



HAL
open science

Etat des lieux des connaissances sur la maladie de Lyme et des controverses dont elle fait l'objet

Arthur Lefèvre

► **To cite this version:**

Arthur Lefèvre. Etat des lieux des connaissances sur la maladie de Lyme et des controverses dont elle fait l'objet. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932054

HAL Id: hal-01932054

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932054>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 juin 2017 sur un sujet dédié à :

**ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE DE
LYME ET DES CONTROVERSES DONT ELLE FAIT L'OBJET**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par LEFEVRE Arthur

né le 28/08/1987

Membres du Jury

Président :	Dr COULON Joël	Maître de Conférences en biochimie
Directeur de thèse :	Dr BANAS Sandrine	Maître de Conférences en parasitologie
Juges :	Dr PAULUS Francine	Maître de Conférences en Informatique
	Mme DUVAL EHRENFELD Nicole	Pharmacien

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2017**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 juin 2017 sur un sujet dédié à :

**ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE DE
LYME ET DES CONTROVERSES DONT ELLE FAIT L'OBJET**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par LEFEVRE Arthur

né le 28/08/1987

Membres du Jury

Président :	Dr COULON Joël	Maître de Conférences en biochimie
Directeur de thèse :	Dr BANAS Sandrine	Maître de Conférences en parasitologie
Juges :	Dr PAULUS Francine	Maître de Conférences en Informatique
	Mme DUVAL EHRENFELD Nicole	Pharmacien

LISTE DES ENSEIGNANTS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU¹

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

³ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*
85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDEREES
COMME PROPRE A LEUR AUTEUR »

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Joël COULON, Maître de conférences en Biochimie, pour nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A NOTRE DIRECTRICE DE THESE

Madame Sandrine BANAS, Maître de conférences en Parasitologie, pour nous avoir proposé ce sujet passionnant et avoir dirigé notre travail avec beaucoup de bienveillance.

A NOS JUGES

Madame Francine PAULUS, Doyen de la Faculté de Pharmacie et Maître de conférences en Informatique, pour la qualité des projets initiés dans le domaine de l'innovation pédagogique. Merci d'avoir imaginé, pour nous, le jeu sérieux Mission Offi'Sim.

Madame Nicole DUVAL EHRENFELD, Pharmacien (à la retraite) et ancienne maître de stage, d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir transmis beaucoup de votre savoir lors de mon stage de 6^{ème} année dans votre officine.

A NOS PROFESSEURS ET NOS MAITRES DE STAGE

Pour nous avoir instruits et transmis leurs savoirs, recevez tous nos sentiments de gratitude et notre profond respect.

A MES PARENTS

Pour avoir attendu patiemment la fin de mes études, pour votre indéfectible soutien et votre amour, recevez cet ouvrage qui prouve que vos efforts et votre investissement n'auront pas été qu'un coup d'épée dans l'eau...

A MON FRERE

Qui voyage aux quatre coins du monde... Prend garde aux tiques, il y en a partout et aucun pays n'est épargné.

A MES GRANDS PARENTS ET A MA FAMILLE EN GENERAL

Aux vivants et aux morts

Pour la nostalgie des bons moments passés ensemble et pour tous les autres à venir.

A MES AMIS D'ENFANCE

Jules D, Jacky H, Etienne H, Pierre-Jean P, Manu R, Maxime B, ...

Merci pour votre amitié sans limite, pour votre présence à mes côtés dans les bons et les mauvais moments, pour vos encouragements et votre confiance en moi (même si je vous soupçonne d'avoir parié, entre vous, que je ne finirais jamais ma thèse).

Recevez cet ouvrage que je veux voir en première ligne, dans vos bibliothèques respectives, aux côtés des livres que vous ne lirez jamais.

DEDICACE

Nous dédions ce travail à

Claude DELOFFRE

qui nous a fait l'honneur de nous raconter son histoire

Pour la confiance accordée
Pour son courage face à la maladie et son combat au quotidien
Merci pour la sincérité de votre témoignage
Et pour avoir accepté de nous livrer avec beaucoup de pudeur
le vécu de votre maladie



SOMMAIRE

Listes des abréviations	14
1 INTRODUCTION	15
2 UNE MALADIE QU'IL FAUT CONNAÎTRE...	17
2.1 Présentation	17
2.1.1 Qu'est-ce que la Maladie de Lyme ?	17
2.1.2 Quand est-elle apparue ?	17
2.1.3 Quelles sont les tiques vectrices de l'infection ?	19
2.1.4 Où sévissent-elles ?	20
2.1.5 Quelles sont les périodes les plus propices ?	20
2.1.6 Quel est leur cycle de développement?	21
2.1.7 De quelle manière infectent-elles l'être humain ?	22
2.1.8 Comment la tique contracte-t-elle l'infection ?	24
2.1.9 Que sait-on sur les bactéries impliquées ?	24
2.1.10 La maladie se transmet-elle autrement que par les tiques ?	28
2.1.11 Quelle est la prévalence de la Maladie de Lyme dans le monde ?	28
2.1.12 Quels sont les causes de son développement ?	31
2.1.13 Comment prévenir la Maladie de Lyme ?	31
2.2 Les aspects cliniques.....	33
2.2.1 Quels sont les symptômes ?	33
2.2.2 Existe-t-il des facteurs aggravants ?	38
2.3 Le diagnostic.....	39
2.3.1 Comment la maladie est-elle diagnostiquée ?	39
2.4 Le traitement	46
2.4.1 Quels sont les traitements préconisés ?	46
2.4.2 Qui décide des recommandations diagnostiques et thérapeutiques ?	54
2.4.3 Existe-t-il un vaccin pour prévenir la Maladie de Lyme ?	55
2.4.4 Un patient guéri peut-il être réinfecté ?	55
2.5 La surveillance	56
2.5.1 Comment est organisée la surveillance de la maladie ?	56
2.5.2 Quel est le rôle des associations de malades ?	57
2.5.3 Quelles sont les institutions référentes ?	57
2.5.4 La Maladie de Lyme peut-elle être reconnue comme maladie professionnelle ?	58
3 UNE MALADIE QUI FAIT DEBAT...	59
3.1 Introduction	59
3.2 Principaux points de conflit.....	59
3.2.1 IDSA contre ILADS	59
3.2.2 Syndrome Post-Lyme contre Lyme chronique	61
3.2.3 La problématique du diagnostic biologique conventionnel	62
3.2.4 Errance thérapeutique	63
3.2.5 Des traitements contestés	64
3.2.6 Epidémie ou maladie rare ?	65
3.3 Mesures prises pour sortir des polémiques	66
3.3.1 Création d'une fédération	66
3.3.1 Lancement d'un plan national de lutte contre la Maladie de Lyme	66
4 UNE MALADIE QUI EST VECUE...	69
4.1 Introduction	69
4.2 Interview de Claude DELOFFRE.....	70

