », publiée en 2006 par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

Toutes les manifestations de la maladie de Lyme doivent faire l'objet d'un traitement antibiotique. Les molécules dont l'efficacité thérapeutique a déjà été démontrée appartiennent à trois classes : les bêta-lactamines, les cyclines et les macrolides. Les recommandations de la Conférence de Consensus de 2006, précisent pour chaque stade de la maladie de Lyme le type d'antibiothérapie adaptée et sa durée (28) :

		1 ^{ère} LIGNE	2 ^{ème} LIGNE	3 ^{ème} LIGNE (si contre indication 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne ou allergie)
PHASE PRIMAIRE		<u>Adulte :</u> Amoxicilline 1g x3/j, 14-21j Ou Doxycycline 100mg x2/j, 14-21j	Céfuroxime-axétil 500mg x 2/j, 14-21j	Azithromycine 500mg x 1/j, 10j
		<u>Enfant <8 ans:</u> Amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises, 14-21j <u>Enfant >8 ans:</u> Amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises, 14-21j Ou Doxycycline 4mg/kg/j en 2 prises (maximum 100mg/ prise), 14-21j	Céfuroxime-axétil 30 mg/kg/j en 2 prises (maximum 500mg/prise), 14- 21j	Azithromycine 20mg/kg/j en 1 prise (maximum 500mg/prise), 10j
		<u>Femme enceinte ou allaitante:</u> Amoxicilline 1g x3/j, 14-21j	Céfuroxime-axétil 500mg x 2/j, 14-21j	A partir du 2 ^{ème} trimestre de grossesse Azithromycine 500mg x 1/j, 10j
PHASE SECONDAIRE ET TERTIAIRE	Paralysie faciale isolée	Doxycycline PO 200mg/j, 14-21 jours Ou Amoxicilline PO 1g x 3/j, 14-21j Ou Ceftriaxone IV/IM 2g/j, 14-21j		
	Autres formes de neuroborréliose dont paralysie faciale avec une méningite	Ceftriaxone IV/IM 2g/j, 21-28j	Pénicilline G IV 18- 24 MUI/j, 21-28j Ou Doxycycline PO 200mg/j, 21-28j	
	Arthrites aiguës	Doxycycline PO 200mg/j, 21-28j	Amoxicilline PO 1g x 3/j, 21-28j	
	Arthrites récidivantes ou chroniques	Doxycycline PO 200mg/j, 30-90j Ou Ceftriaxone IM/IV 2g/j, 14-21j		

Tableau 1 : Résumé des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des phases primaire, secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme (Conférence de consensus de 2006) (28)

A titre anecdotique, on note que, devant la forte demande des patients, certains traitements, non validés par les sociétés savantes de médecine, ont vu le jour, notamment sur Internet. C'est le cas d'un traitement appelé TIC TOX®, fabriqué à partir d'huile essentielle de sauge officinale, retiré du marché par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en janvier 2012, en raison d'un risque de neurotoxicité, de l'absence d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et du non respect des règles relatives à la fabrication d'un tel produit (59).

b. Les mesures de prévention

▪ Protection individuelle contre les piqûres de tiques

La meilleure façon de se protéger des tiques est de les éviter en ne fréquentant pas les zones infestées surtout du printemps à l'automne, ce qui semble difficilement applicable au vu de la répartition d'*Ixodes ricinus* sur une grande partie du territoire français. Néanmoins, certaines précautions peuvent permettre de minimiser l'exposition. Ainsi, il est conseillé lors des promenades en forêt, de marcher au milieu des sentiers, en évitant les contacts avec les herbes et les buissons (9). Il est également recommandé de porter un chapeau, des vêtements à manches longues et de rentrer le pantalon dans les chaussettes afin de diminuer le risque d'accrochage des tiques sur la peau. Le port d'habits clairs facilitera la découverte des tiques (8) (60).

Dès l'âge de 30 mois, on peut utiliser des répulsifs appliqués directement sur la peau. Leur efficacité, surtout étudié contre les moustiques, reste encore à évaluer contre les tiques. Les plus connus sont à base de N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET) dont la concentration doit être de 30 à 50% à partir de 12 ans, ou d'IR35/35 (le seul autorisé chez la femme enceinte). La perméthrine est un répulsif vestimentaire que l'on applique en spray sur les habits et dont l'utilisation reste limitée à des cas d'expositions majeures (28).

Après une éventuelle exposition aux tiques, l'inspection est primordiale, puisqu'elle permet l'ablation des tiques, rapidement après leur attachement, réduisant ainsi le risque de transmission des bactéries (61). Il faut alors veiller à rechercher la tique sur tout le corps, et en particulier dans les plis, sur la tête, derrière les oreilles et le cou (surtout chez les enfants). Une fois découverte, la tique doit être retirée le plus tôt possible. Il faut proscrire l'application préalable de tout produit notamment l'éther. En l'absence d'autre moyen, la tique peut être enlevée à la main, après l'avoir saisie entre deux doigts le plus près possible de son insertion. Idéalement, on utilise un tire-tique ou une pince fine placée le plus près possible de la surface de la peau, sur les parties dures de la tique. La tique doit être retirée dans son intégralité, par un mouvement ferme et constant, afin d'éviter la section des parties buccales insérées dans la peau, qui pourrait provoquer une inflammation au site de la piqûre. Il faut également veiller à ne pas écraser la tique ou presser ses parties molles, ce qui augmenterait le risque de transmission d'un agent infectieux. Un lavage des mains et une désinfection du lieu d'insertion par un antiseptique doivent être réalisés. La tique doit ensuite être détruite (28). L'IDSA propose également le passage au sèche-linge, à haute température, pendant 60 mn, des vêtements, afin de tuer les tiques restantes (9) (8).

Il faut bien sûr penser à vérifier le statut du patient vis-à-vis de sa vaccination anti-tétanique.

La zone de piqûre doit être surveillée dans les semaines qui suivent, à la recherche de la survenue d'une rougeur qui devra faire consulter rapidement son médecin traitant.

Enfin, il est recommandé d'examiner son animal de compagnie, au retour de promenade et d'éventuellement utiliser en prévention des poudres anti-tiques afin de traiter ces animaux et leur environnement (3).

▪ Protection collective

Le contrôle de la prolifération des tiques passe par un entretien régulier des jardins individuels et des parcs urbains. L'humidité étant indispensable à la survie des tiques du genre *Ixodes*, l'herbe doit être coupée court et les friches débroussaillées afin d'éclaircir et d'assécher l'environnement. Cet entretien s'avère être beaucoup plus illusoire dans la nature (9).

▪ Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie systématique consécutive à une piqûre de tique n'est pas recommandée pour plusieurs raisons : toutes les tiques ne sont pas infectées par *Borrelia*, une tique infectée ne transmettra pas systématiquement la bactérie, et une personne infectée suite à une piqûre de tique, ne développera pas forcément la maladie (9). Néanmoins, un traitement peut être discuté en zone d'endémie chez des sujets à risque élevé de contamination (piqûres multiples avec une durée d'attachement présumée supérieure à 48-72h). Dans ce cas, le traitement recommandé est la doxycycline en dose unique (200mg) ou en traitement court (3 à 5 jours), qui est efficace pour réduire significativement le taux de transmission de *Borrelia burgdorferi* après piqûre de tique.

Dans quelques cas particuliers d'autres thérapeutiques sont recommandées :

- Avant 8 ans : amoxicilline, 50mg/kg/jour pendant 10 jours,
- Chez les femmes enceintes : amoxicilline pendant 10 à 14 jours,
- Chez les patients immunodéprimés : amoxicilline 3g par jour pendant 10 à 21 jours ou doxycycline 200mg en mono dose (selon le degré d'immunodépression) (28).

▪ Vaccination

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin efficace contre la borréliose de Lyme (9). Un vaccin à usage humain à base de protéines de surface extérieure (OspA) était disponible aux Etats-Unis (LYMERIX®, Smithkline Beecham), jusqu'à récemment, mais a désormais été retiré du marché du fait de son coût, ses effets secondaires et sa faible efficacité. On note également qu'il n'était actif que sur l'espèce *Borrelia burgdorferi sensus stricto* (1) (3).

5. Objectifs de l'étude

De par sa fréquence importante en France et son caractère émergent, la maladie de Lyme fait partie des pathologies méritant une attention toute particulière. Son traitement repose sur une antibiothérapie par voie orale, facile à mettre en place et très efficace au premier stade de la maladie. Cette dernière permet d'éviter l'évolution vers les stades secondaire et tertiaire, regroupant de multiples symptômes susceptibles d'entraîner un retentissement fonctionnel important et une diminution de la qualité de vie du patient.

De par leur statut de praticien de premier recours, les médecins généralistes sont souvent en première ligne pour prendre en charge les symptômes de la borréliose de Lyme, en particulier au stade précoce de la maladie. A ce titre une bonne connaissance de la maladie de Lyme et de son traitement semble primordiale.

Afin d'aider les praticiens français dans la prise en charge de cette pathologie, une conférence de Consensus a été publiée en 2006 par la SPILF. Nous nous sommes donc intéressés à la **connaissance de ces recommandations par les médecins généralistes sarthois et à leur application dans la pratique quotidienne.**

Le deuxième axe de notre étude partait du constat que la sérologie de Lyme présente de nombreuses limites en termes de sensibilité et spécificité, pouvant compliquer son interprétation. Ainsi, mon directeur de thèse, du fait de son statut d'infectiologue, m'a confié recevoir régulièrement des appels de confrères en difficulté lors de l'interprétation des sérologies de Lyme. Le CNR des *Borrelia* rapporte lui aussi un nombre croissant de sollicitations de ses experts, avec 130 appels téléphoniques en 2009 (62), 190 appels en 2010 (63), 110 appels en 2011 (29), mais avec presque trois fois plus de mail échangés qu'en 2010. En 2011, les sujets les plus fréquemment abordés par téléphone étaient d'ordre sérologique avec des conseils sur l'interprétation et l'orientation du diagnostic en routine dans près de 3/4 des cas (29), ce qui reflète bien les difficultés rencontrées par les praticiens.

Il nous a donc semblé intéressant de mettre en évidence les **difficultés rencontrées par les médecins généralistes dans l'interprétation des sérologies de Lyme et leurs éventuels recours.**

Enfin, le dernier problème posé est celui du manque de spécificité de certains symptômes décrits dans la maladie de Lyme, qui peuvent donc être aisément confondus avec une multitude de diagnostics différentiels. C'est le cas du syndrome post-Lyme, qui englobe de multiples manifestations cliniques peu spécifiques, pouvant s'apparenter à celles d'autres maladies telles que le syndrome de fatigue chronique ou la fibromyalgie, et dont la prise en charge fait encore débat. Nous avons donc voulu comprendre **comment les médecins généralistes interprétaient les sérologies positives des patients présentant une symptomatologie clinique peu spécifique, et comment ils traitaient ces patients.**

II. MATERIEL ET METHODES

1. Recueil des données auprès du laboratoire d'analyses médicales

a. Extraction des données

Cette étude ici s'est déroulée sur un mode rétrospectif. Elle a été réalisée à partir de données collectées au sein du laboratoire d'analyses médicales du Centre Hospitalier du Mans (CHM), qui nous a apporté sa collaboration en nous donnant accès à sa base de données.

Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des sérologies de Lyme prescrites par des médecins libéraux et prélevées entre le 09.01.2008 et le 26.09.2011. Le recueil des données a été effectué au sein du laboratoire par les médecins biologistes et nous a été transmis sous forme d'un fichier Excel.

Les données communiquées par le laboratoire du CHM comportaient pour chaque sérologie:

- La date de la sérologie,
- Les nom et prénom du patient,
- Le sexe du patient,
- La date de naissance du patient,
- Le nom du médecin prescripteur,
- Le résultat de la (des) sérologie(s) réalisées pendant la période étudiée, sous la forme d'une abréviation correspondant à la conclusion notée sur le résultat remis aux médecins prescripteurs, ainsi que les éventuels commentaires du médecin biologiste.

b. Techniques de laboratoire utilisées pour la sérologie de Lyme

▪ Technique de dépistage

Durant la période étudiée, la technique de dépistage utilisée était une technique ELISA non automatisée réalisée à partir du réactif de Bioadvance (dirigé contre les espèces *Borrelia burgdorferi*, *afzelii*, *garinii* et l'antigène VlsE), permettant de doser séparément les IgM et les IgG. Pour chaque type d'anticorps (IgM et IgG), le résultat chiffré du dosage était donné ainsi que les normes permettant son interprétation. Ainsi:

- Un taux inférieur à 0,8 correspondait à un résultat négatif,
- Un taux compris entre 0,8 et 1,1 inclus correspondait à un résultat douteux,
- Un taux supérieur à 1,1 correspondait à un résultat positif.

▪ Technique de confirmation

Cette technique était mise en œuvre pour des dosages supérieurs ou égaux à 0,8 sur la technique de dépistage. La technique de confirmation utilisée était la technique de Western Blot (Bioadvantage) manuelle. Un logiciel était chargé de l'interprétation des blots et concluait l'analyse par les résultats « positif », « douteux » ou « négatif » en fonction du nombre de bandes obtenu sur le blot et de la spécificité de ces bandes.

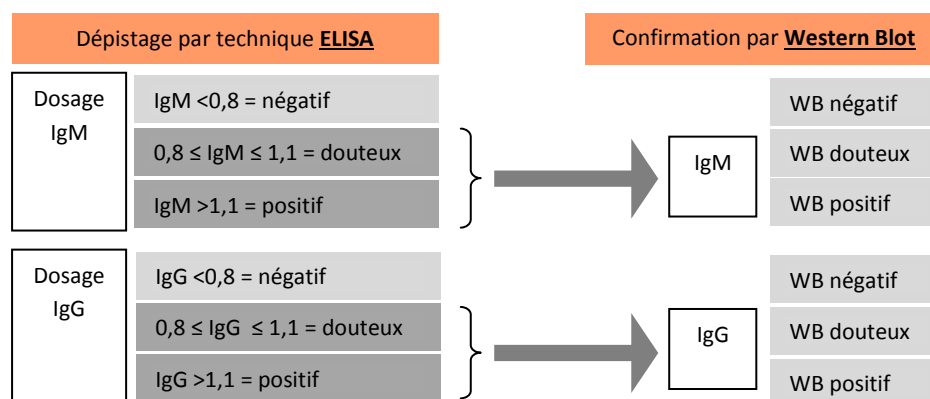


Figure 9: Démarche diagnostique utilisée au sein du laboratoire du CHM dans le diagnostic de la borréliose de Lyme

c. Résultat bruts des sérologies fournis par le laboratoire

Le laboratoire du CHM nous a fourni le résultat de chaque sérologie de Lyme techniquée durant la période étudiée, sous la forme d'une conclusion sérologique.

Ainsi les différentes conclusions possibles sont résumées dans le tableau ci-dessous, avec, pour chacune d'entre elle, la signification précise en termes d'Elisa et de Western Blot. On note que, pour chaque résultat, une remarque était ajoutée indiquant la nécessité d'interpréter le résultat en fonction de la clinique et de la date probable de contamination.

Conclusion du laboratoire	Signification sérologique
« sérologies négatives » ou « absence ou peu d'arguments sérologiques pour affirmer une maladie de Lyme »	IgM et IgG négatifs en Elisa
« sérologies douteuses »	IgM et/ou IgG douteux en Elisa et WB
« IgM non spécifiques »	IgM positives en Elisa mais négatives en WB
« infections débutantes probables »	IgM positives en Elisa et en WB
« début d'infection confirmée »	IgM positives en Elisa et en WB sur deux prélèvements sanguins différents
« résultats sérologiques permettant de suspecter une maladie de Lyme »	IgG positives en Elisa et en WB avec des IgM positives ou négatives
« positif en IgG négatif en IgM »	IgG positives en Elisa et en WB, IgM négatives

Tableau 2 : Conclusions sérologiques données par le laboratoire du CHM et signification en termes d'Elisa et western blot

2. Elaboration, envoi et récupération des questionnaires

a. Critères d'inclusion

La base de données recueillie auprès du laboratoire comportait 456 sérologies, prescrites par 189 praticiens différents. Parmi ces praticiens n'étaient retenus que les médecins généralistes exerçant dans le département de la Sarthe, soit 138 médecins généralistes. Ces 138 médecins avaient prescrit 359 sérologies de Lyme correspondant à 283 patients, soit théoriquement 283 questionnaires.

b. Rédaction du questionnaire

Un questionnaire était préparé de façon personnalisée pour chaque patient (**Annexe 5**) et comportait en en-tête :

- les noms, prénoms et date de naissance du patient,
- la date et le résultat de l'ensemble des sérologies réalisées au sein du laboratoire durant la période étudiée.