LISTES DES ABREVIATIONS

ACA	: Acrodermatite Chronique Atrophiante
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ALD	: Affection Longue Durée
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité sanitaire du Médicament et des produits de santé
ARS	: Agence Régionale de Santé
AV	: Auriculo-Ventriculaire
Bb sl	: Borrelia burgdorferi sensu lato
BSK	: Barbour-Stoenner-Kelly
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CMIT	: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales
CNIL	: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNR	: Centre National de Référence
CWD	: Cell-Wall-Deficient
ECDC	: European Centre for Disease Control and Prevention
EIA	: Enzyme ImmunoAssays
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EM	: Erythème Migrant
EUCAB	: European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis
EBV	: Epstein Barr Virus
FFMVT	: Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques
HAS	: Haute Autorité de Santé
HCSP	: Haut Conseil de la Santé Publique
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
IF	: ImmunoFluorescence
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
ILADS	: International Lyme and Associated Diseases Society
IM	: Intra Musculaire
INPES	: Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSERM	: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
IV	: Intra Veineux
LB	: Lymphocytome Borrélien
LCR	: Liquide Céphalo Rachidien
LDA	: LimeDiseaseAssociation
LYM'PACT	: Association de Prévention et d'Action Contre les maladies vectorielles à Tiques
MVT	: Maladies Vectorielles à Tiques
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymérisation-Chain-Reaction
PNDS	: Protocole National de Diagnostic et de Soins
RB-LF	: Réseau sur la Borréliose de Lyme en France, ses Co-Infections et les Maladies
CIMT	vectorielles à Tiques
RIA	: RadiImmunoAssay
RSI	: Règlement Sanitaire International
SFD	: Société Française de Dermatologie
SFM	: Société Française de Microbiologie
SFN	: Société Française de Neurologie
SNFMI	: Société Nationale Française de Médecine Interne
SPILF	: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TBE	: Tick-Borne Encephalitis

1 INTRODUCTION

La Maladie de Lyme est une maladie infectieuse bactérienne non contagieuse. Elle est transmise à l'homme par les tiques ce qui lui vaut aussi d'être appelée borréliose de Lyme.

Elle doit son nom à une ville du Connecticut où une enquête épidémiologique l'a mise en évidence en 1977 suite à une affection, en lien avec la morsure de tiques, dont souffrait un nombre anormal d'enfants de la commune.

Elle touche principalement les promeneurs en forêt et les chasseurs, mais aussi les agriculteurs et les gardes-chasse chez qui elle peut être reconnue comme maladie professionnelle.

C'est une maladie émergente qui a été identifiée dans de nombreux pays. Selon le Bilan annuel 2013 du réseau Sentinelles des médecins généralistes français, l'incidence annuelle estimée est de 35 369 cas (1). Les régions humides et boisées sont les plus exposées comme l'Alsace, la Lorraine, le Limousin, l'Auvergne et la région Rhône-Alpes. Le rapport de Mars 2014 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la borréliose de Lyme parle de 65 000 à 85 000 cas par an en Europe. Aux Etats-Unis en août 2013, 300 000 nouveaux cas ont été annoncés en moyenne par an par les Centers for Disease Control and Prevention, soit 10 fois plus que les estimations précédentes.

Des chiffres qui traduisent l'importance du fléau et de sa propagation.

Les bactéries en cause appartiennent au genre *Borrelia* avec 3 variantes pathogènes principales : la *Borrelia burgdorferi*, la *Borrelia afzelii* et la *Borrelia garinii*.

La tique infectée, porteuse de la bactérie, est du genre *Ixodes*.

La maladie évolue sur plusieurs années en trois phases cliniques allant de l'érythème migrant à la neuroborréliose. Elle prend des formes différentes selon les patients et se caractérise par une grande variété de symptômes. Elle peut toucher divers organes et systèmes de l'organisme ce qui la rend difficile à diagnostiquer et facile à confondre avec d'autres pathologies comme le lupus, la fibromyalgie, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, Dans certains cas, le temps qui sépare la morsure de l'apparition des symptômes peut varier de semaines, en mois, voire même en années selon la virulence de la bactérie, le système immunitaire du patient ou la présence d'une co-infection. Chez certaines personnes, la maladie peut même être asymptomatique dans sa première phase et évoluer de manière tardive. Autant de facteurs qui expliquent les nombreux diagnostics erronés et la confusion du corps médical.

Des tests d'aide au diagnostic et de détection sérologique existent et sont mis en œuvre mais force est de constater qu'ils ont des performances variables selon les fournisseurs, la souche *Borrelia* en cause, voire même le moment où les tests sont pratiqués ; la maladie pouvant avoir une période d'incubation variable selon les patients. La maladie est traitée par l'antibiothérapie conformément au protocole défini par la conférence de consensus à laquelle elle se réfère. Si les antibiotiques sont efficaces, au stade primaire de la maladie pour la plupart des malades, leurs

modalités d'administration sont remises en cause dans les phases secondaires et tertiaires.

Non soignée ou sans guérison spontanée au premier stade, la maladie peut devenir invalidante et affecter certains organes humains de façon chronique. On parle alors de syndrome post Lyme ou de Maladie de Lyme chronique pouvant conduire à des handicaps physiques et mentaux. C'est dans ce contexte compliqué qu'évolue la Maladie de Lyme avec au cœur de la problématique des patients infectés qui ont le sentiment d'être peu entendus, mal diagnostiqués et mal pris en charge.

Ce mémoire propose, dans une première partie, de partir à la découverte de la borréliose de Lyme qui reste une maladie peu connue sur les nombreux aspects qui la caractérisent. Nous avons choisi, pour mieux l'appréhender, de l'aborder au travers des questions qu'il est légitime de se poser pour comprendre ses mécanismes et ses enjeux. Cette maladie étant très médiatique et très controversée, nous passerons ensuite en revue les points qui font débat afin de faire un état des lieux thématiques des polémiques dont elle fait l'objet. C'est l'ambition de la deuxième partie. Et parce qu'au centre de cette maladie, se trouvent avant tout des patients, nous concluons ce travail en donnant la parole à une personne infectée. Son témoignage redonnera à cette thèse une dimension humaine par le récit de son vécu de la maladie, de son évolution, de l'historique de ses traitements et de son combat au quotidien.

2 UNE MALADIE QU'IL FAUT CONNAITRE...

2.1 PRESENTATION

2.1.1 QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE LYME ?

La **Maladie de Lyme** est une maladie infectieuse bactérienne, non contagieuse. Elle est considérée comme une zoonose (2), à savoir une maladie transmissible à l'homme par les animaux vertébrés. C'est plus précisément une métazoonose car elle nécessite le passage par un animal invertébré pour contaminer l'être humain. L'animal en cause est une tique infectée, ce qui vaut à la maladie d'être aussi appelée **borréliose de Lyme** ; les borrélioses étant définies comme « *des maladies infectieuses causées par des bactéries véhiculées et transmises à l'homme par les tiques et les poux* » (3). Elle fait partie des maladies à transmission vectorielle, c'est-à-dire inoculé à l'homme par la piqûre ou la morsure d'un arthropode hématophage (qui se nourrit de sang). La bactérie parasite, responsable de l'infection, est une borrelie qui appartient au genre *Borrelia*.

2.1.2 QUAND EST-ELLE APPARUE ?

La Maladie de Lyme ou borréliose de Lyme doit son nom à une ville du Connecticut (USA) où, en 1975, une **épidémie d'arthrites juvéniles** consécutives à des morsures de tiques avait été constatée chez un grand nombre d'enfants de la commune. Une enquête épidémiologique (4) menée à l'Université de Yale par un jeune rhumatologue Allen STERRE, a conclu à la présence d'une nouvelle maladie, en raison de la fréquence inhabituelle de l'infection, de son caractère saisonnier, de sa répartition géographique, des symptômes observés (certains patients se souvenant d'une manifestation cutanée apparue quelques semaines avant le début des signes d'arthrite). Parmi les patients soignés à Yale dans les années qui suivirent, certains développèrent des arthrites et quelques-autres des troubles neurologiques ou cardiaques. Le caractère plurisystémique de la maladie nécessita une dénomination plus générale que celle qui lui était donnée. **L'arthrite de Lyme** fut alors renommée **Maladie de Lyme**.

En réalité, les premières descriptions des symptômes de la Maladie de Lyme trouvent leurs origines en Europe. De 1883 à 1913, elles sont rapportées par une douzaine de médecins qui rendent compte d'affections cutanées et chroniques similaires.

Parmi eux :

- En 1883, BUCHWALD (5), médecin allemand, publie le cas d'une jeune femme atteinte d'une maladie de peau qu'il désigne sous le nom **d'atrophie cutanée, diffuse et idiopathique**, sans toutefois faire le lien avec une morsure de tique ou une cause infectieuse
- En 1910, AFZELIUS (6), dermatologue suédois, décrit un érythème consécutif à une **morsure de tique** et évoque, lui, la possibilité d'une **maladie infectieuse à transmission vectorielle**

- En 1913, LIPSCHUTZ (7), dermatologue autrichien, publie un article sur ces manifestations cutanées qu'il nomme « **érythème chronique migrant** »

En 1922, ce sont deux médecins français, Charles GARIN et Charles BUJADOUX, qui, confrontés à des patients atteints d'érythèmes migrants et de syndromes méningés, évoquent l'hypothèse d'une **spirochétose** transmise par les tiques⁷

En 1928, la bactérie en cause est approchée par STEINER, médecin allemand, lors d'autopsies pratiquées dans le cerveau de patients décédés. Il la signale comme appartenant au genre spirochète mais différenciée de la syphilis, sans toutefois lui donner un nom (8).

Les années 30 à 50 voient les premières études apparaître sur les patients. La bactérie est bien là, sous l'œil des microscopes mais aucun scientifique européen n'est en mesure de la spécifier réellement.

Il faudra attendre 1981, pour que Willy BURGDORFER (9), scientifique américain, la découvre dans les intestins de tiques se nourrissant sur les animaux sauvages, la mette en culture avant de l'inoculer à des lapins. Il observe alors le développement d'un érythème migrant et construit l'hypothèse que ce spirochète puisse être responsable de la maladie. C'est en son honneur que la bactérie fut baptisée ***Borrelia burgdorferi***. On ignorait encore qu'il en existait différentes espèces provoquant différents symptômes, toutes pathogènes pour l'homme.

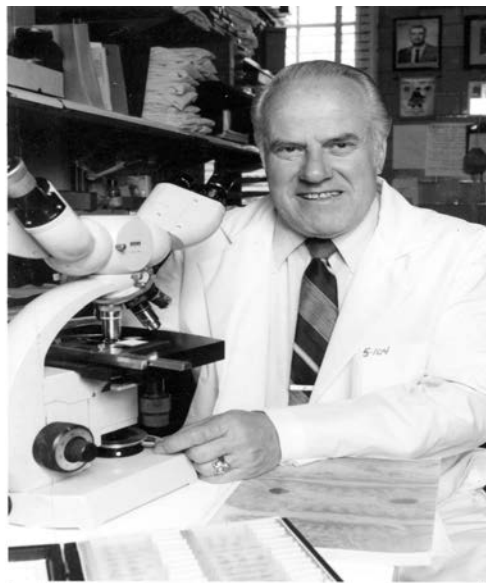


Figure 1 : Willy BURGDORFER (10)

En définitive, la Maladie de Lyme aurait une origine bien plus ancienne si l'on se réfère à l'empreinte génétique (11) de la bactérie *Borrelia burgdorferi* retrouvée chez OTZI, la momie naturellement congelée et déshydratée découverte en 1991 dans le glacier du Hauslabjoch et qui date de 3 000 ans avant Jésus-Christ.



Figure 2 : Otzi alias l'Homme de Hauslabjoch (11)

2.1.3 QUELLES SONT LES TIQUES VECTRICES DE L'INFECTION ?

La Maladie de Lyme est transmise à l'homme par **les tiques dures du genre *Ixodes***. Les tiques sont des arthropodes qui appartiennent à la classe des Arachnides. Elles sont réparties dans trois familles (12) :

- La famille des *Nuttalliellidae* représentée par l'espèce *Nuttalliellidae namaqua*
- La famille des *Argasidae* ou tiques molles représentée par 180 espèces réparties en 3 genres : *Argas*, *Otobius* et *Ornithodoros*
- La famille des *Ixodidae* qui comporte 650 espèces réparties dans 13 genres dont le genre *Ixodes* qui nous intéresse

Les tiques sont des vecteurs-passerelles. Elles ont contracté l'agent pathogène (*Borrelia*) lors d'un repas sanguin sur un hôte contaminé.

Chez les tiques du genre *Ixodes*, 4 espèces principales, dites ubiquistes sont des vecteurs majeurs de *Borrelia* : ***Ixodes ricinus*** en France et en Europe, ***Ixodes persulcatus*** au Nord-Est de l'Europe, ***Ixodes scapularis*** au Canada, dans l'Est et le Middle West américain et ***Ixodes pacificus*** à l'Ouest des Etats-Unis. D'autres espèces sont également concernées mais leur rôle reste mineur en raison de leur spectre étroit d'hôtes. C'est le cas par exemple d'*Ixodes hexagonus* associée aux hérissons.

Une tique, de la famille des *Ixodidés*, mesure entre 2 et 20 mm de long. Elle vit en moyenne 3 ans. Elle est caractérisée par un corps aplati dorso-ventralement.

En plus d'être vectrice de la bactérie *Borrelia*, la tique *Ixodes* peut transmettre simultanément, à l'homme, d'autres agents pathogènes entraînant ainsi des cas cliniques probables de co-infections.



Figure 3 : Tique de l'espèce *Ixodes* (13)

2.1.4 OU SEVISSENT-ELLES ?

Les *Ixodes* sont des parasites exophiles, c'est-à-dire qu'elles vivent après leur repas sanguin hors de l'organisme piqué, dans leur milieu naturel. Elles sont sensibles aux conditions environnementales. Elles sont très hygrophiles et ont besoin d'un taux d'humidité d'au moins 80 % pour échapper à une dessiccation fatale (14). C'est la raison pour laquelle on les retrouve dans des zones tempérées et humides et dont la végétation permet au sol de garder son humidité même lors des périodes sèches.

Elles vivent principalement dans des **zones forestières humides** autour des points d'eau et des zones d'ombre. Dans les régions au climat très humide, on peut les trouver dans les jardins ou dans des milieux riches en herbacées. La proximité avec le sol leur étant nécessaire pour se réhydrater et maintenir leur balance hydrique, elles habitent dans la végétation basse (herbe, graminées, fougères) où elles pondent et guettent leur hôte en quête d'un repas sanguin.

La dispersion des individus est de rigueur chez l'espèce. Des regroupements de tiques, sur une même herbe, s'observent néanmoins quand les biotopes sont favorables.