Il comportait une série de question avec pour la plupart une liste de propositions à cocher de type Questionnaire à Choix Multiple (QCM). Ces questions portaient sur plusieurs aspects :

- la notion de sérologies antérieures,
- le terrain du patient,
- un éventuel contage,
- les manifestations cliniques présentes,
- la prise d'un avis spécialisé,
- les examens complémentaires réalisés,
- le diagnostic posé,
- le traitement reçu,
- l'évolution du patient,
- la notion de formation sur le thème de la maladie de Lyme.

Par ailleurs un encadré situé à la fin du questionnaire permettait le recueil du consentement du médecin généraliste pour l'utilisation des données biologiques de son patient.

Pour chacun des patients, la « sérologie n°1 » correspondait à la première sérologie de Lyme prescrite pour documenter l'épisode clinique étudié. Si une sérologie avait été réalisée avant le 09.01.2008 (date de début du recueil des données), il était demandé au médecin de préciser la date de la première sérologie, ainsi que son résultat. Elle était alors considérée comme la sérologie n°1.

c. Envoi des questionnaires aux médecins généralistes

Pour chaque patient ayant eu au moins une sérologie, nous avons adressé début octobre 2012 aux médecins généralistes sarthois prescripteurs, un questionnaire par courrier postal, accompagné d'une enveloppe timbrée pour l'envoi de la réponse. Afin de ne pas surcharger les médecins ayant pris en charge un nombre important de patients, nous avons sélectionné pour chacun d'entre eux, les 4 patients ayant les sérologies n°1 les plus récentes. Ainsi nous avons dû retirer 43 questionnaires, et avons donc préparé 240 questionnaires.

Fin novembre, j'ai effectué une relance auprès des différents généralistes, par le biais de leur messagerie mail sécurisée pour les médecins en possédant une, et par téléphone pour les autres. J'ai enfin effectué une dernière relance par téléphone début janvier 2013, auprès des médecins que je n'avais pas encore contactés par téléphone.

d. Recueil des données

Les réponses aux questionnaires ont été reçues essentiellement par courrier mais également par mail. A la réception des questionnaires, chacun d'entre eux a été rendu anonyme en découpant la partie comportant les coordonnées du patient alors remplacées par un numéro suivant la chronologie de la réception des questionnaires. Chacune des réponses aux différentes questions a été enregistrée dans une base de données Excel. Le recueil des données a été clôturé le 28.03.2013.

3. Etablissement des critères de jugement

a. Erreurs dans le suivi des recommandations

Afin d'évaluer le respect de la Conférence de consensus de 2006 par les médecins généralistes, nous nous sommes basé sur une série de critères décrits dans cette conférence.

- La sérologie de Lyme est indiquée en présence de symptômes cliniques évocateurs de borréliose de Lyme. Il existe néanmoins plusieurs situations au cours desquelles la sérologie de Lyme n'a pas d'indication :
 - Sujet asymptomatique ou présentant des signes mineurs,
 - Dépistage systématique d'un sujet exposé,
 - Piqûre de tique sans manifestation clinique,
 - Érythème migrant typique,
 - Contrôle sérologique systématique d'un patient traité.
- Selon les recommandations de la conférence de consensus de 2006, on observe habituellement une détection des IgM quatre à six semaines après le contagé. Une sérologie prescrite trop précocement pourra donc être à l'origine de faux négatifs et nécessitera un contrôle sérologique à distance.
- Sur le plan clinique, la présence d'un érythème migrant étant spécifique de la maladie de Lyme, sa présence doit faire conclure au diagnostic de Lyme.
- De même, un érythème migrant doit systématiquement être traité par une antibiothérapie adaptée.

Par ailleurs, en cas de contexte clinique compatible, une sérologie douteuse doit être contrôlée par un deuxième prélèvement.

b. « Cas certains » de maladie de Lyme

Afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de la littérature, nous nous sommes basé sur la définition de «cas certain de borréliose de Lyme » du Réseau Sentinelles (établie à partir de la définition de l'EUCALB (26)) , que nous avons appliquée aux patients étudiés, à partir des réponses des médecins aux questionnaires.

Il s'agit des patients correspondant à l'une des situations suivantes :

- Présence d'un érythème migrant,
- Présence de manifestations neurologique, articulaire, cutanée ou cardiaque évocatrices de borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive en western blot.

On considère que la ponction lombaire n'est pas indispensable devant une méningo-radiculite ou une paralysie faciale unilatérale en cas d'antécédent d'érythème migrant dans un délai compatible (délai maximum de 2 mois entre le début de la symptomatologie neurologique et la fin des symptômes d'érythème migrant) et en présence d'une sérologie positive en western blot.

4. Analyses statistiques

Les variables continues sont décrites en moyenne +/- écart type. Les variables nominales, quant à elles, sont exprimées en effectifs et pourcentages.

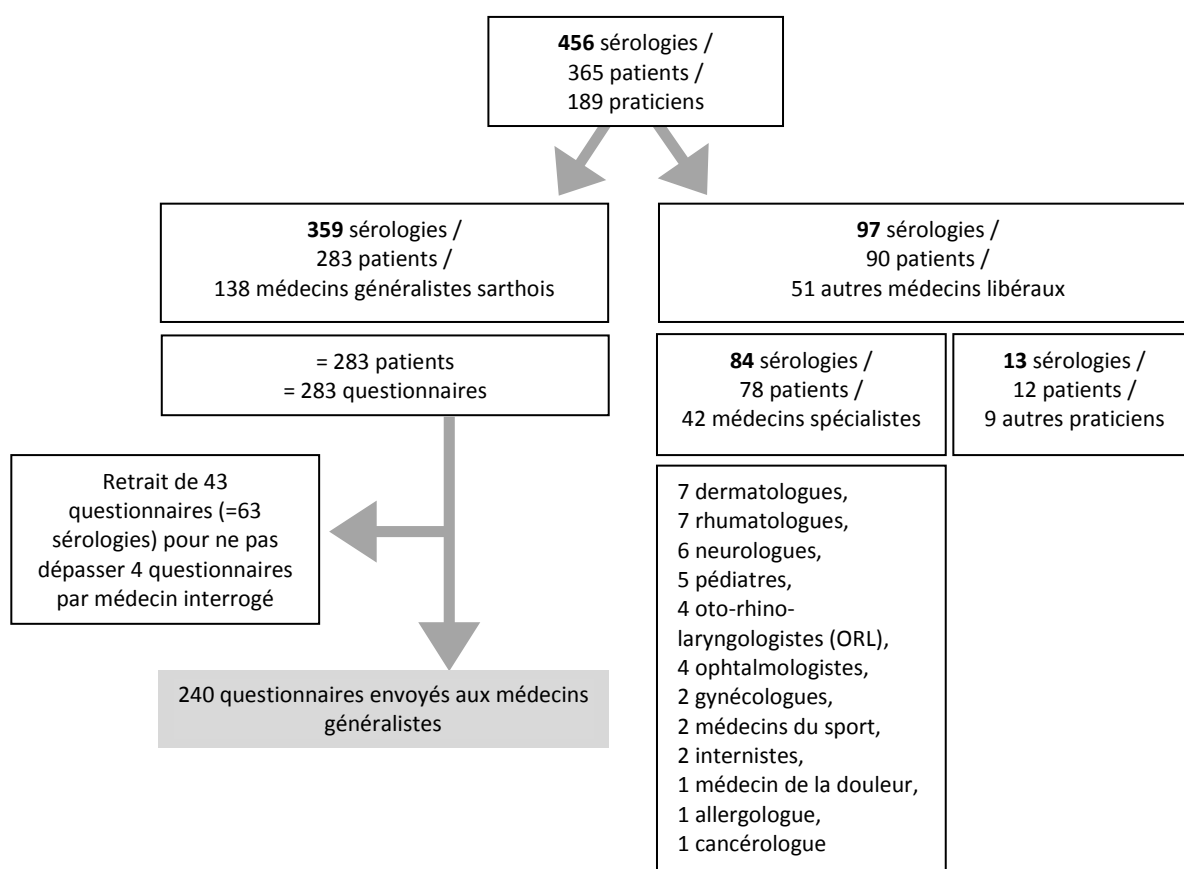
Les comparaisons des variables nominales ont été effectuées selon un test paramétrique du χ^2 lorsque chaque effectif théorique du tableau de contingence était supérieur à 5, sinon par un test non paramétrique de Fisher.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Une valeur de $p \leq 0,05$ était considéré comme statistiquement significative.

III. RESULTATS

1. Etude globale de la base de données

Au total, durant la période étudiée, 456 sérologies de Lyme avaient été prescrites à 365 patients, par 189 praticiens différents. Soixante six patients avaient eu plusieurs sérologies dont 10 des sérologies prescrites par plusieurs médecins.



a. Médecins prescripteurs

Parmi les 189 médecins prescripteurs, on comptait :

- 138 médecins généralistes, exerçant dans le département de la Sarthe, ayant prescrit 359 sérologies de Lyme à 283 patients.
- 51 médecins spécialistes libéraux, (dont une majorité de dermatologues, rhumatologues et neurologues) ayant prescrit au total 84 sérologies à 78 patients.
- Neuf « autres » médecins qui étaient soit retraités, soit non identifiés, soit généralistes mais exerçant dans un autre département que la Sarthe, ayant prescrit 13 sérologies à 12 patients.

On remarque que, parmi les 365 patients étudiés, 10 patients avaient eu des sérologies prescrites par plusieurs médecins (dont huit par des généralistes et des spécialistes).

b. Résultat des sérologies

Le taux global de sérologies positives était de 12,9%.

Conclusion de la sérologie	«Sérologie négative » ou «absence ou peu d'arguments sérologique pour affirmer Lyme»	«IgM non spécifiques»	«sérologie douteuse»	«Infection débutante probable»	«début infection confirmée»	«Résultats sérologiques permettant de suspecter un Lyme»	«positif en IgG, négatif en IgM»
Généralistes Sarthois (N=138)	242	43	21	14	1	37	1
Médecins spécialistes (N=42)	63	9	6	0	0	6	0
Autres médecins (N=9)	12	0	1	0	0	0	0
	Sérologies négatives N=369 (80,9%)		Sérologies douteuse N=28 (6,2%)	Sérologies positives N=59 (12,9%)			Nombre total de sérologies prescrites (N=456)
Généralistes Sarthois (N=138)	285 (79,4%)		21 (5,8%)	53 (14,8 %)			359 (78,7%)
Médecins spécialistes (N=42)	72 (85,7%)		6 (7,1%)	6 (7,1%)			84 (18,4%)
Autres médecins (N=9)	12 (92,3%)		1 (7,7%)	0 (0%)			13 (2,9%)

Tableau 3 : Résultats des sérologies de Lyme prélevées au laboratoire du CHM entre le 09.01.2008 et le 26.09.2011

c. Comparaison des résultats selon la spécialité du prescripteur

La proportion de sérologies positives semblait être plus importante chez les médecins généralistes que chez les spécialistes (p=0,064).

	Sérologies prescrites par des généralistes sarthois (N=359)	Sérologies prescrites par des spécialistes (N=84)	p
Sérologies positives			0,064
Oui (N=59)	53 (14,8%)	6 (7,1%)	
Non (N=384)	306 (85,2%)	78 (92,9%)	

Tableau 4 : Comparaison des résultats des sérologies chez les généralistes et les spécialistes (test du χ^2)

Néanmoins, on comptait une moyenne de 1,3 sérologie par patient pour les médecins généralistes, contre 1,1 sérologie par patients pour les spécialistes. Parmi les 34 patients séropositifs pris en charge par des généralistes, 14 avaient eu au moins une sérologie de contrôle prescrite après la première sérologie positive (une sérologie pour 11 patients, deux pour un patient, trois pour un patient, cinq pour un patient), tandis que les six patients séropositifs suivis par des spécialistes n'avaient pas eu de sérologie de contrôle.

Parmi les patients séropositifs, le prescripteur était un médecin généraliste dans 85,4% des cas.

2. Réponses des généralistes au questionnaire

a. Taux de réponse au questionnaire

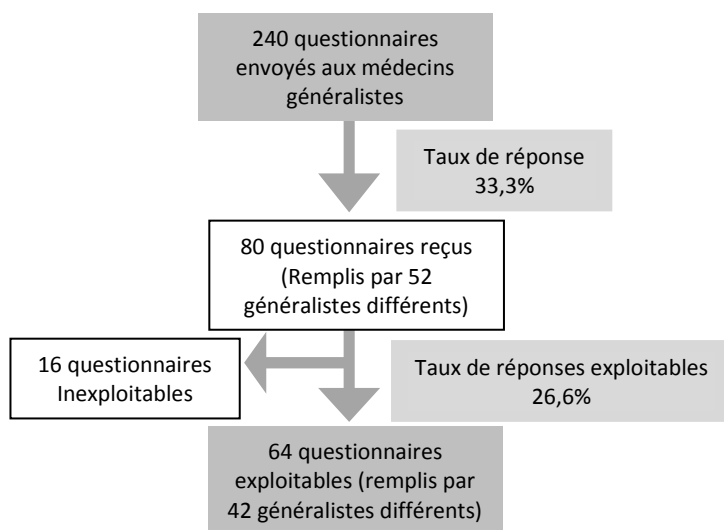


Figure 10: Taux de réponse des médecins généralistes Sarthois au questionnaire

Sur les 240 questionnaires envoyés, nous avons reçu au total 80 questionnaires (soit un taux de réponse de 33,3%), remplis par 52 médecins généralistes différents. Soixante-quinze questionnaires (93,8%) ont été reçus par courrier et cinq (6,2%) par mail. Cinquante-deux questionnaires (65%) ont été renvoyés suite à mon premier courrier et 28 questionnaires (35%) après relance de ma part (26 questionnaires (32,5%) après relance téléphonique et deux (2,5%) après relance par email).

Parmi ces questionnaires, on comptait 16 questionnaires inexploitable, c'est-à-dire non remplis ou avec un très faible nombre de réponses, rendant impossible leur interprétation. Sur les 64 questionnaires exploitables (soit 80% des questionnaires), 15 (23,4%) étaient entièrement remplis et 49 (76,6%) étaient incomplets. Les questionnaires exploitables avaient été remplis par 42 médecins généralistes différents, chacun ayant rempli entre un et quatre questionnaires.

Nombre de questionnaires remplis par chaque médecin	1	2	3	4
Parmi les 80 questionnaires reçus	36 médecins	9 médecins	2 médecins	5 médecins
Parmi les 64 questionnaires remplis	29 médecins	7 médecins	2 médecins	4 médecins

Tableau 5 : Nombre de questionnaires remplis par les médecins généralistes ayant participé à l'étude

b. Description des 64 patients étudiés

▪ Répartition par âge et sexe

Parmi les 64 questionnaires exploitables, on retrouvait 27 hommes (42,2%) et 37 femmes (57,8%), avec un âge moyen lors de la première sérologie de 45,54 ans (+/- 17,23 d'écart type).

Parmi les « cas certains » de maladie de Lyme, on retrouvait huit femmes et deux hommes. Aucune tranche d'âge ne semblait être plus représentée qu'une autre.