Elles sont présentes sur **tout le territoire français, à l'exception du pourtour méditerranéen et des régions d'altitude de plus de 1700m.**

2.1.5 QUELLES SONT LES PERIODES LES PLUS PROPICES ?

L'activité saisonnière des *Ixodes* est liée à sa recherche d'hôtes. Elle diffère selon les pays mais également de la stase dans laquelle la tique se trouve. En Amérique du Nord, par exemple, *Ixodes scapularis* est active à des périodes différentes de l'année selon qu'elle est présente sous forme de larve, de nymphe ou dans son état adulte. A contrario en Europe centrale, dans le nord de l'Angleterre et en Ecosse, *Ixodes ricinus* est active de façon synchrone dans ses trois formes avec des pics d'activité au printemps et en automne (un seul pic au printemps dans le sud de l'Angleterre et en Irlande).

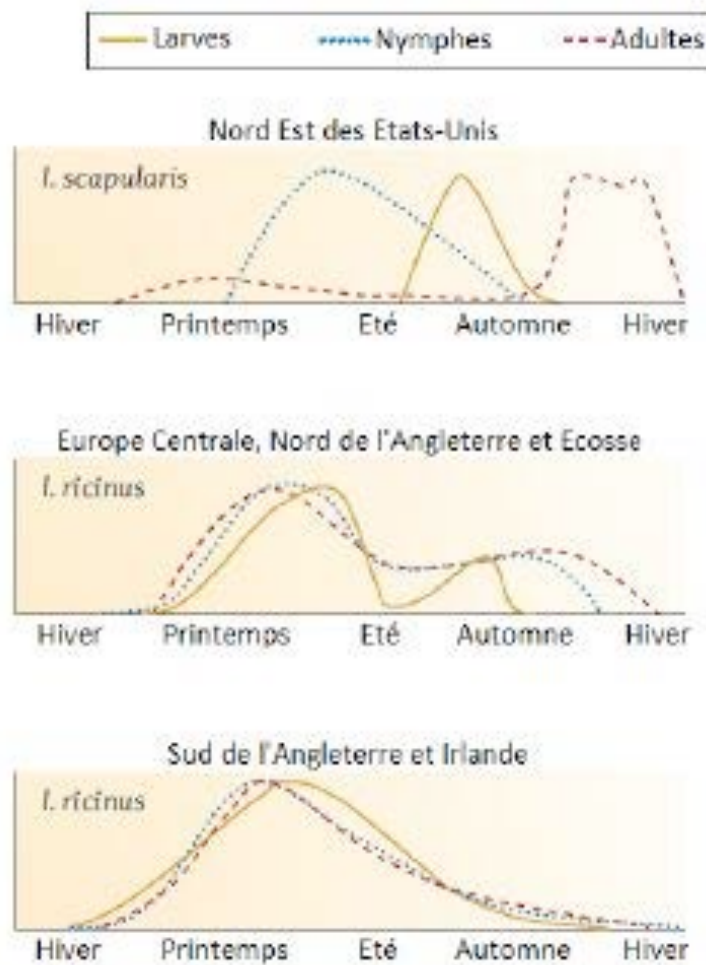


Figure 4 : Activité saisonnière des *Ixodes* (15)

2.1.6 QUEL EST LEUR CYCLE DE DEVELOPPEMENT?

Les *Ixodes* se développent en trois stades appelés stases : larve, nymphe et adulte. La durée moyenne de leur cycle de développement est de 2 à 3 ans.

Chaque stase correspond à une phase parasitaire où un repas unique est pris sur un hôte vertébré. Les 3 phases parasitaires sont séparées entre-elles par un épisode au sol sur lequel la tique effectue sa métamorphose.

De façon plus détaillée, le processus est le suivant :

- Après l'accouplement et la fécondation de la femelle, celle-ci tombe de son hôte et part à la recherche d'un endroit ombragé pour libérer ses œufs. Elle en pond plusieurs milliers puis meurt. Les œufs restent en incubation dans l'environnement (sols, crevasses...) pendant 20 à 50 jours. Puis l'éclosion de l'œuf libère une larve qui doit s'accrocher à un premier hôte (un petit mammifère : oiseaux, souris, hérisson, écureuil, ...) pour prendre son premier repas de sang. Son repas terminé, elle le quitte en se laissant tomber par terre : elle vient d'effectuer sa première phase parasitaire

- Au sol, dans les quatre mois qui suivent, la larve mue en nymphe. Elle doit alors trouver un nouvel hôte (avec une préférence pour les petits mammifères) pour son repas de nymphe. Son repas achevé, elle le quittera en tombant à nouveau sur le sol, comme elle l'a fait précédemment : c'est la deuxième phase parasitaire
- Quelques semaines après son deuxième repas, la nymphe se transforme en adulte, mâle ou femelle. Un dernier hôte (un grand mammifère) est recherché pour ce dernier repas qui dure entre trois et dix jours : c'est la troisième phase parasitaire. C'est sur cet hôte ou sur le sol que la tique femelle sera fécondée ; la fécondation étant indispensable pour finir son dernier repas. Quant à la tique mâle, elle meurt après s'être accouplée avec la femelle