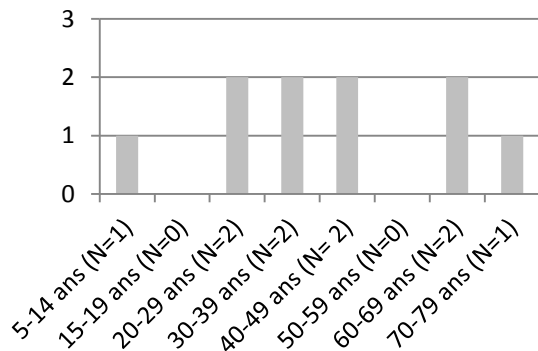


Figure 11 : Répartition par âge des 10 « cas certains » de maladie de Lyme

▪ Terrain

Sur l'ensemble des 64 patients étudiés, seul l'un d'entre eux (1,6%) avait eu une sérologie de Lyme réalisée antérieurement à cet épisode, qui était négative. Cette notion n'était pas renseignée chez trois patients (4,7%).

Un seul patient avait déjà été traité pour une maladie de Lyme. La réponse n'était pas renseignée pour 10 patients (15,6%).

Enfin un patient avait déjà eu une sérologie syphilitique qui était revenue positive. La notion de sérologie TPHA-VDRL n'était pas renseignée chez 32 patients (50%).

▪ Contage

➤ Morsure de tique

Une morsure de tique avait été constatée chez 33 patients (51,6%). Pour cinq patients (7,8%) cette notion n'était pas renseignée.

Un contage avait été observé chez :

- 50 % des patients ayant au moins une sérologie positive,
- 57 % des patients présentant un érythème migrant,
- 50 % des patients considérés comme des « cas certains » de Lyme.

Parmi les 33 patients mordus, 14 (42,4%) avaient eu une morsure unique, huit (24,3%) plusieurs morsures et pour les 11 patients restants (33,3%), le nombre de morsures n'était pas renseigné.

➤ **Saisonnalité :**

Chez les patients mordus, une indication sur la date de la morsure avait été renseignée chez 17 patients (51,5%), avec une précision sur le mois de l'année chez 11 patients (17,2%), ce qui avait permis de constater que le contage avait eu lieu entre les mois de mars et octobre inclus, pour l'ensemble de ces patients.

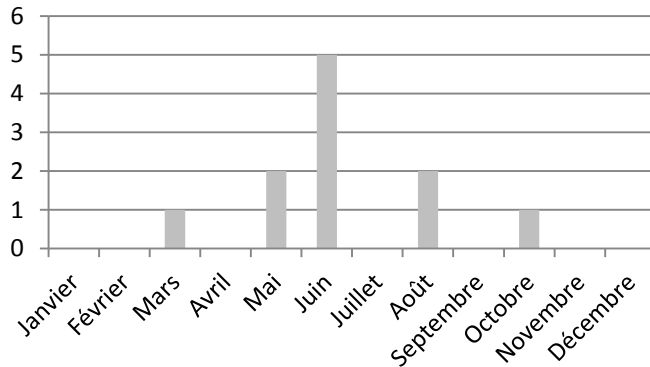


Figure 12 : Mois de l'année durant lequel la morsure de tique a été constatée

➤ **Délai contage-sérologie :**

Sur les 17 patients pour lesquels la date de la piqûre avait été renseignée, le délai entre le contage et la sérologie n°1 était inférieur à six semaines chez 10 patients (58,8%). La sérologie n°1 était négative chez 60% de ces 10 patients.

▪ **Demande du patient**

Parmi l'ensemble des 64 patients étudiés, 20 (31,2%) étaient demandeurs d'une sérologie, 32 (50%) n'étaient pas demandeurs et cette notion n'était pas précisée pour 12 patients (18,8%).

c. Résultats biologiques

▪ Résultats sérologiques

La sérologie n°1 était la première sérologie réalisée pour l'épisode clinique étudié chez 59 patients (92,2%). Trois patients (4,7%), avaient eu, pour cet épisode clinique, une sérologie antérieure à la date de début de notre recueil de données. Nous avons alors considéré ces sérologies comme des « sérologies n°1 ».

Dans le cadre de cet épisode clinique, 45 patients (70,3%) avaient eu une sérologie unique, 17 patients (26,6%) avaient eu deux sérologies et deux patients (3,1%) avaient eu trois sérologies.

Parmi les 64 patients étudiés, huit patients (12,5%) avaient au moins une sérologie positive pour l'épisode clinique étudié. Cette sérologie positive avait été contrôlée par au minimum un autre prélèvement chez sept patients (87,5%). Ce contrôle confirmait la séropositivité chez quatre patients et était négatif chez trois patients (pour lesquels le contrôle avait été respectivement prescrit à douze jours, deux mois et deux ans).

Par ailleurs on retrouvait une sérologie douteuse chez huit patients (12,5%), contrôlée par un deuxième prélèvement chez seulement six d'entre eux (75%). Ce contrôle était négatif chez cinq patients et positif chez un patient.

Parmi les sept patients pour lesquels un érythème migrant était diagnostiqué, cinq patients (71,4%) avaient une sérologie négative.

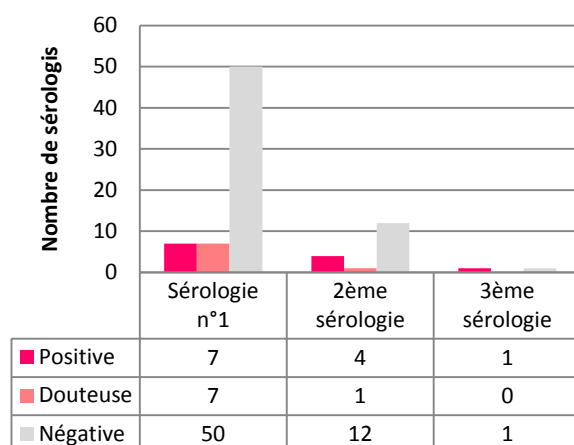


Figure 13: Résultats sérologiques des 64 patients étudiés

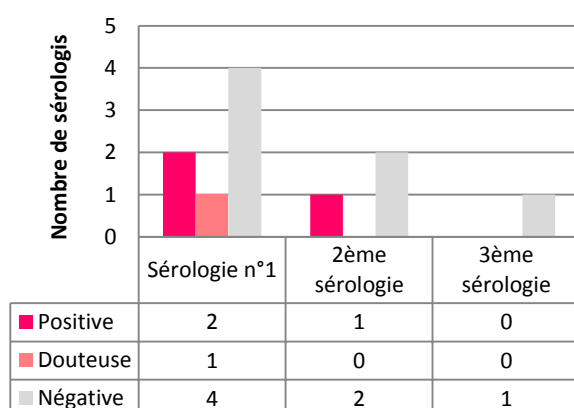


Figure 14 : Résultats sérologiques des sept patients présentant un érythème migrant

▪ Indication des sérologies successives

L'indication de la 2^{ème} sérologie était la recherche d'une séroconversion chez la moitié des patients.

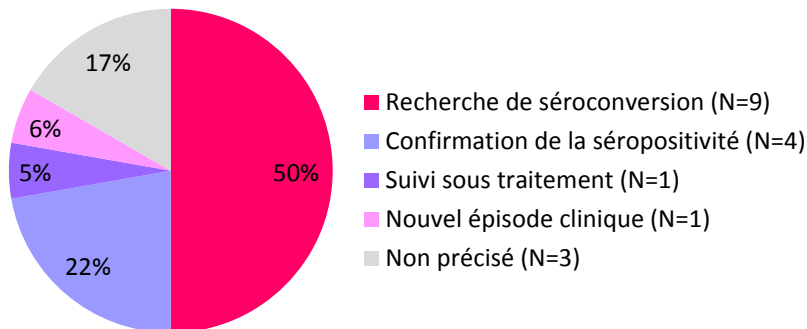


Figure 15 : Indications des deuxièmes sérologies (chez les 18 patients ayant eu au moins deux sérologies)

L'indication de la 3^{ème} sérologie était la recherche d'une séroconversion chez un patient et n'était pas précisée chez l'autre patient.

▪ Examens complémentaires associés à la sérologie

Seul un patient (1,6%) avait eu des examens complémentaires dans le but d'étayer le diagnostic de Lyme. Il s'agissait d'un bilan sanguin comprenant NFS, VS et CRP. Nous n'avions pas de renseignements pour quatre patients (6,2%).

d. Clinique

▪ **Manifestations cliniques ayant conduit à la prescription d'une première sérologie**

Parmi les 64 patients étudiés, les manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvées étaient les manifestations générales présentes chez 57,8% des patients, suivies des manifestations cutanées chez 31,2% des patients, puis des manifestations articulaires chez 26,6% des patients.

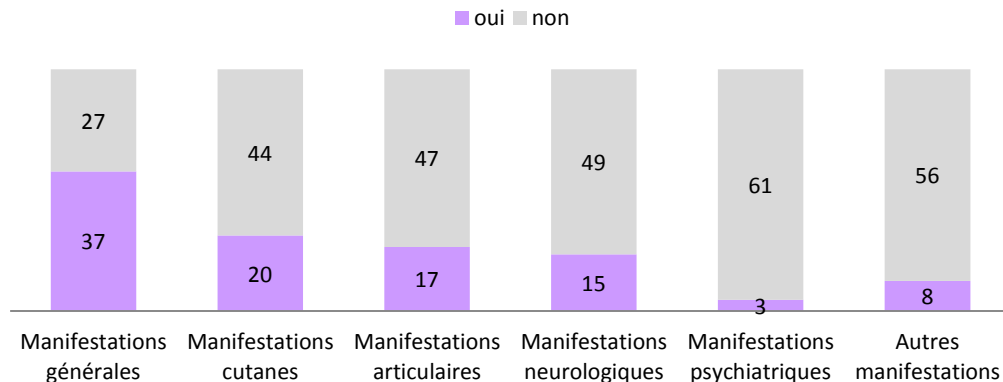


Figure 16 : Manifestations cliniques des 64 patients étudiés

- Trente sept patients (57,8%) présentaient des **manifestations générales**, dont 26 syndromes algiques, six syndromes fébriles, 20 asthénies.
Ces manifestations étaient isolées ou associées d'autres manifestations non spécifiques chez 15 patients (23,4%).
- Vingt patients (31,2%) présentaient des **manifestations cutanées**, dont sept érythèmes migrants (10,9%) et 13 lésions cutanées « autres » citées ci-dessous :
 - « lésion cutanée pré tibiale »,
 - « érythème et œdème pied-cheville »,
 - « purpura pétéchial des membres inférieurs »,
 - « douleur rougeur chaleur du dos du pied droit et main droite »,
 - « érythème local »,
 - « éruption sur genou d'allure annulaire »,
 - « lésions annulaires à extension centrifuge »,
 - « érythème persistant mais non migrant, de la cuisse droite »,
 - « érythème fessier persistant depuis plus d'un mois »,
 - « œdème du membre supérieur »,
 - « piquûre ombilicale par tique »,
 - « présence d'une tique depuis quatre ou cinq jours sans manifestation locale »,
 - « urticaire ».
- Dix sept patients (26,6%) présentaient des **manifestations articulaires**, dont six mono arthrites et neuf polyarthrites. On retrouvait six arthrites d'évolution aiguë, sept arthrites d'évolution chronique et quatre évolutions non précisées.

- Quinze patients (23,4%) présentaient des **manifestations neurologiques**, dont une méningoradiculite (paralysie faciale), une myélite aiguë et quatre polyneuropathies sensitives axonales.

Dix patients présentaient d'autres symptômes neurologiques, décrits comme suit :

- « douleurs du territoire du sciatique poplité externe (SPE), s'accompagnant de signes irritatifs pyramidaux et d'un défaut de conduction ds le territoire du SPE droit à l'électromyogramme »,
- « céphalées invalidantes »,
- « sensations ébrieuses »,
- « douleurs musculaires comme de l'électricité »,
- « névralgie cervico-brachiale »,
- « névralgie du bras droit mal systématisée »,
- « névralgie cervico-brachiale tenace gauche »,
- « névralgie cervico-brachiale C7 (septième racine médullaire) rebelle »,
- « sciatique tronquée »,
- « radiculalgie isolée rebelle ».

On note que sept lésions correspondaient à des atteintes radiculaires.

- Huit patients (12,5%) présentaient **d'autres manifestations**, dont :

- « dorso-lombalgies chroniques »,
- « arthralgies, myalgies, asthénie »,
- « douleur locale à type de brûlure »,
- « douleurs abdominales, constipation (pancréatite) »,
- « malaise »,
- « sueurs nocturnes, somnolence diurne »,
- « adénopathie cervicale »,
- « neutropénie ».

- Trois patients (4,7%) présentaient des **manifestations psychiatriques**, dont :

- « syndrome anxieux et dépressif chronique »,
- « anxiété »,
- « anxiété, Insomnie ».

- Aucune **manifestation cardiaque ni oculaire** n'avait été décrite.

- Quatre patients ne présentaient **aucune manifestation clinique**.

▪ « Cas certains »

Au total, dans cette étude, au vu des données recueillies, 10 patients correspondaient à la définition de « cas certains » du Réseau Sentinelles. En effet, sept présentaient un érythème migrant et trois avaient une sérologie positive associée à des manifestations cliniques compatibles avec un Lyme (polyarthrite aiguë, « purpura pétéchial des membres inférieurs », « érythème fessier persistant depuis plus d'un mois »).

En étudiant plus en détail les manifestations cliniques de ces 10 « cas certains », on comptait :

- quatre patients avec des manifestations dermatologiques isolées (trois érythèmes migrants, un « purpura pétéchial des membres inférieurs », un « érythème fessier persistant depuis plus d'un mois »),
- deux patients avec un érythème migrant associé à des manifestations générales,
- un patient avec un érythème migrant associé à une paralysie faciale,
- un patient avec un érythème migrant associé à une polyarthrite aiguë,
- un patient avec une polyarthrite aiguë isolée.

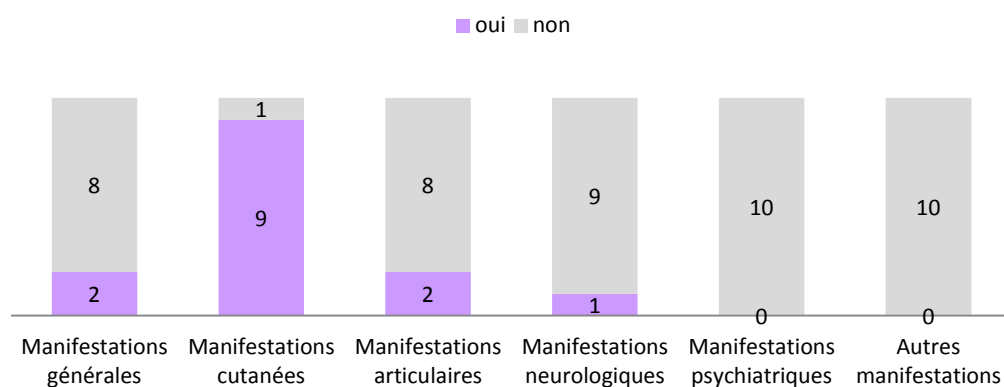


Figure 17 : Manifestations cliniques des 10 « cas certains » de borréliose de Lyme

On note que parmi les patients avec au moins une sérologie positive, trois ne correspondaient pas à la définition de « cas certains » de Lyme, puisque deux présentaient des manifestations cliniques trop peu spécifiques (manifestations générales à type de syndrome algique) et le troisième présentait des manifestations neurologiques (« névralgies du bras droit mal systématisées ») non confirmées par l'étude du LCR.

▪ Evolution clinique

En ce qui concerne l'évolution des patients on observait :

- une persistance des symptômes chez six patients (9,4%),
- une disparition des symptômes chez 48 patients (75%), (spontanée chez 18 patients, sous traitement chez 23 patients, non précisé chez sept patients),
- l'apparition d'autres symptômes chez un patient (1,6%) (syndrome poly algique diffus),
- l'absence d'informations sur l'évolution chez neuf patients (14,1%).

e. Difficultés des médecins généralistes

▪ Difficultés ressenties dans l'interprétation des résultats

Huit médecins généralistes (12,5%) s'étaient sentis en difficulté dans l'interprétation de la sérologie. 48 (75%) n'avait pas ressenti de difficulté et huit (12,5%) n'avaient pas répondu à cette question.

▪ Prise d'un avis spécialisé

La prise d'un avis spécialisé ne semblait pas être corrélée à la difficulté ressentie dans l'interprétation de la sérologie ni à la présence d'une sérologie n°1 positive ou douteuse.

	Prise avis spécialisé (N=12)	Pas de prise d'avis spécialisé (N=48)	p
Difficultés ressenties dans l'interprétation			0,335
oui	3 (27,3%)	5 (11,4%)	
non	8 (72,7%)	39 (88,6%)	
Sérologie n°1 douteuse ou positive			0,448
oui	4 (33,3%)	10 (20,8%)	
non	8 (66,7%)	38 (79,2%)	

Tableau 6 : Influence des difficultés d'interprétation et des résultats de la sérologie n°1, sur la prise d'un avis spécialisé (test exact de Fisher)

Parmi les généralistes interrogés, 12 médecins (18,7%) avaient fait appel à un avis spécialisé, 48 (75%) avaient pris en charge seuls leur patient et quatre (6,3%) n'avaient pas précisé cette notion.

Parmi les 12 spécialistes sollicités, on retrouvait cinq rhumatologues, deux ORL, un infectiologue, un interniste et un dermatologue. La spécialité du médecin sollicité n'était pas précisée chez deux patients.

L'avis spécialisé avait été pris par le biais d'une consultation chez 10 patients, d'un avis téléphonique chez un patient et d'une hospitalisation chez un patient. Aucun généraliste n'avait rencontré de difficultés pour obtenir cet avis.

En ce qui concerne l'aide apportée par l'avis spécialisé, huit généralistes (66,7%) se disaient avoir été aidés, trois (25%) n'avaient pas été aidé et un (8,3%) n'avait pas précisé le résultat de cette demande d'avis. Parmi les huit médecins aidés,

- deux avaient reçu une aide diagnostique seule,
- deux avaient reçu une aide thérapeutique seule,
- quatre avaient reçu une aide diagnostique et thérapeutique.

f. Diagnostic

▪ Diagnostic de Lyme

Parmi les diagnostics finaux retenus pour expliquer cet épisode clinique, on retrouvait neuf (14,1%) diagnostics de maladie de Lyme (dont un patient étiqueté également comme porteur d'un rhumatisme psoriasique).

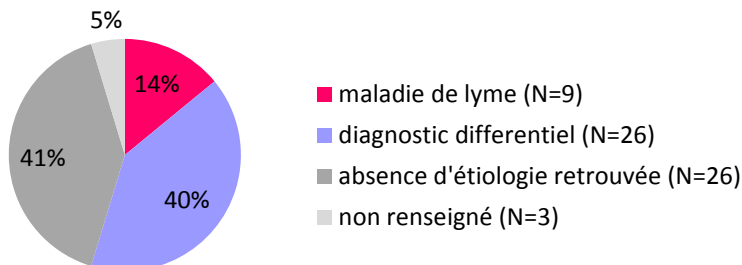


Figure 18 : Diagnostic final retenu pour l'épisode clinique étudié

▪ Diagnostics différentiels

Parmi les 27 diagnostics différentiels retenus, cinq n'étaient pas précisés. Pour les 22 autres on retrouvait :

- **treize pathologies rhumatologiques** : « spondylarthrite », « dorso-lombarthrose », « radiculalgie par conflit disco radiculaire », « saillie discale C5 C6 gauche », « goutte », « rhizarthrose », « rhumatisme psoriasique », « probable névralgie cervico-arthrosique », « névralgie cervico-brachiale C7 gauche », « spondylarthrite ankylosante », « sciatique », « rhumatisme psoriasique », « polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante » ;
- **quatre pathologies dermatologiques** : « piqûre par ronces », « atopie », « urticaire, réaction allergique au venin de moustique », « érythème polymorphe dans le cadre d'une fibromyalgie » ;
- **cinq autres pathologies** : « syndrome viral », « anxiété généralisée, insomnies », « douleur post zostérienne », « migraine? céphalées de tension? », « lithiase urinaire ».

▪ Place des « cas certains »

Sur les dix patients semblant correspondre à la définition de « cas certains », 60% avaient été étiquetés par les médecins comme des borrélioses de Lyme. Les quatre patients pour lesquels ce diagnostic n'avait pas été retenu présentaient tous un érythème migrant.

Au final, parmi les sept patients présentant un érythème migrant, le diagnostic de maladie de Lyme n'avait pas été retenu chez quatre patients (57,1%). Pour deux d'entre eux les médecins avaient conclu à l'absence d'étiologie retrouvée; Pour les deux autres, ils avaient retenu des diagnostics différentiels (« piqûre de ronces » et « urticaire, réaction allergique au venin de moustique »).

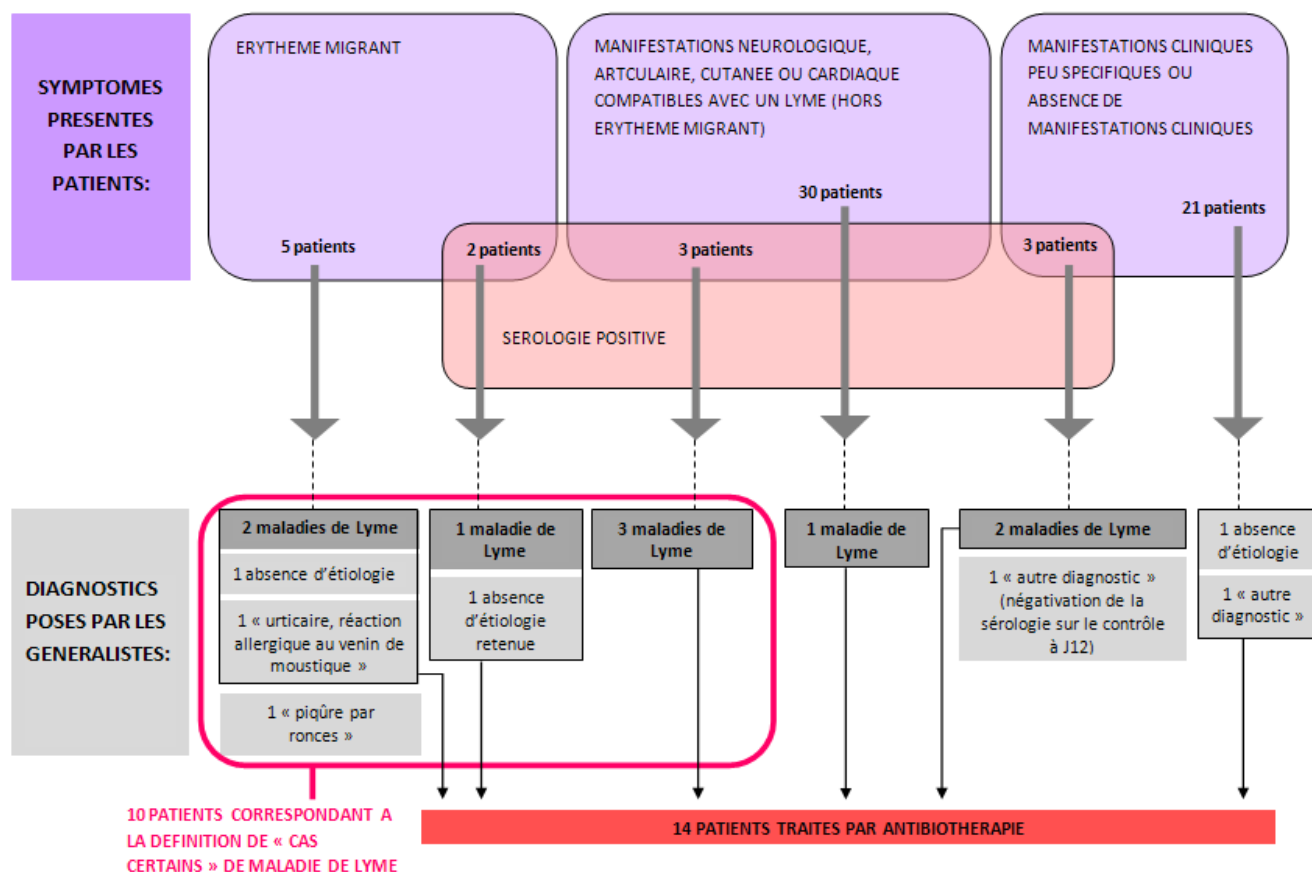


Figure 19 : Diagnostic posé et traitement reçu chez les patients présentant des arguments cliniques et sérologiques pouvant faire discuter une borréliose de Lyme

g. Traitements

▪ Traitements reçus

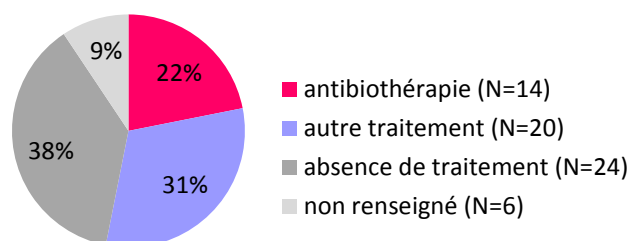


Figure 20 : Type de traitement reçu par les 64 patients étudiés

➤ **Antibiothérapie**

Parmi les 64 patients de l'étude, une antibiothérapie avait été prescrite à 14 d'entre eux (21,9%).

- Treize patients avaient reçu de l'amoxicilline. Parmi les douze patients pour lesquels la posologie était détaillée, le traitement était insuffisant par rapport aux recommandations de la Conférence de consensus pour trois patients (avec une dose journalière insuffisante pour ces trois patients (2g/jour), associée à une durée insuffisante pour un patient (8 jours)). On note que l'un de ces 13 patients, avait également reçu un traitement de deuxième ligne par ceftriaxone pendant 21 jours.
- Un patient avait reçu de l'amoxicilline- acide clavulanique pendant 2 jours et à la posologie de 2g/jour.

Ainsi, le choix de la molécule et la posologie prescrite n'étaient pas conformes aux recommandations de la conférence de consensus, chez 30,8% des 13 patients pour lesquels l'antibiothérapie était détaillée.

Tous les patients ayant au moins une sérologie positive, avaient reçu une antibiothérapie, (à l'exception d'un patient pour lequel la sérologie de contrôle réalisée à J12 était négative).

Les patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme était retenu par les généralistes avaient systématiquement été traités par antibiothérapie, mais on constate également que, cinq patients pour lesquels un autre diagnostic avait été retenu (absence d'étiologie retenue, autre étiologie non précisée, "urticaire, réaction allergique au venin de moustique") avaient également reçu des antibiotiques.

L'un des sept patients présentant un érythème migrant (14,3%) n'avait pas reçu d'antibiothérapie.

➤ **Autres traitements**

Vingt patients (31,2%) avaient reçu un autre traitement (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, corticoïdes, méthotrexate, paracétamol, myorelaxants, betahistine, amitriptyline, pregabaline, rizatriptan, NOCTRAN®, MAGNEB6®).

▪ **Prescripteurs**

Parmi les 34 patients traités, le prescripteur était :

- un médecin généraliste chez 21 patients (61,8%),
- un spécialiste chez cinq patients (14,7%) (quatre rhumatologues et un dermatologue),
- non renseigné chez huit patients (23,5%).

Parmi les 14 patients traités par antibiothérapie, le prescripteur était :

- un médecin généraliste chez 12 patients (85,7%), dont un après la prise d'un avis spécialisé ayant apporté une aide thérapeutique,
- un dermatologue chez un patient (7,15%),
- non renseigné chez un patient (7,15%).

h. Formation des médecins interrogés

Parmi les 42 médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, 29 médecins (69%) avaient reçu une formation sur la maladie de Lyme au cours des six dernières années, délivrée sous différentes formes.

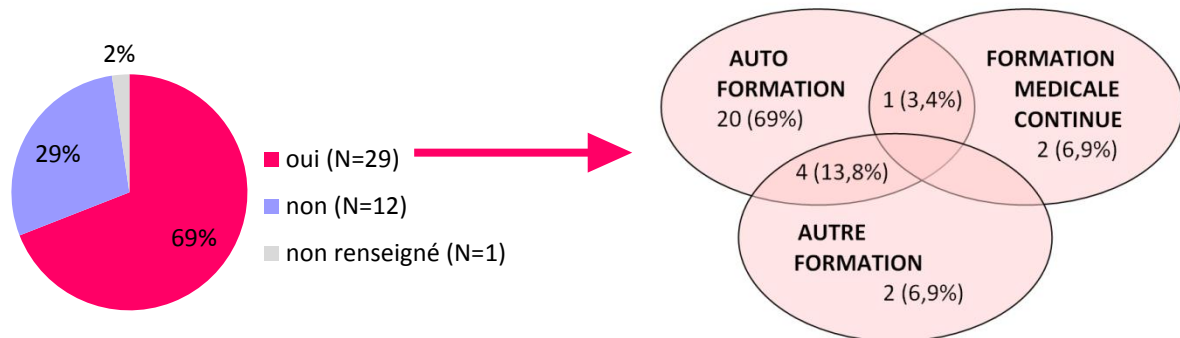


Figure 21 : Formation sur la borréliose de Lyme, reçue par les 42 médecins interrogés, au cours des 6 dernières années, et type de formation reçue

Les 25 auto-formations correspondaient à la lecture de:

- conférences de consensus ou recommandations chez un médecin,
- revues scientifiques chez 13 médecins,
- conférences de consensus ou recommandations et revues scientifiques chez deux médecins,
- livres chez un médecin,
- non précisée chez huit médecins.

Le six « autres formations » correspondaient à :

- l'utilisation d'internet pour deux médecins,
- la participation à des groupes de pairs pour deux médecins,
- la lecture de comptes rendus hospitaliers et la prise d'avis téléphoniques pour un médecin,
- aux discussions avec un infectiologue pour un médecin.

3. Suivi des recommandations de la Conférence de Consensus de 2006

Parmi les 64 patients étudiés, on notait la présence d'au minimum une erreur dans le suivi des recommandations de la Conférence de Consensus de 2006 chez 18 patients, soit 28,1% des patients.

a. Erreurs commises dans l'application des recommandations

- Douze patients (18,8%) n'avaient **aucune indication clinique à la réalisation d'une sérologie**, selon les critères de la conférence de consensus de 2006. Parmi eux :
 - sept patients (10,9%) présentaient un érythème migrant typique,
 - quatre patients (6,3%) ne présentaient aucune manifestation clinique,
 - un patient (1,6%) avait pour seule manifestation clinique des symptômes non décrits dans la maladie de Lyme (« douleurs abdominales et constipation »).
- Cinq patients (29,4%) avaient eu une **sérologie n°1 trop précoce sans contrôle sérologique à distance**. En effet, parmi les 17 patients pour lesquels la date du contage était précisée, 10 patients (58,8%) avaient eu une sérologie n°1 prélevée moins de six semaines après le contage et seuls cinq d'entre eux (50%), avaient bénéficié d'un contrôle sérologique à distance. Les sérologies des cinq patients n'ayant pas eu de contrôle étaient négatives, et le diagnostic de maladie de Lyme n'avait été retenu pour aucun d'entre eux.

Le fait que le patient soit demandeur de la sérologie ne semblait pas augmenter ces prescriptions « injustifiées » ou trop précoces.

	Patient demandeur d'une sérologie (N=20)	Patient non demandeur d'une sérologie (N=32)	p
Indication clinique à sérologie			0,28
Oui (N=12)	5 (25%)	4 (12,5%)	
Non (N=52)	15 (75%)	28 (87,5%)	
Délai contage- 1 ^{ère} sérologie suffisant			0,622
oui	3 (50%)	3 (33,3%)	
non	3 (50%)	6 (66,7%)	

Tableau 7 : Comparaison du respect de l'indication de la sérologie et du respect d'un délai contage-sérologie suffisant, chez les patients demandeurs et non demandeurs d'une sérologie (test exact de Fisher)

- Pour deux patients (3,1%), le médecin prescripteur n'avait pas prescrit de nouvelle sérologie pour **contrôler une sérologie douteuse**.

- Pour quatre patients (6,6%) on notait une **incompatibilité entre le diagnostic et la clinique**, puisque le diagnostic de Lyme n'avait pas été retenu malgré la présence d'un érythème migrant reconnu par le praticien.
- Pour un patient (1,6%) **le traitement reçu n'était pas conforme aux recommandations** puisqu'il n'avait pas été traité par une antibiothérapie adaptée malgré un érythème migrant constaté par le généraliste l'ayant pris en charge.

b. Apport de la formation et de la prise d'un avis spécialisé

La formation des médecins généraliste ne semblait pas améliorer la conformité de leur prise en charge par rapport à la Conférence de Consensus de 2006. Elle ne semblait également pas diminuer les difficultés dans l'interprétation de la sérologie.