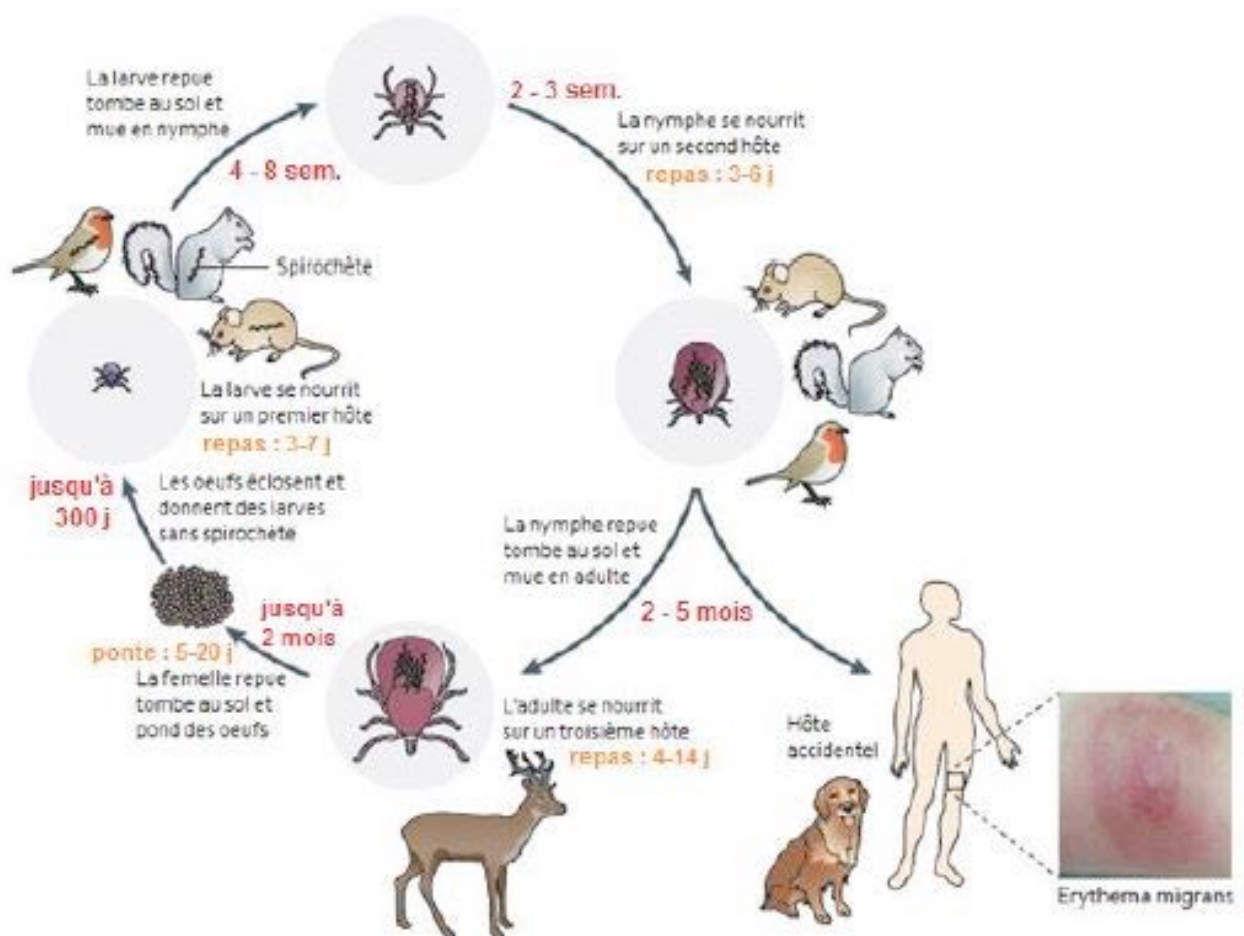


Figure 5 : Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* et de ses différents hôtes (16)

2.1.7 DE QUELLE MANIERE INFECTENT-ELLES L'ETRE HUMAIN ?

L'homme est un hôte accidentel dans la recherche d'un vertébré par la tique pour s'y accrocher. Selon son stade de développement (larve, nymphe ou adulte), elle se positionne à différentes hauteurs de la végétation et attend un hôte. Pour ce faire, elle dispose d'un organe sensoriel qui la rend apte à analyser les phéromones et les odeurs, ainsi qu'une première paire de pattes équipées de récepteurs sensibles aux

vibrations et à la température. Elle peut ainsi repérer la présence d'un vertébré en analysant son odeur et ses mouvements. Une fois sur son hôte, elle s'y promène jusqu'à trouver un endroit où la peau est suffisamment fine pour que son rostre puisse y pénétrer facilement.

Les tiques du genre *Ixodes* sont caractérisées par un large rostre. Ce rostre, qui prolonge la tête est équipé de deux petits harpons, appelés chélicères. Ils cisailent la peau en pénétrant progressivement sous l'épiderme, accompagnés de l'hypostome. Celui-ci dispose de plusieurs files de dents qui permettent à la tique de s'ancrer solidement dans la peau. Une sécrétion, le ciment, provenant des glandes salivaires permet de parfaire la fixation. Bien amarrée, elle peut alors prendre son repas sanguin ce qui provoque un gonflement de son corps et participe à son développement. Gorgée de sang, la tique peut passer de la taille d'une tête d'épingle à une cacahuète. Quand le sang est pompé par une tique infectée, les borrelies qui se trouvent dans l'intestin de la tique se détachent pour se diriger vers ses glandes salivaires et entrer ainsi sous la peau de l'hôte. La transmission de l'infection se fait donc par la salive.

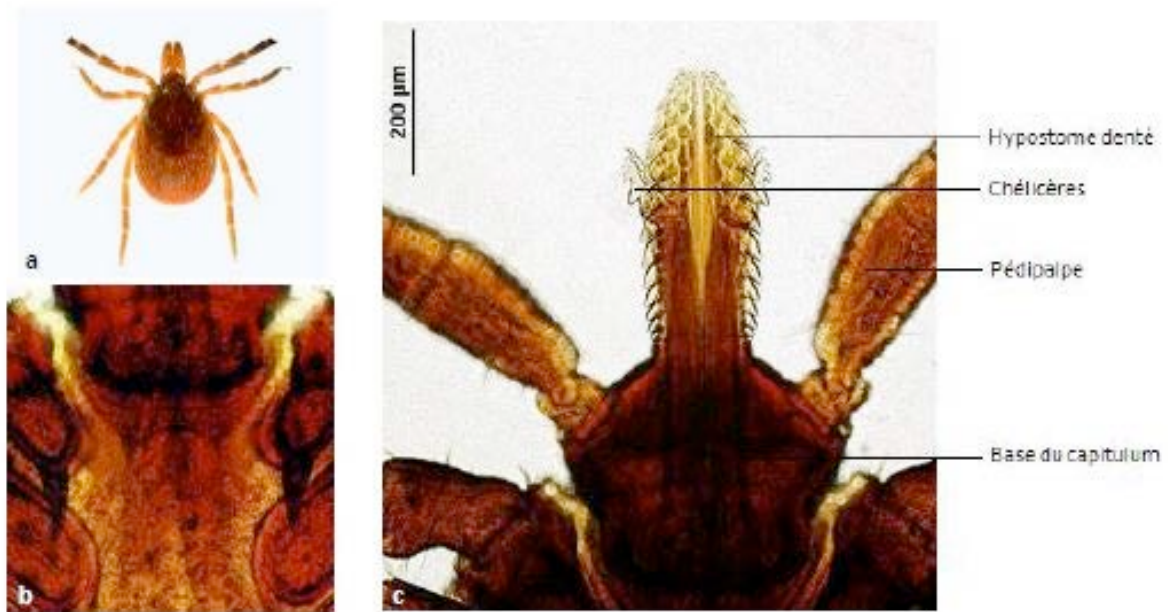


Figure 6 : Rostre des tiques (17)

Le repas sanguin de la tique est lent et peut durer de plusieurs heures à plusieurs jours. Plus il est long et plus le risque de contamination est élevé.

Les tiques vivent en moyenne trois ans. Une fois infectées, elles le restent durant toute leur vie.



Figure 7 : Tique effectuant son repas sanguin (18)

2.1.8 COMMENT LA TIQUE CONTRACTE-T-ELLE L'INFECTION ?

Une tique est infectée à l'occasion d'un repas sanguin, sur un animal porteur de *Borrelia*, pris à n'importe quel moment de la stase de développement (larve, nymphe ou adulte). De nombreux animaux sauvages en sont porteurs : des rongeurs (souris, mulots, musaraignes), des écureuils, des sangliers, des cervidés ou autres mammifères, des oiseaux mais aussi des animaux à sang froid comme les serpents ou les lézards. Ces animaux sont le premier réservoir de la bactérie *Borrelia*. Ils ne développent pas la maladie mais la transmettent. Un seul de ces mammifères peut transporter une centaine de tiques et les contaminer. Et quand la tique se nourrit sur un autre vertébré, elle lui transmet l'infection. Au-delà de ce réservoir sauvage, les animaux d'élevage peuvent également être infectés ainsi que les animaux domestiques.

Si la transmission de l'infection se fait au cours du repas sanguin, il faut néanmoins que la bactérie reste présente dans la tique d'une stase de développement à l'autre.