	Médecins formés (N=46)	Médecins non formés (N=17)	p
Erreur dans suivi des recommandations			0,350
Oui (N=18)	15 (32,6%)	3 (17,6%)	
Non (N=45)	31 (67,4%)	14 (82,4%)	
Indication clinique à sérologie			0,370
Oui (N=51)	36 (78,3%)	15 (88,2%)	
Non (N=12)	10 (21,7%)	2 (11,8%)	
Délai contage-1 ^{ère} sérologie suffisant ou contrôle sérologique prescrit			1,000
Oui (N=12)	10 (71,4%)	2 (66,7%)	
Non (N=5)	4 (28,6%)	1 (33,3%)	
Contrôle systématique des éventuelles sérologies douteuses			1,000
Oui (N=61)	44 (95,7%)	17 (100%)	
Non (N=2)	2 (4,3%)	0 (0%)	
Difficultés ressenties dans l'interprétation			0,405
Oui (N=8)	5 (12,2%)	3 (21,4%)	
Non (N=47)	36 (87,8%)	11 (78,6%)	
Diagnostic compatible avec la clinique			
Oui (N=59)	42 (91,3%)	17 (100%)	0,567
Non (N=4)	4 (8,7%)	0 (0%)	
Traitement compatible avec la clinique			1,000
Oui (N=62)	45 (97,8%)	17 (100%)	
Non (N=1)	1 (2,2%)	0 (0%)	

Tableau 8 : Comparaison des erreurs commises dans le suivi des recommandations chez les médecins formés et non formés (test exact de Fisher)

De même, la prise d'un avis spécialisé ne semblait pas améliorer la conformité de la prise en charge par rapport à la conférence de consensus de 2006.

	Prise avis spécialisé (N=12)	Pas de prise d'avis spécialisé (N=48)	p
Erreur dans suivi des recommandations			0,486
Oui (N=16)	2 (16,7%)	14 (29,2%)	
Non (N=44)	10 (83,3%)	34 (70,8%)	
Délai contage-1 ^{ère} sérologie suffisant ou contrôle sérologique prescrit			0,514
Oui (N=12)	3 (100%)	9 (64,3%)	
Non (N=5)	0 (0%)	5 (35,7%)	
Contrôle systématique des éventuelles sérologies douteuses			1,000
Oui (N=58)	12 (100%)	46 (95,8%)	
Non (N=2)	0 (0%)	2 (4,2%)	
Diagnostic compatible avec la clinique			0,574
Oui (N=56)	12 (100%)	44 (91,7%)	
Non (N=4)	0 (0%)	4 (8,3%)	
Traitement compatible avec la clinique			1,000
Oui (N=59)	12 (100%)	47 (97,9%)	
Non (N=1)	0 (0%)	1 (2,1%)	

Tableau 9 : Comparaison des erreurs commises dans le suivi des recommandations chez les patients pour lesquels un avis spécialisé a été demandé et les autres (test exact de Fisher)

IV. DISCUSSION

1. Epidémiologie, comparaison aux données de la littérature

Sur l'ensemble des 456 sérologies recueillies auprès du laboratoire du CHM, le taux global de sérologies positives était de 12,9%. Ce chiffre est donc supérieur à celui rapporté par les rapports d'activité du CNR des *Borrelia*, qui retrouvait entre 4,7 et 7,3% de sérologies positives en ELISA et western blot, chez des patients présentant une symptomatologie compatible avec une maladie de Lyme, entre 2008 et 2011 (64) (62) (63) (29). Il faut noter que ces taux concernaient uniquement les sérologies effectuées dans les laboratoires Pasteur-Cerba et Biomnis, qui ne couvrent pas la totalité des demandes de sérologie en France.

On note que la proportion de sérologies positives semblait plus importante chez les médecins généralistes que chez les spécialistes ($p=0,064$). Le « rendement » pourrait donc paraître a priori meilleur chez les généralistes, mais on constatait chez ces derniers, une tendance à répéter les contrôles sérologiques, notamment chez les patients séropositifs. Il faut cependant tenir compte du fait qu'il ne s'agit que des sérologies prélevées dans un unique laboratoire pendant une période donnée. Par conséquent elles ne reflètent sans doute pas l'ensemble des sérologies prélevées pour chacun des patients. L'analyse de la spécialité des différents prescripteurs, montre dans tous les cas le rôle prépondérant des médecins généralistes dans le diagnostic des cas de borréliose de Lyme, puisque, la sérologie avait été demandée par un généraliste chez 85,4% des patients séropositifs.

Dans notre étude, une morsure de tique n'avait été constatée par les médecins interrogés, que chez 50% des patients séropositifs et 50% des « cas certains de Lyme ». Ce chiffre est proche des données du Réseau Sentinelles qui évoquait 68,9% de morsures de tique chez les « cas certains » en 2009 (17), 51,2% en 2010 (18), 64,9% en 2011 (19). Le fait que la morsure de tique passe souvent inaperçue est l'un des facteurs expliquant que de nombreux cas de borréliose de Lyme ne soient pas diagnostiqués. Par ailleurs, chez les 13 patients pour lesquels la date du contage avait été renseignée, la morsure avait été constatée entre les mois de mars et octobre inclus ce qui est tout à fait compatible avec les données de la littérature.

Dans notre étude, parmi les 10 « cas certains » de maladie de Lyme aucune tranche d'âge ne semblait être plus représentée, mais notre petit effectif rendait impossible le dégagement d'une tendance. Dans la littérature, on retrouve deux populations particulièrement touchées par la maladie de Lyme : les enfants entre 5 et 14 ans et les adultes entre 50 et 64 ans (5). La tranche d'âge la plus touchée selon les données du Réseau Sentinelles était celle des 50-69 ans qui regroupait 45,9% des patients en 2009 (17), 34,9% en 2010 (18) et 48,9% des patients en 2011 (19).

Chez les 10 « cas certains » de borréliose de Lyme », on observait un érythème chronique migrant chez 70% des patients, d'autres manifestations cutanées (« purpura pétéchial des membres inférieurs », « érythème fessier persistant depuis plus d'un mois ») chez 20% des patients, des

manifestations articulaires (polyarthrite aiguë) chez 20% des patients, des manifestations générales (syndrome fébrile et asthénie) chez 20% des patients et des manifestations neurologiques (paralysie faciale) chez 10% des patients.

Le symptôme le plus fréquent était donc l'érythème migrant (70%), comme cela était également observé par les réseaux de surveillance, durant la même période. Ainsi, entre 2008 et 2011, le taux d'érythème migrant parmi les cas validés de borréliose de Lyme, était compris entre 90,5% et 97,5% selon les données du Réseau Sentinelles (17) (18) (19), et entre 81 et 90,2%, selon les données du CNR des *Borrelia* (64) (62) (63) (29). Ce taux plus élevé peut s'expliquer par le fait que, contrairement à notre étude, ces deux réseaux comptabilisent également les patients porteurs d'un érythème migrant, n'ayant pas eu de prélèvement sérologique. Le taux d'érythème migrant était en revanche inférieur (60%), dans une étude prospective menée pendant trois ans au CHU de Strasbourg, sur 132 patients diagnostiqués Lyme. Ce recrutement hospitalier augmentait alors le pourcentage de formes secondaires. Cette étude retrouvait par ailleurs une atteinte neurologique chez 40% des patients, une atteinte musculo-squelettique chez 26% des patients, un lymphocytome chez un patient et une acrodermite chronique atrophiante chez trois patients (65).

On note une forte proportion de demandes de sérologies émanant de la part des patients, puisque 31,2% d'entre eux étaient demandeurs d'une sérologie. Le fait que ces patients attribuent eux-mêmes leurs symptômes à une borréliose de Lyme est probablement lié à l'importante médiatisation de cette zoonose, comme en témoigne la multiplication des sites internet et des forums de discussion y étant consacrés. En revanche, le fait que le patient soit demandeur de la sérologie ne semblait pas augmenter le taux de sérologies non indiquées. Une partie des sérologies prescrites à la demande des patients semblaient avoir un rôle de réassurance, comme l'indiquaient plusieurs médecins dans les commentaires libres.

2. Qualité et validité des résultats

Cette étude présente plusieurs biais et limites.

Tout d'abord, notre étude a été réalisée à partir d'un petit effectif. Le taux de réponse au questionnaire était de 33,3% après relance, ce qui est relativement satisfaisant, et montre un probable intérêt des médecins interrogés pour la borréliose de Lyme, comme l'ont indiqué plusieurs confrères dans leurs commentaires libres. Néanmoins, malgré ce taux de réponse correct, l'étude n'a pu se faire que sur 64 questionnaires exploitables, ayant permis de tester la pratique de 42 médecins généralistes. De plus, parmi les 64 patients étudiés, seuls huit d'entre eux avaient au moins une sérologie positive et seuls 10 correspondaient à la définition de « cas certains ». Il existe aussi un biais de volontariat, puisque les médecins ayant répondu au questionnaire sont probablement plus intéressés par le sujet étudié, et maîtrisent donc sans doute mieux la thématique de la maladie de Lyme.

On observe un biais de migration ou biais des « perdus de vue », lié au fait que l'étude soit rétrospective et que les sérologies les plus anciennes aient été prélevées en janvier 2008. Ainsi pour sept des 16 questionnaires « inexploitable » reçus, les médecins justifiaient leur absence de réponse aux questions par la « perte de vue » de leur patient. L'ancienneté de certaines sérologies a également pu être à l'origine d'un biais de mémorisation, puisque les questionnaires envoyés en octobre 2012 concernaient parfois des sérologies prélevées jusqu'à quatre ans et demi plus tôt.

Afin de ne pas surcharger de travail les médecins interrogés, et augmenter ainsi le nombre de réponses, nous avons décidé de ne pas envoyer plus de quatre questionnaires à chaque généraliste. Nous avons alors sélectionné les quatre patients dont les sérologies étaient les plus récentes. Ce choix a permis de diminuer le biais de mémorisation mais, en revanche, a pu induire un nouveau biais lié à l'expérience acquise par les praticiens, entre 2008 et 2011, dans le diagnostic et la prise en charge de leurs patients.

Il faut aussi tenir compte de l'existence possible d'un biais mémoire ou biais de rappel, lié au fait que les médecins interrogés se souviennent généralement d'avantage de l'anamnèse des patients pour lesquels le diagnostic de Lyme a été finalement posé, que de celle des patients indemnes de la pathologie.

Concernant les sérologies de Lyme, nous avons travaillé à partir de la conclusion de la sérologie, c'est-à-dire l'interprétation faite par le biologiste des résultats de l'ELISA et du western blot, et non à partir des résultats bruts, dont l'extraction automatique n'était pas réalisable. Ces résultats auraient permis une interprétation plus précise des données sérologiques et aurait diminué le risque de biais lié à la subjectivité de l'interprétation du biologiste. Afin de pallier ce manque, nous avons demandé aux médecins interrogés, de préciser sur le questionnaire le détail de la sérologie du patient, (ce qui a rarement été effectué). Néanmoins, les biologistes nous ayant précisé la signification détaillée de chaque conclusion, ce manque n'a finalement eu que peu d'incidence sur notre étude et reflète probablement la pratique réelle des médecins généralistes qui se basent plus volontiers sur la conclusion du biologiste que sur la valeur des IgG et IgM.

3. Le but exposé dans l'introduction a-t-il été atteint ?

a. Connaissance de la Conférence de Consensus de 2006

Ce travail a mis en évidence une forte proportion de prises en charge non conformes aux recommandations de la Conférence de Consensus de 2006 avec au minimum une « erreur » constatée dans le suivi des recommandations chez 18 patients (28,1%) (28).

Ainsi, les indications des examens complémentaires prescrits n'étaient pas toujours respectées.

Une des erreurs les plus fréquentes était la prescription « excessive » de sérologies (chez 18,8% des patients, soit 12 patients), avec des sérologies de Lyme prescrites malgré la présence d'un érythème migrant (normalement suffisant pour poser le diagnostic), l'absence totale de manifestations cliniques ou encore la présence de lésions cliniques non décrites dans le Lyme. Ces prescriptions « injustifiées » avaient également été constatées dans une enquête prospective menée auprès de 106 médecins généralistes strasbourgeois (par Lieber M'bomeyo A et al) (66), dans laquelle la moitié d'entre eux considérait que le diagnostic d'érythème migrant exigeait une confirmation par sérodiagnostic. On observe également que les médecins interrogés contrôlaient quasiment systématiquement les sérologies positives par au minimum un nouveau prélèvement (87,5%).

On note une mauvaise connaissance de la cinétique des anticorps avec des sérologies demandées trop précocement, sans contrôle sérologique à distance, chez cinq patients (29,4%) (sur les 17 pour lesquels la date de la morsure était renseignée), ou encore des sérologies douteuses, non contrôlées par un nouveau prélèvement, chez deux patients. Des indications pourraient peut-être être ajoutée à la conclusion sérologique par les médecins biologistes, afin d'inciter les prescripteurs à demander un contrôle?

Toutes ces prescriptions inadaptées représentent un coût, qui pourrait sans doute être réduit si les bonnes indications étaient respectées. Mais surtout elles peuvent faire croire à tort à l'absence de borréliose de Lyme, la sérologie n'ayant dans ces conditions, souvent pas le temps de se positiver.

Enfin, quasiment aucun examen complémentaire n'avait été demandé par les médecins interrogés pour étayer le diagnostic de Lyme. C'était le cas pour les 14 patients présentant des manifestations neurologiques (hors paralysies faciales périphériques), alors qu'il est pourtant indiqué de réaliser une ponction lombaire à la recherche d'une méningite lymphocytaire, élément essentiel du diagnostic (1) (28). Ce résultat est sans doute lié au fait que nous ayons interrogé des praticiens non hospitaliers.

Notre étude a mis en évidence des difficultés lors de l'élaboration du diagnostic.

Les différentes formes cliniques possibles de l'érythème migrant semblaient être mal connues par les médecins interrogés. En effet, neuf des 13 lésions cutanées étiquetées comme « autres », paraissaient compatibles avec la description de l'érythème migrant donné par la conférence de consensus de 2006, sans que ce diagnostic n'ait été retenu. Il s'agissait des lésions suivantes : « lésion cutanée pré tibiale », « érythème et œdème pied-cheville », « purpura pétéchial des membres inférieurs », « douleur rougeur chaleur du dos du pied droit et main droite », « érythème local », « éruption sur genou d'allure annulaire », « lésions annulaires à extension centrifuge », « érythème persistant mais non migrant, de la cuisse droite », « érythème fessier persistant depuis plus d'un mois ». Néanmoins, même si ces lésions n'avaient pas été étiquetées comme « érythème migrant »,

leur présence avait motivé la prescription d'une sérologie par le médecin consulté. De plus, pour deux d'entre elles, le diagnostic de maladie de Lyme avait été posé, et un traitement par amoxicilline avait été prescrit (alors que ces deux patients séropositifs ne présentaient aucun autre symptôme compatible avec un Lyme). Par conséquent, peut-être s'agit-il donc plus d'un problème de vocabulaire médical? On note qu'une étude publiée en 2004, sur la reconnaissance de lésions cutanées en tant qu'érythème migrant par des généralistes et des dermatologues, montrait que ces généralistes les reconnaissent dans 72 % des cas (contre 92% pour les dermatologues) (67). Devant une présentation cutanée atypique, peut-être serait-il donc pertinent de conseiller la réalisation d'une sérologie quatre à six semaines après l'apparition des signes cliniques?

Pour quatre patients (6,6%) on notait une incompatibilité entre le diagnostic et la clinique, puisque le diagnostic de Lyme n'était pas retenu malgré la présence d'un érythème migrant reconnu par le praticien. On constatait également que, parmi les 10 patients correspondant à la définition de « cas certains » du Réseau Sentinelles, le diagnostic de Lyme n'avait été retenu que pour six patients. Néanmoins notre classification de ces patients en « cas certains » est discutable, puisqu'elle est uniquement basée sur les réponses reçues aux questionnaires, qui ne reflètent sans doute pas l'ensemble des données d'anamnèse et cliniques en possession du médecin ayant posé le diagnostic.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, on observait une « insuffisance » de traitement pour un patient (1,6%), puisque, malgré la présence d'un érythème migrant, aucune antibiothérapie n'avait été prescrite. Ainsi, seul 85,7% des patients présentant un érythème migrant avaient été traités par amoxicilline. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Lieber M'bomeyo A et al, dans laquelle 88 % des médecins utilisaient les antibiotiques recommandés pour traiter l'érythème migrant (66).

Par ailleurs, chez les patients ayant été traités par antibiothérapie, le choix de la molécule et la posologie prescrite n'étaient pas conformes aux recommandations de la conférence de consensus, chez 30,8% des patients.

Malgré la parution de la Conférence de Consensus de la SPILF plusieurs années avant l'envoi du questionnaire, seuls 29 médecins généralistes sur 42 (69%) avaient reçu une formation sur la maladie de Lyme, ce qui dénote une mauvaise diffusion des recommandations. Pour la plupart de ces médecins (69 %), il s'agissait d'une simple autoformation. Ces chiffres restent toutefois meilleurs que ceux de l'enquête prospective réalisée en Alsace en 2001, (donc avant la parution des recommandations de 2006), qui mettait en évidence la notion de formation médicale continue sur la borréliose de Lyme chez seulement un tiers des médecins (66).

Ce travail ne semble pas mettre en évidence de différence significative entre la prise en charge des médecins ayant reçu une formation et ceux n'en ayant pas reçu. En raisonnant en terme de chiffres bruts on remarque même que 32,6% des médecins formés avait commis au moins une « erreur » contre 17,6% des médecins non formés. La formation reçue n'aurait donc à priori pas d'impact sur la prise en charge des patients. De même la prise d'un avis spécialisé ne semblait pas diminuer le nombre d'erreurs commises.

b. Interprétation des sérologies

Dans notre étude, huit médecins (12,5%) disaient s'être sentis en difficultés lors de l'interprétation des sérologies de Lyme. Néanmoins, la plupart avait pris en charge seul leur patient, puisque seuls trois d'entre eux (37,5%) avaient fait appel à un avis spécialisé. Ce taux paraît plutôt faible, sachant que l'ensemble des généralistes ayant demandé un avis n'avaient eu aucune difficulté pour obtenir cette aide et que 66,7% avaient été aidés par cette demande d'avis spécialisé (8,3% n'avaient pas répondu à cette question). Par ailleurs, le fait que ces médecins aient ressenti des difficultés d'interprétation, ou que la sérologie n°1 soit positive ou douteuse, ne semblait pas augmenter le recours à un avis spécialisé.

On remarque qu'aucun médecin biologiste n'avait été sollicité malgré l'aide précieuse qu'ils peuvent apporter dans l'analyse des résultats. Aucun des médecins interrogés n'avait non plus eu recours au CNR des *Borrelia*, qui, par le biais de sa plate forme téléphonique et de sa messagerie électronique, est à même d'aider les professionnels de santé.

De nombreux facteurs, par leur impact sur la sensibilité et la spécificité des sérologies, sont susceptibles de compliquer leur interprétation. Ils doivent donc impérativement être identifiés et pris en considération par le prescripteur. Plusieurs de ces situations étaient illustrées parmi les 64 patients étudiés. Ainsi, pour cinq patients (29,4%), la réalisation d'une sérologie n°1 trop précoce sans contrôle sérologique à distance, a pu être à l'origine de faux négatifs. En effet les cinq sérologies étaient négatives et le diagnostic de maladie de Lyme n'avait pas été retenu alors qu'il s'agissait peut-être d'authentiques borrélioses. Pour un patient, probablement atteint d'une syphilis (sérologie TPHA VDRL positive), il a été observé une réaction croisée puisque sa sérologie de Lyme était positive en IgM en Elisa mais négative en western blot, témoignant de la présence d'IgM non spécifiques. Il est donc conseillé, en cas de doute diagnostic, d'éliminer un éventuel diagnostic différentiel, notamment en prescrivant d'autres sérologies (syphilis, leptospirose, CMV, EBV, VIH...) mais également en recherchant une maladie auto-immune (dosage des anticorps anti nucléaires, facteur rhumatoïde...).

Enfin, il faut surtout retenir que le résultat de la sérologie de Lyme, n'est qu'un élément du diagnostic de la borréliose de Lyme, qui repose sur un faisceau d'arguments (anamnèse, manifestations cliniques...). Ainsi, il est intéressant de noter que chez les sept patients de l'étude présentant un érythème migrant, 71,4% avaient une sérologie négative, ce qui confirme l'intérêt très limité de la sérologie à ce stade. Ce taux est supérieur aux données de la littérature, évoquant un taux de 50% de sérologies négatives au stade primaire de la maladie (45).

c. Prise en charge des patients présentant une symptomatologie aspécifique

Parmi les manifestations cliniques ayant motivé la prescription d'une sérologie, on observait la présence de symptômes aspécifiques chez la majorité des 64 patients de l'étude. Ainsi, 57,8% d'entre eux présentaient des manifestations générales (à type de syndrome algique, syndrome fébrile ou asthénie) et 4,7% des manifestations psychiatriques. Ces manifestations non spécifiques étaient isolées chez 15 patients (23,4%). Le diagnostic de borréliose de Lyme semble donc être facilement évoqué par les médecins généralistes, même en l'absence de symptômes « typiques ».

L'un des objectifs de notre étude était d'étudier la prise en charge des patients séropositifs présentant une symptomatologie peu spécifique. Cependant, le petit effectif de notre étude ne nous a pas permis de répondre à cette problématique, puisque seulement deux patients correspondaient à cette situation. Ils avaient une sérologie positive (confirmée par au minimum une deuxième sérologie) et un antécédent de piqûre de tique, mais des manifestations cliniques peu spécifiques à type de syndrome algique. Malgré l'absence de manifestations compatibles avec une borréliose, le diagnostic de maladie de Lyme primaire avait été retenu pour ces deux patients, et un traitement par amoxicilline avait été prescrit.

Par ailleurs, aucun des patients étudiés ne correspondait à la définition du syndrome post Lyme. En effet, le seul patient ayant un antécédent de maladie de Lyme traitée, présentait un nouvel épisode de borréliose de Lyme primaire. Ce diagnostic avait été posé par le médecin interrogé, devant la présence d'un « érythème fessier » associé à une notion de morsure de tique un mois avant, et une sérologie positive.

Il est intéressant de noter que plusieurs médecins semblaient avoir privilégié le résultat sérologique à la clinique. Ainsi, quelle que soit la symptomatologie clinique, la séropositivité du patient, (même si elle n'était pas systématiquement associée au diagnostic de Lyme), entraînait systématiquement la prescription d'une antibiothérapie (à l'exception du patient pour lequel la sérologie de contrôle à J12 était négative).

4. Perspectives

Notre étude met en évidence une application insuffisante des recommandations de la conférence de consensus de 2006 par les généralistes sarthois, et ce, même chez les médecins ayant reçu une formation sur la borréliose de Lyme au cours des six dernières années. On observe également une diffusion insuffisante de ces recommandations auprès des généralistes interrogés puisque presque un tiers d'entre eux n'y avaient pas eu accès.

Afin d'améliorer la formation des médecins généralistes et de favoriser l'application de la conférence de consensus de 2006, différentes mesures peuvent être envisagées.

Il serait tout d'abord intéressant que l'ensemble des médecins puissent avoir accès à une nouvelle formation sur la borréliose de Lyme, par le biais de nouvelles recommandations ou d'une formation médicale continue. Dans les deux cas, il faudrait que le message délivré soit concis et insiste sur les points clés correspondant aux principales difficultés observées. On pourrait ainsi rappeler les situations au cours desquelles la prescription d'une sérologie de Lyme n'est pas indiquée, l'indication systématique à une antibiothérapie en cas d'érythème migrant...

Ensuite, quelques rappels clairs concernant l'interprétation des sérologies, pourraient être ajoutés au résultat sérologique, stipulant par exemple l'importance de respecter un délai minimum de quatre à six semaines entre le contagion et le prélèvement, pour permettre à la sérologie de se positiver, ou encore la nécessité de contrôler toute sérologie douteuse.

Ces actions menées à différentes étapes du diagnostic de maladie de Lyme pourraient permettre d'utiliser la sérologie de Lyme à meilleur escient et d'ainsi réduire les dépenses de santé liées à sa prescription, tout en augmentant le nombre de maladie de Lyme diagnostiquée à la phase primaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. *European concerted action on Lyme borreliosis* [En ligne]. [Consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur : <http://www.eucalb.com/>>
2. Institut Pasteur. *Fiches sur les maladies infectieuses: maladie de Lyme* [En ligne]. [Consulté le 2 mai 2012]. <Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/maladie-de-lyme>>
3. *La maladie de Lyme* [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008. [Consulté le 27 mai 2014]. <Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lyme-FRfrPub12159.pdf>>
4. Stanek G, Reiter M. *The expanding Lyme Borrelia complex; clinical significance of genomic species?* Clinical Microbiology and Infection. 2011 Apr;17(4):487–93.
5. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G et al. *Lyme borreliosis in Europe*. Euro Surveill. 2011 Jan;16(27):1–8.
6. European Center For Disease Prevention and Control. *Factsheet for health professional* [En ligne]. 2010. [Consulté le 27 mai 2014] <Disponible sur: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/lyme_disease/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx>
7. Estrada-Peña A, Ortega C, Sánchez N et al. *Correlation of Borrelia burgdorferi sensu lato prevalence in questing Ixodes ricinus ticks with specific abiotic traits in the western palearctic*. Applied and Environmental Microbiology 2011. Jun;77(11):3838–45.
8. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED 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 Disease. 2006 Nov p. 1089–134.
9. Haut conseil de la Santé Publique. *Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir; Informations destinées aux professionnels de santé* [En ligne]. 2010. [Consulté le 27 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100129_Lyme.pdf>
10. Institut de Veille Sanitaire. *Dossier Thématique: Maladies à transmission vectorielle: Borréliose de Lyme* [En ligne]. 2013. [Consulté le 27 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme>>
11. European Center For Disease Prevention and Control. *Tick species: distribution map* [En ligne]. 2014. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET-maps-tick-species.aspx>>
12. Rauter C, Hartung T. *Prevalence of Borrelia burgdorferi Sensu Lato Genospecies in Ixodes ricinus Ticks in Europe: a Metaanalysis*. Applied and Environmental Microbiology. 2005;71(11).

13. Chapuis J, Ferquel E, Patey O et al. *Borréliose de Lyme: situation générale et conséquences de l'introduction en Île de France d'un nouvel hôte, le tamia de Sibérie*. Bulletin épidémiologique Hebdomadaire. 2010;6–8.
14. Margos G, Vollmer S a, Cornet M et al. *A new Borrelia species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes*. Applied and Environmental Microbiology. 2009 Aug;75(16):5410–6.
15. European Center For Disease Prevention and Control. *Ixodes ricinus*. [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/ticks/Pages/ixodes-ricinus.aspx>>
16. World Health Organization. *WHO European Region: France statistics summary (2002-present)* [En ligne]. 2013. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=country&vid=8800>>
17. Unité Mixte de Recherche en Santé, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Pierre et Marie Curie. *Réseau Sentinelles: bilan annuel 2009* [En ligne]. 2009 p. 105–7. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>>
18. Unité Mixte de Recherche en Santé, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Pierre et Marie Curie. *Réseau sentinelles: bilan annuel 2010* [En ligne]. 2010 Jan p. 74–6. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>>
19. Unité Mixte de Recherche en Santé, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Pierre et Marie Curie. *Réseau Sentinelles: bilan annuel 2011* [En ligne]. 2011 p. 72–3. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>>
20. Unité Mixte de Recherche en Santé, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Pierre et Marie Curie. *Réseau Sentinelles: bilan annuel 2012* [En ligne]. 2012 p. 69–70. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>>
21. Kurtenbach K, Hanincová K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH. *Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis*. Nature Reviews Microbiology. 2006 Sep;4(9):660–9.
22. Center for Disease and Prevention. *Lyme Disease* [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.cdc.gov/lyme/>>
23. Center for disease Control and Prevention. *Reported cases of Lyme disease by state or locality 2003-2012* [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/reportedcases_statelocality.html>
24. Kuehn BM. *CDC estimates 300,000 US cases of Lyme disease annually*. the Journal of the American Medical Association. 2013 Sep 18;310(11):1110.
25. Lindgren E, Ebi KL, Johannesson M. *Climate change and communicable diseases in the EU Member States* [En ligne]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2010. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1003_TED_handbook_climatechange.pdf>

26. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P et al. *Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe*. Clinical Microbiology and Infection. 2011 Jan p. 69–79.
27. El Yamani M, Fillet A-M. *Agents biologiques et maladies infectieuses émergentes* [En ligne]. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. 2006. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/files/AFSSEAgents_biologiques.pdf>
28. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *16ème Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives* [En ligne]. 2007. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf>
29. Centre National de Référence des Borrélia. *Rapport annuel d'activité, année 2011* [En ligne]. 2011 p. 1–116. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borreliara.jsp?id=2>>
30. France. Office National des Forêts. *Chiffres clés de la direction territoriale Centre Ouest Limousin Auvergne* [En ligne]. [consulté le 27 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.onf.fr/centre_ouest_auvergne_limousin/sommaire/onf/chiffres_cles/20100331-104729-933121/@@index.html>
31. Capek I. *Définition de priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2008-2009*. [En ligne]. Institut de Veille Sanitaire. 31. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/zoonose_non_alimentaire/rapport_zoonoses_non_alimentaires.pdf>
32. Leport C, Guégan JF. *Les maladies infectieuses émergentes: état de la situation et perspectives* [En ligne]. Haut Conseil de la Santé Publique. 2010. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=213>>
33. Githeko AK, Lindsay SW, Confalonieri UE et al. *Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis*. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(5).
34. Pascal M. *Impacts sanitaires du changement climatique en France. Quels enjeux pour l'InVS?* [En ligne]. Institut de Veille Sanitaire. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_721>
35. Lindgren E, Jaenson TGT. *Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures* [En ligne]. World Health Organization. 2006. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf>
36. Commission des Communautés Européennes. *Les effets du changement climatique sur la santé humaine, animale et végétale* [En ligne]. 2009. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/climate/docs/com_2009-147_fr.pdf>
37. *Le Réseau Sentinelles: présentation* [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=presentation>>
38. Centre National de Référence des Borrélia des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borreliaindex.jsp?id=1>>

39. Mutualité Sociale Agricole. *Le réseau de zoonosurveillance de la MSA: ses missions* [En ligne]. [consulté le 27 mai 2014]. <Disponible sur: http://references-sante-securite.msa.fr/files/SST/SST_1214986649336_AFFICHE.pdf>
40. Mutalité Sociale Agricole. *Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tique chez des professionnels de santé exposés dans le Grand Est de la France, 2002-2003*. <Disponible sur http://www.inma.fr/files/file/zoonoses/lyme_06_etud_sero_GrandEst_MSA.pdf>
41. Institut de Veille Sanitaire. *Missions des Cire* [En ligne]. 2011 [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Regions-et-territoires/Missions-des-Cire>>
42. Legifrance. *Article R231-61-1 du code du travail* [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BA46577FB704B578694878D7C2BA1A02.tpdjo17v_2?idArticle=LEGIARTI000018512787&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20080430>
43. Abadia G, Brisbart C, Cosset Y et al. *Les maladies professionnelles: Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole* [En ligne]. Institut National de Recherche et de Sécurité. 2012 p. 232; 233; 287; 288. <Disponible sur: http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED_835>
44. Lipsker D. *Dermatological aspects of Lyme borreliosis*. Médecine et maladies infectieuses. 2007;37(7-8):540–7.
45. Pilly E. *Borréliose de Lyme et autres borrélioses*. CMIT ALINEA PLUS, editor. 2013. p. 327–30.
46. Clarissou J, Song A, Bernede C et al. *Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS)*. Med. Mal. Infect. 2009 Feb;39(2):108–15.
47. The International Lyme and Associated Disease Society. *Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease* [En ligne]. 2004. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.ilads.org/lyme/ILADS_Guidelines.pdf>
48. Brorson O. *Transformation of cystic forms of Borrelia burgdorferi to normal, mobile spirochetes*. Infection. 1997; 25(4):240-6
49. Feder H, M. B Barbara, Jr BJB, Johnson B et al. *A critical appraisal of "Chronic Lyme Disease."* New England Journal of Medicine. 2007;357:1422–30.
50. Institut de Veille Sanitaire. *La maladie de Lyme; Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace, mars 2001- février 2003* [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2005/lyme_alsace/>
51. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs salariés. *Biologie médicale: Nomenclature des actes*. 2014. [En ligne]. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf>
52. Remy V. *Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des manifestations de la borréliose de Lyme*. Med. Mal. Infect. [En ligne]. 2007 [consulté le 29 mai 2014];37(7-8):410–21. <Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360138>>
53. Jaulhac B, Koebel C, de Martino S. *Le point sur le diagnostic de la maladie de Lyme*. Revue Francophone des Laboratoires. 2011 Feb;2011(429):42–3.