2.1.9 QUE SAIT-ON SUR LES BACTERIES IMPLIQUEES ?

2.1.9.1 CLASSIFICATION

Les bactéries, responsables de la Maladie de Lyme, sont des bactéries spiralées, Gram négatives, appartenant à l'ordre des **Spirochètales**, à la famille des **Spirochètes** et au genre ***Borrelia*** (19).

A ce jour, 300 souches du genre *Borrelia* ont été recensées. Elles sont responsables de différentes infections (borrélioses) : fièvres récurrentes, maladies animales et Maladie de Lyme.

Quand Willy BURDORFER a découvert la bactérie responsable de la Maladie de Lyme, celle-ci a été considérée comme étant une espèce à part entière. L'évolution des techniques de biologie moléculaire et l'étude des génomes a démontré qu'il s'agissait, en fait, de différentes bactéries très proches génétiquement les unes des

autres avec des caractères phénotypiques semblables. Ces bactéries ont alors été regroupées dans un complexe nommé ***Borrelia burgdorferi sensu lato (Bb sl)***. On y trouve plus de 20 espèces pathogènes :

- Sept d'entre-elles sont présentes en Eurasie (20)
- En France, les plus pathogènes sont : *B. burgdorferi stricto sensu*, *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. spielmani*. D'autres, comme *B. valasiana* et *B. lusitania* sont également présentes en France. Leur caractère pathogène est supposé mais pas confirmé
- En Amérique du Nord, c'est *Borrelia burgdorferi stricto sensu* qui est essentiellement la cause de la Maladie de Lyme

2.1.9.2 TAILLE

Borrelia est une bactérie plutôt grande, par rapport à d'autres spirochètes. Elle mesure entre 4 et 30 µm de long pour un diamètre compris entre 0,2 et 0,5 µm. Elle peut être vue au microscope optique à fort grossissement. Dans la tique comme dans le corps humain, sa taille varie en fonction de l'espèce à laquelle elle appartient, de son âge, de ses conditions de développement ou pour d'autres raisons encore indéterminées.

2.1.9.3 FORMES

Borrelia peut être présente, dans le corps, sous différentes formes dont trois ont été mises en évidence :

- La forme **spiralée** est la plus connue et la plus caractéristique de la bactérie. C'est celle qui a été identifiée par Willy BURGENDORFER en 1981. Elle peut se transformer rapidement en cyste ou en forme appelée « L » pour échapper aux traitements antibiotiques ou au système immunitaire de l'hôte qu'elle a infecté



Figure 8 : Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi* (21)

- La forme **cystique** (également appelée **kystique**) correspond à un mécanisme de survie de la bactérie pour surmonter ou échapper à des conditions défavorables (22). Elle traduit la capacité des borrelies d'entrer en latence pour se protéger des traitements et des agressions de l'organisme avant de retrouver sa forme normale quand les conditions redeviendront clémentes. Elle est ainsi capable de se diviser en petits morceaux et de

s'agréger en granules coccoïdoformes (structures rondes appelées cystes ou kystes). Ces kystes sont alors entourés d'une enveloppe protectrice qui n'est pas détectée par le système immunitaire. Elle n'est donc pas attaquée par les globules blancs. Ainsi protégée, la bactérie peut rester en dormance durant des mois, voire des années



Figure 9 : Forme kystique de *Borrelia burgdorferi* (23)

- La forme **L** signifie « Large bodies » et renvoie à « Lister Institute » le lieu de sa découverte. Elle est également appelée **Cell-Wall-Deficient** (CWD). De forme ronde, elle est caractérisée par une absence de paroi cellulaire, la rendant difficilement repérable par le système immunitaire. Sous cette forme, les bactéries se regroupent en colonies, dans les biofilms et ne peuvent être atteintes par les antibiotiques qui n'agissent que sur cette paroi. C'est la forme de la bactérie la plus difficile à traiter. Elle mène à des infections intracellulaires chroniques.



Figure 10 : Forme kystique de *Borrelia burgdorferi* (24)

2.1.9.4 DEPLACEMENT

Des flagelles, fixés à la membrane protoplasmique qui entoure le cylindre cellulaire, confèrent à la bactérie une grande motricité. Leur nombre varie en fonction des espèces (de 7 à 11). Elles lui permettent de se déplacer activement par des mouvements de rotation, de torsion et de compression (25) en traversant tissus et organes.

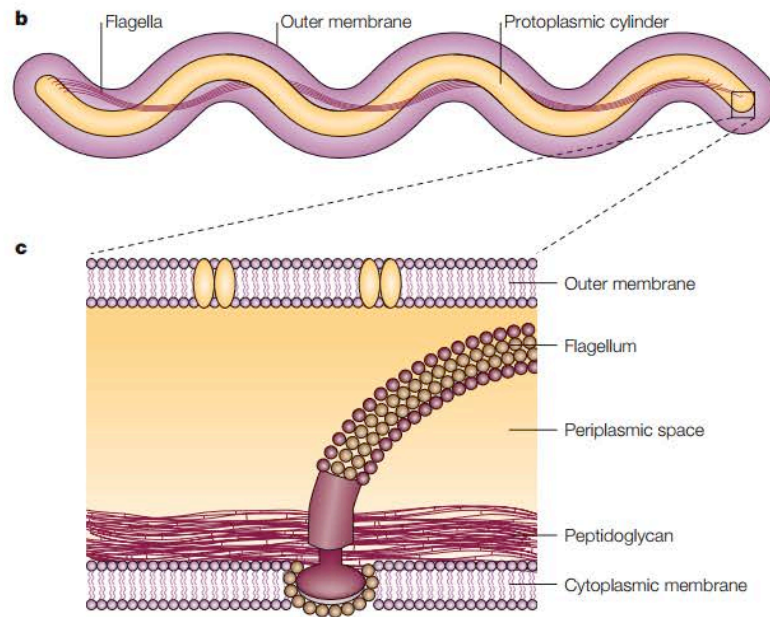


Figure 11 : Description de *Borrelia burgdorferi* (structure longitudinale (a) et coupe transversale (b) (26)

2.1.9.5 MATÉRIEL GÉNÉTIQUE

La bactérie a un génome complexe et mal connu. Le génome de *Borrelia burgdorferi* est singulier. Il est composé d'un chromosome linéaire de petite taille et de nombreux plasmides linéaires et circulaires alors que la plupart des bactéries ont un chromosome circulaire et pas de plasmides linéaires. Elle possède une quantité inhabituelle d'ADN, ce qui pourrait expliquer sa capacité à infecter une grande variété d'hôtes.