54. J.C. Yombi, M. Devos, B. Kabamba et al. *Sérologies infectieuses: aspects diagnostiques et vaccinations*. Louvain Medical. 2006;126–35.
55. Burrascano J. *Diagnostic hints and treatment guidelines for lyme and other tick borne illnesses* [En ligne]. International Lyme and Associated Disease Society. 2008. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.ilads.org/lyme_disease/treatment_guidelines.html
56. Assous MV, Biofarma. *Cahier de formation biologie médicale: Borréliose de Lyme*. Cahier de Formation Biofarma. 2005.
57. Eileen Hilton, James DeVoti, Jorge L Benach et al. *Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States*. The american ournal of medicine. 1999;106(4):404–9.
58. Thorin C, Rigaud E, Capek I et al. *Seroprevalence of Lyme Borreliosis and tick-borne encephalitis in workers at risk, in eastern France*. Medecine et maladies infectieuses. 2008 Oct;38(10):533–42.
59. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Decision du 02 janvier 2012, relative à la suspension de la fabrication, de la distribution en gros, de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la publicité, de l'utilisation, de la prescription et de la délivrance du produit dénommé TIC TOX*. 2012;2–3. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3acc31cd0de20a981cf9each189c4286.pdf>
60. Institut National de Santé Publique du Quebec. *Maladie de Lyme* [En ligne]. 2009. <Disponible sur: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1042_Lyme2009.pdf>
61. Haut Conseil de la Santé Publique. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2013*. Bulletin épidémiologique Hebdomadaire. 2013;
62. Centre National de Référence des Borrélia. *Résumé du rapport annuel d'activité, année 2009* [En ligne]. 2009 p. 1–58. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borreliara.jsp?id=2>>
63. Centre National de Référence des Borrélia. *Rapport annuel d'activité, année 2010* [En ligne]. 2010 p. 1–93. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borreliara.jsp?id=2>>
64. Centre National de Référence des Borrelia. *Rapport annuel d'activité, année 2008* [En ligne]. 2008 p. 1–68. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: <http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borreliara.jsp?id=2>>
65. Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F et al. *disease expression of lyme borreliosis in northeastern France*. European jouranl of clinical microbiology and infectious disease. 2001;
66. Lieber M'bomeyo A, Hedelin G LD. *The level of knowledge of general practitioners regarding the early phase of Lyme borreliosis. Survey conducted among 106 general practitioners*. Press. Med. 2003. DOI: PM-11-2003-32-37-C1-0755-4982-101019-ART2
67. Lipsker D, Lieber-Mbomeyo A, Hedelin G. *How accurate is a clinical diagnosis of erythema chronicum migrans? Prospective study comparing the diagnostic accuracy of general practitioners and dermatologists in an area where lyme borreliosis is endemic*. Archives of Dermatology. 2004 May;140(5):620–1.

68. Center for disease Control and Prevention. *Lyme disease: two-tiered testing decision tree* [En ligne]. 2011 [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.cdc.gov/lyme/healthcare/clinician_twotier.html >
69. Sue O'Connell. *Recommandations for diagnosis and treatment of Lyme borreliosis: guidelines and consensus papers from specialist societies and expert groups in Europe and North America*. [En ligne]. European concerted action on Lyme borreliosis. [consulté le 29 mai 2014]. <Disponible sur: http://www.aldf.com/pdf/ECCMID_Poster_4.22.10.pdf

Annexe 1 : Epidémiologie de la borréliose de Lyme en France entre 1999 et 2009, (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2010) (13)

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

Tableau 10 : Etudes d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur *Ixodes ricinus* en France entre 1999 et 2009 (BEH 2010) (13)

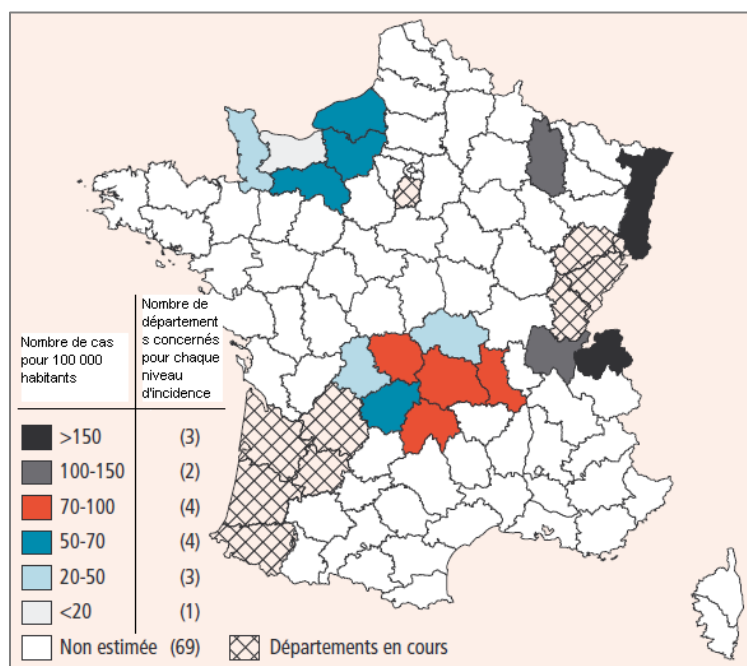


Figure 22 : Incidence de la borréliose de Lyme par département en France métropolitaine (2001-2009) (BEH 2010)(13)

Annexe 2 : Epidémiologie de la borréliose de Lyme en France entre 2009 et 2012, (Données du Réseau Sentinelles) (17) (18) (19) (20)

Année	Nombre de cas déclarés	Estimation du taux d'incidence annuelle	Estimation de l'incidence annuelle
2009	80	46 cas pour 100 000 habitants (IC95% : 34 - 58)	29 072 cas (IC95% : 21 222 – 36 922)
2010	84	42 cas / 100 000 habitants (IC95% : 32 - 52)	26 227cas (IC95% : 19 684 – 32 770)
2011	94	41 cas / 100 000 habitants (IC95% : 31-51)	26 166 cas (IC95% : 20 012 – 32 320)
2012	85	44 cas/ 100 000 habitants (IC95% : 32-56)	27 817 cas (IC95% : 19 876-35 758)

Tableau 11 : Incidence annuelle de la borréliose de Lyme en France de 2009 à 2012 (Réseau Sentinelles, bilans annuels 2009, 2010, 2011, 2012) (17) (18) (19) (20)

Région	Nombre de cas de borréliose de Lyme	Taux d'incidence pour 100 000 habitants et IC95%
1 Alsace	4	92 [1 ; 183]
2 Aquitaine	0	0 [0 ; 0]
3 Auvergne	6	57 [11 ; 103]
4 Basse-Normandie	2	149 [0 ; 428]
5 Bourgogne	0	0 [0 ; 0]
6 Bretagne	2	24 [0 ; 57]
7 Centre	4	44 [0 ; 90]
8 Champagne-Ardenne	2	51 [0 ; 122]
9 Corse	2	35 [0 ; 85]
10 Franche-Comté	4	66 [0 ; 134]
11 Haute-Normandie	1	31 [0 ; 92]
12 Languedoc-Roussillon	0	0 [0 ; 0]
13 Limousin	1	29 [0 ; 85]
14 Lorraine	0	0 [0 ; 0]
15 Midi-Pyrénées	7	144 [27 ; 261]
16 Nord-Pas-de-Calais	0	0 [0 ; 0]
17 Pays de la Loire	1	27 [0 ; 80]
18 Picardie	0	0 [0 ; 0]
19 Poitou-Charentes	2	85 [0 ; 205]
20 Provence-Alpes-Côte-D'azur	3	28 [0 ; 60]
21 Ile-de-France	5	26 [3 ; 49]
22 Rhône-Alpes	39	121 [82 ; 160]
France métropolitaine	85	

Tableau 12 : Taux d'incidence annuel et distribution des cas validés de maladie de Lyme vus en consultation de médecine générale en 2012 par région, avec l'intervalle de confiance à 95% (Réseau Sentinelle, Bilan annuel 2012) (20)

Annexe 3 : Tableaux des maladies professionnelles (43)

5 bis			RÉGIME AGRICOLE
Maladie de Lyme			
Date de création : Décret du 19 mars 1999		Dernière mise à jour : -	
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies	
Les manifestations cliniques suivantes de Borreliose de Lyme :			
1. Manifestation primaire Érythème migrant de Lipschutz, avec ou sans signes généraux.	30 jours	Travaux exposant à la bactérie infestant des hôtes vecteurs (tiques du genre <i>Ixodes</i>) ou des hôtes réservoirs (vertébrés sauvages ou domestiques) et effectués sur toute zone présentant un couvert végétal tel que forêt, bois, bocage, steppe ou lande.	
2. Manifestations secondaires Troubles neurologiques : méningite lymphocytaire, parfois isolée ou associée à : - douleurs radiculaires ; - troubles de la sensibilité ; - atteinte des nerfs périphériques et crâniens (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth). Troubles cardiaques : - troubles de la conduction ; - péricardite. Troubles articulaires : - oligoarthritis régressive.	6 mois	Travaux de soins aux animaux vertébrés.	
3. Manifestations tertiaires - encéphalomyélite progressive ; - dermatite chronique atrophique ; - arthrite chronique destructive. Pour les manifestations secondaires et tertiaires, le diagnostic doit être confirmé par un examen biologique spécifique.	10 ans		

Tableau 13 : Tableau des maladies professionnelles 5Bis du Régime agricole (43)

19 suite

RÉGIME GÉNÉRAL

Spirochétoses (à l'exception des tréponématoses)

Date de création : Décret du 12 juillet 1936*

Dernière mise à jour : Décret du 7 octobre 2009

Décret du 10 novembre 1942

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- B - Les manifestations cliniques suivantes de Borreliose de Lyme : 1. Manifestation primaire : Erythème migrant de Lipschutz, avec ou sans signes généraux. 2. Manifestations secondaires Troubles neurologiques : Méningite lymphocytaire, parfois isolée ou associée à : - douleurs radiculaires ; - troubles de la sensibilité ; - atteinte des nerfs périphériques et crâniens (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth). Troubles cardiaques : Troubles de la conduction ; Péricardite. Troubles articulaires : Oligoarthritis régressive. 3. Manifestations tertiaires Encéphalo-myélite progressive ; Dermatite chronique atrophique ; Arthrite chronique destructive. Pour les manifestations secondaires et tertiaires, le diagnostic doit être confirmé par une sérologie, à un taux considéré comme significatif pour un des sous-groupes génomiques de <i>Borrelia burgdorferi</i>.	30 jours 6 mois 10 ans	- B - Travaux suivants exposant à la bactérie infestant des hôtes vecteurs (tiques du genre ixodes) ou des hôtes réservoirs (vertébrés sauvages ou domestiques) et effectués sur toute zone présentant un couvert végétal tel que forêt, bois, bocage, steppe ou lande : - expertise agricole et foncière, arpentage et levé de plan ; - pose et entretien des lignes électriques, téléphoniques, des réseaux de gaz, d'eau d'assainissement ; - construction et entretien des voies de circulation. Travaux de soins aux animaux vertébrés. Travaux mettant au contact de l'agent pathogène ou de son vecteur dans les laboratoires de bactériologie et de parasitologie.

* Tableau créé partiellement en 1936 sous le tableau n° 7 « Maladies contractées dans les égouts »

Tableau 14 : Tableau des maladies professionnelles 19B du Régime général (43)

Annexe 4 : Traitement de la borréliose de Lyme (recommandations internationales) (69)

Diagnostic / Treatment Guideline	Diagnostic criteria specified?	Erythema migrans	Early disseminated (non-nervous system)	Neuroborreliosis	Lyme arthritis
Czech Republic Vanousova D, Hercegovca J. Lyme borreliosis treatment. <i>Dermatol Ther</i> 2008;21:101-9.	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (14-21 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 5MIU qid (14-21 days) or Doxycycline 100-200mg bd (14-28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 5MIU qid (14-21 days) or Doxycycline 100-200mg bd (14-28 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid (21-28 days) or Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)
Denmark Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Selskab for Infektions medicin og Dansk Neurologisk Selskab 2006 35pp. Dessau R, Bangsborg JM, Ejlersten TP et al. <i>Ugeskr Laeger</i> 2006;168:2805-7 (summary)	Yes	Penicillin V 1.5MIU tid or Doxycycline 200mg stat then 100mg daily or Cefuroxime axetil 500mg bd (10 days)	Doxycycline 100mg bd or Penicillin V 1.5MIU tid (10 days)	Penicillin G 5MIU qid (10 days) or Doxycycline 200mg bd on day 1, then 100mg bd (14 days) or Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid (10 days) Agents given for 14 days for late NB	Penicillin V 1.5MIU tid or Doxycycline 100mg bd (21 days)
Finland Oksi J, Seppala IJ, Hytonen J. Lymen borreliosisin diagnostiikka ja hoito. <i>Duodecim</i> 2008;124:1483-91	Yes	Amoxicillin 500mg-1g tid or Doxycycline 100mg bd (14 days)	<i>Carditis:</i> Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)	Ceftriaxone 2g daily (14-21 days) or Doxycycline 100mg bd (1-3 months)	Ceftriaxone 2g daily (14-21 days) or Amoxicillin 500mg tid or Doxycycline 100mg bd (1-2 months)
France Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise. Lyme borreliosis: diagnostic, therapeutic and preventive approaches. <i>Med Mal Infect</i> 2007; 37(S3), 8153-74.	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (21-28 days) <i>Carditis:</i> Ceftriaxone 2g od (21-28days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 18-24MIU daily (21-28 days) or Doxycycline 200mg daily (isolated facial palsy [14-21days] or if other agents contraindicated [21-28 days])	Doxycycline 200mg daily or Amoxicillin 1g tid (21-28 days, extended up to 90 days if persistent) or Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)
Germany Leitlinien der Deutschen Gesellschaft fur Neurologie 2008 http://leitlinien.net/ AWMF Leitlinien-Register Nr 030/071	Yes	Not applicable	Not applicable	Doxycycline 100mg bd or tid Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 18-24 MIU daily (Acute neuroborreliosis: 14 days) (Late NB: iv first line: 14-21 days)	Not applicable
Germany Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2009 http://leitlinien.net/ AWMF Leitlinien-Register Nr 013/044	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Cefuroxime 500mg bd (14-21 days) or Azithromycin 250mg bd (5-10 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid (21-30 days)	Not applicable	Not applicable
Netherlands CBO Richtlijn Lyme Borreliose 2004 ISBN: 90-76906-89-0 Speelman P, de Jongh BM, Wolfs TF, Wittenberg ; CBO. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2004;148:659-63. (summary)	Yes	Doxycycline 100mg bd (10 days) or Amoxicillin 500mg tid (14 days)	Doxycycline 100mg bd (21 days) or Ceftriaxone 2g daily (carditis) (14 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 2-3 MIU 4 hourly (Acute neuroborreliosis: 14 days; late NB: 30 days) or Doxycycline 200mg bd (Acute neuroborreliosis: 21 days; late NB: 30 days)	Doxycycline 100mg bd (30 days) or Amoxicillin 500mg tid (30 days) or Ceftriaxone 2g daily (14 days)
Norway Ljøstad U, Mygland A. Lyme-borreliose hos voksne. <i>Tidsskr Nor Lægeforen</i> 2008; 128: 1175-8. Norak legemiddelhandbok for helsepersonell (www.legemiddelhandboka.no)	Yes	Doxycycline 200mg daily or Amoxicillin 500mg tid (14 days)	Doxycycline 200mg daily (14 days) (Alternatively for carditis: Ceftriaxone 2g daily for 14 days)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 5MIU qid or Doxycycline 200mg daily (14-28 days)	Doxycycline 200mg daily (20-30 days)
Poland Flisiak R, Panewicz S. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis: recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. <i>Przegl Epidemiol</i> 2008;62:193-199.	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14-28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 3-4 MIU four-hourly (14-28 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 3-4MIU four-hourly (14-28 days)
Slovenia Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 1999;111:911-915	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg – 1g tid or Cefuroxime 500mg bd or Penicillin V 0.5-2MIU tid (14 days; range 10-30) or Azithromycin 1g on day 1; 500mg daily for 4 days.	Doxycycline 100mg-200mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Cefuroxime 500mg bd (14 days; range 10-21)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 20 MIU daily (14 days; range 10-30) or Doxycycline 200mg bd (28 days; range 14-30)	Doxycycline 100mg-200mg bd or Amoxicillin 0.5-1g tid or Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 20MIU daily (14 days; range 10-30)
Sweden Läkemedelsbehandling av borreliainfektion - ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 4:2009:12-17	Yes	Penicillin V 1g tid or Doxycycline 100mg bd (10 days)	Doxycycline 100mg bd (10 days) Alternative for carditis: Doxycycline 100mg bd or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	Doxycycline 200mg daily (14 days) or 200mg bd (10 days) or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (14 days)
Switzerland Evivon J, Aebi C, Francioli P et al. Borreliose de Lyme. Diagnostique et traitement de la borreliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant: recommandations de la Societe Suisse d'Infectiologie. <i>Rev Med Suisse</i> 2006; 2, 19-40.	Yes	Doxycycline 100mg bd (10 days) or Amoxicillin 500mg tid (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid (14-21 days) <i>Carditis with AV III block</i> Ceftriaxone 2g daily (28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 3-4MIU x 6/day (28 days) <i>Isolated facial palsy:</i> Doxycycline 100mg bd or ceftriaxone 2 g daily (14-21days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid (30-60 days)