2.1.9.6 CAPACITÉS À ÉCHAPPER AU SYSTÈME IMMUNITAIRE DE L'HÔTE

La bactérie *Borrelia* est dotée de qualités spécifiques qui lui permettent d'échapper au système immunitaire de son hôte :

- **Elle est plus rapide que les globules blancs.** Elle se déplace difficilement dans les milieux liquides, c'est pourquoi elle est peu présente dans le sang. Par contre, dans les milieux visqueux comme les tissus conjonctifs elle est dix fois plus rapide que les globules blancs qui sont censés la combattre
- **Elle sait se déguiser pour se camoufler.** Elle est capable d'entrer dans un lymphocyte et d'en revêtir les antigènes de surface avant d'en ressortir. Le système immunitaire la prend alors pour une de ses cellules et n'ira pas la combattre
- **Elle tue les lymphocytes CD57.** Après plusieurs années d'infections, notamment lors de borrélioses chroniques, on constate que le taux des lymphocytes CD57 chute considérablement, passant de 200 à 400/mm³ à 60/mm³, voire moins

- **Elle leurre le système immunitaire.** Les patients infectés sont sujets à des diagnostics de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques. Les mécanismes par lesquels *Borrelia* amène le système immunitaire à attaquer les cellules propres à l'organisme sont encore en cours d'étude. Il semblerait que la bactérie libère de petites vésicules, appelées liposomes ou «blebs», constituées d'une membrane et de fragments d'ADN bactérien.

Ces vésicules arrivent à pénétrer dans le noyau des cellules de l'hôte. L'ADN bactérien s'incorpore alors à l'ADN des cellules humaines. Ces dernières deviennent ensuite la cible du système immunitaire puisqu'elles sont porteuses d'antigènes de surface de *Borrelia* (27). Ces blebs étant très nombreux, ils affolent le système immunitaire qui va libérer massivement des cytokines inflammatoires en partie responsables de l'inflammation chronique des malades de Lyme. Mais alors que le système immunitaire s'épuise à détruire ces blebs inoffensifs, les bactéries réelles se baladent, en toute impunité, dans les tissus conjonctifs sans être inquiétées...

2.1.10 LA MALADIE SE TRANSMET-ELLE AUTREMENT QUE PAR LES TIQUES ?

La morsure de tiques est la voie royale de la transmission de la maladie mais elle n'est pas la seule. Les puces, les taons et les moustiques pourraient aussi jouer le rôle de vecteurs dans des proportions difficiles à estimer. D'autres transmissions sont évoquées (par voie placentaire, lors de l'allaitement, dans le cadre d'une transfusion sanguine, lors d'un rapport sexuel, via la consommation de produits d'origine animale) mais elles n'ont pas fait l'objet de publications validées par la communauté scientifique. Elles restent néanmoins une explication possible aux maladies diagnostiquées avec une sérologie positive sans fixation de tiques au préalable.

2.1.11 QUELLE EST LA PREVALENCE DE LA MALADIE DE LYME DANS LE MONDE ?

La distribution de la Maladie de Lyme dans le monde est en lien direct avec la répartition géographique des tiques *Ixodes*.

Tableau 1 : Espèces connues du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato, leurs vecteurs et leurs hôtes (28)

Espèce (<i>Borrelia</i>)	Vecteur (<i>Ixodes</i>)	Hôtes (réservoirs)	Distribution géographique
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> <i>I. hexagonus</i>	Rongeurs	Europe, Asie
<i>B. americana</i>	<i>I. pacificus</i> , <i>I. minor</i>	Oiseaux	Amérique du Nord
<i>B. andersonii</i>	<i>I. dentatus</i>	Lapins d'Amérique	Amérique du Nord
<i>B. bavariensis</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Rongeurs	Europe
<i>B. bissetii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> <i>I. spinipalpis</i> , <i>I. hexagonus</i>	Rongeurs	Europe Amérique du Nord
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto	<i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. minor</i> <i>I. scapularis</i> ,	Rongeurs, oiseaux, lézards, grands mammifères	Amérique du Nord Europe
<i>B. californiensis</i>	<i>I. pacificus</i> , <i>I. jellisonii</i> , <i>I. spinipalpis</i>	Rat-kangourou (<i>Dipodomys</i>)	Ouest des Etats-Unis
<i>B. carolinensis</i>	<i>I. minor</i>	Rongeurs, oiseaux	Sud-Est des Etats-Unis
<i>B. finlandensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Lièvre variable	Scandinavie
<i>B. garinii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. uriae</i>	Oiseaux, lézards, rongeurs	Europe, Asie Arctique/Antarctique
<i>B. japonica</i>	<i>I. ovatus</i>	Rongeurs	Japon
<i>B. kurtenbachii</i>	<i>I. scapularis</i>	Rongeurs	Amérique du Nord
<i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i>	Lézards, rongeurs	Bassin méditerranéen
<i>B. sinica</i>	<i>I. ovatus</i>	Rongeurs	Chine
<i>B. tanukii</i>	<i>I. tanuki</i>	Rongeurs	Japon
<i>B. turdi</i>	<i>I. turdus</i>	Oiseaux	Japon
<i>B. spielmanii</i>	<i>I. ricinus</i>	Rongeurs	Europe
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. granulatus</i>	Oiseaux, lézards	Europe, Japon
<i>B. yangtze</i>	<i>I. granulatus</i>	Rongeurs	Chine

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la maladie est endémique dans 63 pays du monde. Elle touche particulièrement l'Europe et l'Amérique du Nord.

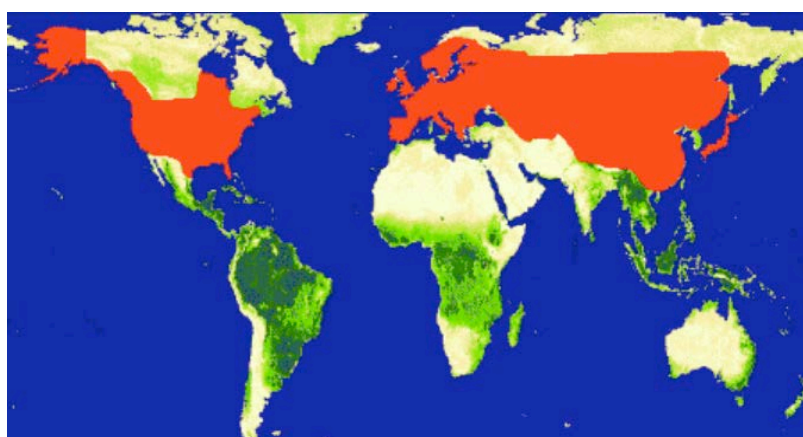


Figure 12 : Répartition mondiale de la Maladie de Lyme (29)

En Europe, le nombre de cas annuels moyens est estimé entre 65 000 et 85 000 cas (30) avec d'importantes variations régionales (côte de la Baltique en Suède, Slovénie, région du Brandebourg en Allemagne). Aux USA, les chiffres 2013 des

CDC font état d'une estimation de 300 000 cas chaque année, soit 10 fois plus que l'estimation précédente (30). Les chiffres 2013 sont fondés sur 3 études en cours : l'une portant sur les données de 22 millions d'assurés chaque année sur 6 ans, l'autre sur la collecte des informations des laboratoires et la dernière sur les déclarations spontanées du grand-public.

En France, selon le Bilan 2013 du réseau Sentinelles des médecins généralistes français, l'incidence annuelle estimée est de 35 369 cas. 113 nouveaux cas ont été constatés en 2013 : 110 érythèmes migrant (97,3%) et 3 formes tardives (2,7%). Le taux d'incidence estimé est de 55 cas pour 100 000 habitants. Ce taux ne présente pas de différence significative avec ceux estimés depuis le début de la surveillance Sentinelles en 2009. Ils étaient de 43 cas pour 100 000 habitants entre 2009 et 2012.