European Federation of Neurological Societies <i>Mygland A, Ljostad U, Fingerle V et al. European Federation of Neurological Societies guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis Eur J Neurol 2010;17:8-16</i>	Yes	Not applicable	Not applicable	<i>Early NB without encephalitis, myelitis or vasculitis:</i> Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (14 days) <i>Early encephalitis or myelitis:</i> Ceftriaxone 2g daily (14 days) <i>Late encephalomyelitis or vasculitis:</i> Ceftriaxone 2g daily (21 days) <i>ACA and peripheral neuropathy:</i> Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (21d)	Not applicable
EUCALB website <i>European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis</i> http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php (Accessed 8 th September 2010)	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Penicillin V 1-1.5MIU tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 10-21)	Doxycycline 100 mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Penicillin V 1g tid or Ceftriaxone 2g daily (21 days; range 14-30)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 20MIU daily (14 days; range 10-30) or Doxycycline 100-200 mg bd (21 days; range 14-30)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Ceftriaxone 2g daily (21 days; range 14-30 days)
USA <i>Wormser GP, Dattwyler DJ, Shapiro ED et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43, 1089-1134. (Upheld by the Lyme Disease Guideline Review Panel of IDSA, 2010: Lantos PM et al. CID 2010;51:1-5)</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd (14 days; range 10-21) or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 14-21)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 14-21) <i>Carditis:</i> As above or start with Ceftriaxone 2g daily (see g/ls)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2 g tid or Penicillin G 3-4MIU x 6/day (14 days; range 10-28) or Doxycycline 100-200mg bd (21 days; range 14-28)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500 mg bd (28 days)
USA <i>Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice Parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:1-12.</i>	Yes	Not applicable	Not applicable	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 3-4 MIU x 6/day or Doxycycline 100-200 mg bd (14 days; range 10-28)	Not applicable

Tableau 15 : Résumé des recommandations Européennes et Américaines, concernant le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme (69)

Annexe 5 : Courrier et questionnaire adressés aux médecins généralistes

Le 29 septembre 2012,

Objet :
**Participation à une thèse sur la prise en charge
de la maladie de Lyme en médecine générale.**

Chère Consœur, Cher Confrère,

Je me permets de vous solliciter dans le cadre de la réalisation d'une étude sur la prise en charge des cas suspects de Borréliose de Lyme par les médecins généralistes sarthois. Cette étude sera réalisée sous la direction du Dr Nicolas VARACHE, chef du service de Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier du Mans, et constituera ma thèse d'exercice en médecine générale.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'indication des prescriptions de sérologies de *Borrelia Burgdorferi*, leur interprétation, la prise en charge des patients suspects de Lyme, mais surtout de mettre en évidence les problématiques rencontrées en médecine générale. Pour cela, nous sommes partis des sérologies de maladie de Lyme demandées en externe, au laboratoire du Centre Hospitalier du Mans.

En analysant les sérologies Lyme techniquées au sein du laboratoire du CHM entre janvier 2008 et septembre 2011, j'ai pu constater que vous étiez à l'origine d'au moins l'une de ces prescriptions.

Si vous acceptez de participer à cette étude, je vous demanderais de bien vouloir répondre au court questionnaire ci-joint (1 questionnaire par patient), sans oublier de signer et dater le consentement me permettant d'utiliser vos réponses, et de me le renvoyer. Je suis tout à fait consciente que votre temps est précieux, aussi je vous serai très reconnaissante si vous prenez le temps de participer à ce travail de recherche.

Les réponses seront analysées dans le respect absolu de votre anonymat et de celui de votre patient. Vous bénéficierez bien sûr, si vous le souhaitez, d'un retour sur les résultats de cette étude. Dans ce cas, merci de bien vouloir noter votre adresse e-mail à la fin du questionnaire. Pour toute question concernant cette étude n'hésitez pas à me contacter.

En vous remerciant par avance pour votre participation,

Bien confraternellement,

Sophie TORRES

NOM, Prénom, date de naissance du patient

Patient n°

Sérologie n° 1 : date et conclusion

Sérologie n° 2 : date et conclusion

Patient n°

QUESTIONNAIRE

La sérologie n°1 ci-dessus était-elle la première sérologie prescrite pour explorer la symptomatologie présentée par votre patient(e)?

☐ Oui : **Dans ce cas, je vous demanderais de vous baser sur le résultat de cette sérologie n°1 pour répondre à l'ensemble du questionnaire.**

☐ Non : Date de la première sérologie réalisée pour cet épisode clinique : ____ / ____ / ____
Résultat :

		Positif	Douteux	Négatif
Conclusion sérologique				
En Elisa	IgM			
	IgG			
En Western Blot	IgM			
	IgG			

Dans ce cas, je vous demanderais de vous baser sur le résultat de cette première sérologie pour répondre à l'ensemble du questionnaire.

Quelle a alors été l'indication de la prescription d'une nouvelle sérologie (sérologie n°1) ?

- ☐ Contrôle d'une sérologie initiale négative ou douteuse (séroconversion ?)
- ☐ Confirmation de la positivité d'une sérologie
- ☐ Suivi évolutif de la sérologie sous traitement
- ☐ Autre :

TERRAIN

Avant cet épisode clinique évocateur de Lyme :

Votre patient(e) avait t-il/elle déjà eu une sérologie Lyme ? ☐ Oui ☐ Non, Si oui :

Date : ____ / ____ / ____ (si plusieurs sérologies ont été réalisées, résultat de la plus récente)

Résultat :

		Positif	Douteux	Négatif
Conclusion sérologique				
En Elisa	IgM			
	IgG			
En Western Blot	IgM			
	IgG			

Votre patient(e) a-t-il/elle déjà été traité(e) pour une maladie de Lyme ? ☐ Oui ☐ Non, Si oui :

Nature et durée du traitement :

Une sérologie syphilitique a-t-elle été réalisée ? ☐ Oui : ☐ positive ☐ négative (TPHA : VDRL :)
☐ Non

CONTAGE

Votre patient a-t-il un antécédent de piqûre de tique ? ☐ Non ☐ Oui (☐ Unique ☐ Multiple)

Si oui, à quelle date a/ont-t-elle(s) été objectivée(s) ?

Votre patient était-il demandeur de la réalisation d'une sérologie de Lyme ? ☐ Oui ☐ Non

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Au moment où la première sérologie a été prescrite, quelles manifestations cliniques évocatrices d'une maladie de Lyme présentait votre patient(e) ?

- ☐ Manifestations **générales** : ☐ Syndrome algique ☐ Syndrome fébrile ☐ Asthénie
- ☐ Manifestations **cutanées** : ☐ Erythème migrans
☐ Lymphocytome cutané bénin
☐ Acrodermatite chronique atrophique
☐ Autres :
- ☐ Manifestations **neurologiques** : ☐ Méningoradiculite : ☐ Paralysie faciale ☐ Autre localisation :
☐ Méningite aiguë
☐ Myélite aiguë
☐ Encéphalite
☐ Encéphalomyélite chronique
☐ Polyneuropathie sensitive axonale
☐ Autres :
- ☐ Manifestations **articulaires** : arthrite, type : ☐ Mono-arthrite ☐ Oligo-arthrite ☐ Poly-arthrite
Evolution : ☐ aiguë ☐ chronique (> 3 mois)
- ☐ Manifestations **cardiaques**, précisez :
- ☐ Manifestations **oculaires**, précisez :
- ☐ Manifestations **psychiatriques**, précisez :
- ☐ Autre :

Quelle a été le délai entre l'apparition de ces manifestations et la réalisation cette première sérologie ?

- ☐ < 6 semaines ☐ entre 6 et 9 semaines ☐ entre 9 semaines et 6 mois ☐ > 6 mois

Vous êtes-vous senti en difficulté lors de l'interprétation de cette sérologie ? ☐ Oui ☐ Non

AVIS SPECIALISE

Suite à l'obtention du résultat sérologique, avez-vous eu recours à un confrère spécialiste dans le cadre de la prise en charge de votre patient(e) ? ☐ Oui ☐ Non Si oui lequel ?

- ☐ Infectiologue
☐ Interniste
☐ Autre :

S'agissait-il ☐ D'un avis téléphonique
☐ D'une consultation spécialisée
☐ D'une hospitalisation

Vous a-t-il semblé difficile d'obtenir cet avis ? ☐ Oui ☐ Non

Cette intervention ☐ Vous a permis de poser un diagnostic
☐ Vous a permis d'avancer dans le diagnostic
☐ Vous a aidé à mettre en place une prise en charge thérapeutique
☐ Ne vous a pas aidé

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Une autre sérologie Lyme (sérologie n°2), a été réalisée dans notre laboratoire durant la période étudiée. Quelle était l'indication de sa prescription ?

- ☐ Contrôle d'une sérologie initiale négative ou douteuse (séroconversion ?)
☐ Confirmation de la positivité d'une sérologie
☐ Suivi évolutif de la sérologie sous traitement
☐ Nouvel épisode infectieux évocateur d'un épisode de maladie de Lyme
☐ Autre :

D'autres examens ont-ils été réalisés dans le but d'étayer le diagnostic de Borréliose de Lyme ?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquels ?

☐ Nouvelle sérologie de Lyme: (en dehors de celle citée ci-dessus) Date : ____/____/____ Résultat :

		Positif	Douteux	Négatif
Conclusion sérologique				
En Elisa	IgM			
	IgG			
En Western Blot	IgM			
	IgG			

☐ Ponction lombaire : Date : Résultat :
☐ Biopsie cutanée : Date : Résultat :
☐ Ponction articulaire : Date : Résultat :

DIAGNOSTIC Quel diagnostic a finalement été retenu pour expliquer la symptomatologie ?

☐ Maladie de Lyme : ☐ Certaine ☐ Probable ☐ Possible
Stade : ☐ primaire ☐ secondaire ☐ tertiaire
☐ Autre pathologie:.....
☐ Absence d'étiologie retrouvée

TRAITEMENT Quel traitement a reçu votre patient pour cet épisode?

☐ Absence de traitement spécifique entrepris
☐ Antibiothérapie: Nature?..... Posologie ? Durée ?.....
☐ Autre traitement, lequel :
☐ Prescripteur : ☐ Vous-même ☐ Autre :

EVOLUTION Quelle a été l'évolution clinique de votre patient ?

☐ Persistance des symptômes durée :
☐ Disparition des symptômes ☐ Spontanée
☐ Sous traitement, délai après début du traitement :
☐ Apparition d'autres symptômes, lesquels ?

SOURCES D'INFORMATIONS

Avez-vous reçu une formation au cours des 6 dernières années sur la Borréliose de Lyme ? ☐ Oui ☐ Non
Quelle en était la source ?

☐ Auto-formation : ☐ Conférence de consensus, recommandations ☐ Revues scientifiques ☐ livres
☐ Formation médicale continue
☐ Autre

Commentaires libres :.....
.....
.....
.....

Je soussigné Dr, (e-mail :)

Autorise l'utilisation des résultats de sérologie Lyme de mon patient, dans le cadre de la réalisation de la thèse de Sophie TORRES. Ces données ainsi que mes réponses resteront strictement anonymes.

Le / / Signature

Titre de thèse :

Borréliose de Lyme :

Evaluation des pratiques des médecins généralistes sarthois, à partir des sérologies de 64 patients.

RESUME

Introduction : La borréliose de Lyme représente un enjeu majeur de Santé Publique, de par la potentielle sévérité de ses manifestations cliniques, son caractère émergent et sa fréquence. En France, même si une Conférence de Consensus cadre sa prise en charge depuis 2006, elle peut poser des problèmes notamment diagnostiques, du fait de sa clinique polymorphe et de sa sérologie d'interprétation complexe. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'application de ces recommandations par les médecins généralistes sarthois, d'analyser les difficultés rencontrées par ces derniers dans l'interprétation des sérologies de Lyme, et d'étudier la prise en charge des symptômes aspécifiques des patients séropositifs (en particulier du syndrome post-Lyme).

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, à partir de 456 sérologies de Lyme analysées au laboratoire du Centre Hospitalier du Mans, entre le 09 janvier 2008 et le 26 septembre 2011. Parmi ces sérologies, 359 avaient été demandées par des médecins généralistes sarthois, auxquels nous avons adressé, en octobre 2012, 240 questionnaires.

Résultats et discussion : L'analyse des questionnaires a mis en évidence une diffusion insuffisante de la Conférence de Consensus de 2006, avec seulement 69% de médecins formés sur la borréliose de Lyme, depuis sa parution, et des erreurs dans son application chez 28,1% des patients. L'erreur la plus fréquente était l'absence d'indication clinique à la réalisation d'une sérologie chez 18,8% des patients. L'accès à une formation ne semblait pas avoir d'impact sur la prise en charge des patients, dénotant une mauvaise assimilation de cette dernière. L'interprétation des sérologies avait posé problème à 12,5% des médecins, mais seuls 37,5% d'entre eux avaient demandé un avis spécialisé. Enfin, aucun des patients étudiés ne correspondait à la définition du syndrome post-Lyme, mais on observait que les patients séropositifs présentant des manifestations cliniques aspécifiques étaient systématiquement traités par antibiothérapie.

La prise en charge des patients suspects de maladie de Lyme, pourrait être améliorée par la diffusion de quelques messages clés, sous la forme d'une nouvelle Conférence de Consensus ou d'une Formation Médicale Continue. Par ailleurs, des annotations pourraient être systématiquement ajoutées à la conclusion des sérologies, dans le but de faciliter leur interprétation par des médecins non spécialistes.

MOTS-CLES

Borréliose de Lyme, médecine générale, évaluation des pratiques, sérologie.