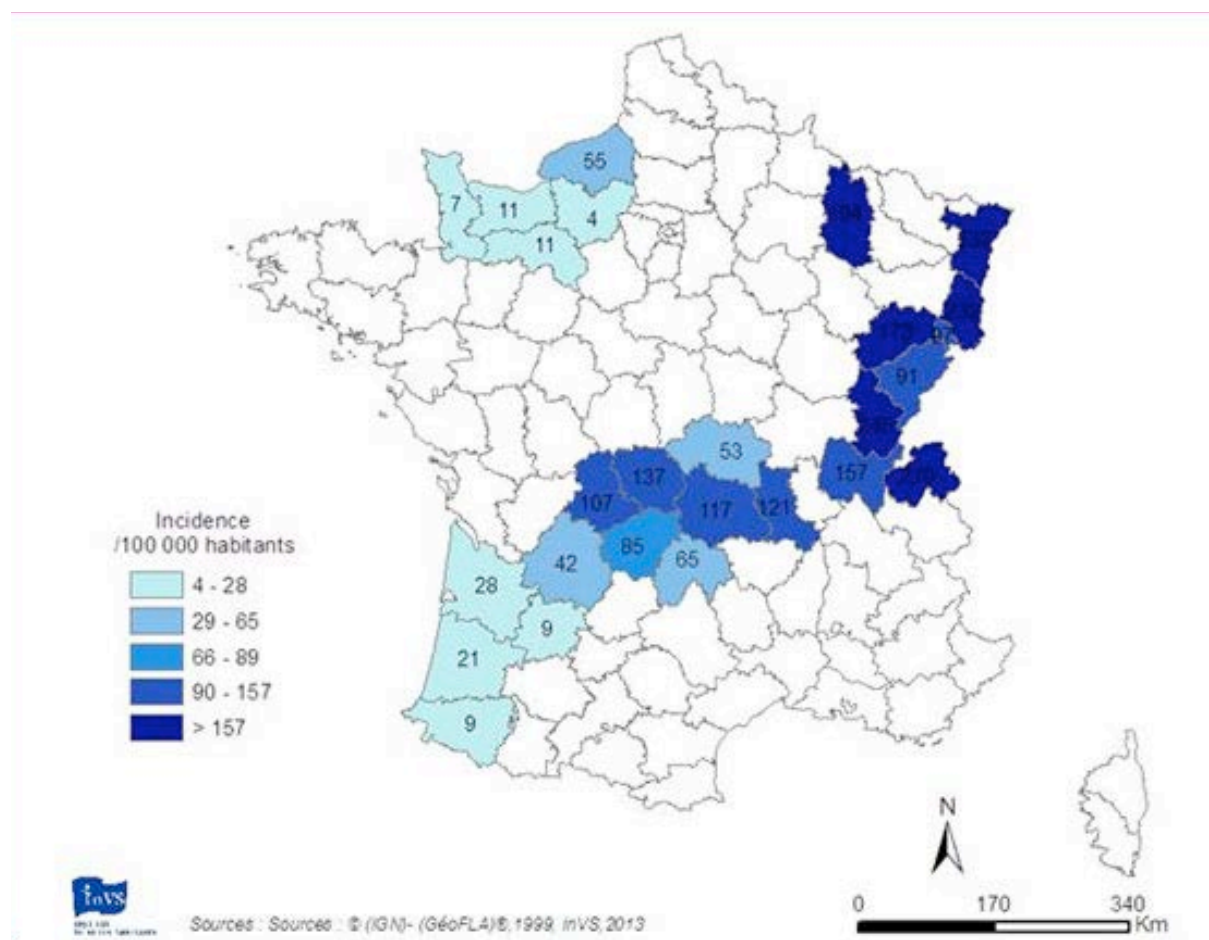


Figure 13: Estimation des incidences départementales ou régionales, en France de 2000-2012 (31)

Les régions françaises les plus touchées sont l'Alsace et la Meuse avec une incidence > à 100 / 100 000 habitants, mais également la Champagne-Ardenne, l'Auvergne, le Limousin, la Franche-Comté et la Région Rhône-Alpes avec une incidence comprise entre 50 et 100 / 100 000 habitants. Les régions les moins touchées sont le Centre, la Basse-Normandie et l'Aquitaine avec un taux d'incidence estimée < à 50 / 100 000 habitants.

Selon les associations de patients, ces chiffres seraient sous-estimés, d'une part car la maladie ne fait pas l'objet d'une déclaration obligatoire et d'autre part parce qu'ils n'intègrent pas la phase chronique de la maladie, celle-là même qui fait débat.

2.1.12 QUELS SONT LES CAUSES DE SON DEVELOPPEMENT ?

Les causes de développement de la maladie en France mais également à travers le monde sont multifactorielles. Certains évoquent les changements climatiques qui interviennent sur la survie et l'activité saisonnière des *Ixodes*. D'autres parlent de la migration et de la diversité des hôtes qui impactent l'expansion des tiques. Dans le sud de la Suède, par exemple, l'incidence de la maladie a été reliée aux hivers doux et aux étés chauds et humides (32). Certaines modifications d'habitats, dues au réchauffement climatique, semblent favoriser la prolifération d'*Ixodes ricinus*. C'est le cas des hautes terres britanniques où les landes de bruyère ont été envahies par les fougères, les graminées et les bouleaux formant ainsi des couches de végétation humides idéales pour les tiques (33). Si les modifications de l'écosystème sont des causes possibles au développement de la maladie dans le monde, d'autres données sont également à prendre en compte comme : le développement de l'activité de loisirs en forêt, un meilleur diagnostic de la maladie et peut-être aussi l'affaiblissement du système immunitaire des populations concernées.

2.1.13 COMMENT PREVENIR LA MALADIE DE LYME ?

En termes de prévention, la meilleure manière d'éviter la maladie est d'empêcher la morsure.

Il faut savoir que la tique ne s'accroche sous la peau qu'au bout de quelques heures et qu'il faut au minimum 12 heures avant que débute le risque d'infection.

Il convient donc d'être prudent lors des déplacements dans des zones endémiques, à savoir : les régions boisées situées à une altitude inférieure à 1400 m ou celles identifiées comme ayant un fort taux de transmission à l'homme.

Il est conseillé lors d'une ballade dans les bois ou dans les champs :

- De revêtir des vêtements clairs sur lesquels il sera plus facile de voir une tique
- De porter des chaussures montantes et fermées
- D'utiliser des répulsifs comme des pyréthrinoïdes et d'en imprégner les vêtements Les répulsifs contenant du DEET (N, N- diethyl-3-methylbenzamide) peuvent aussi être utilisés sur la peau et sur les vêtements
- Enfin, une chimio-prophylaxie à base de doxycycline peut être mise en place pour les militaires et les randonneurs

Lors d'une exposition prolongée en zones critiques, un examen cutané rigoureux peut permettre de détecter la présence d'une tique qu'il faudra alors extraire dans de bonnes conditions. Pour cela il est préférable d'utiliser un outil adapté, un tire-tique car celui-ci permet de retirer la tique sans casser le rostre et d'éviter ainsi la régurgitation de salive qui contient la bactérie. Il est important de rappeler que l'utilisation d'éther pour l'extraction des tiques est à proscrire car l'éther entraîne aussi la régurgitation de la salive. Il faut ensuite désinfecter l'endroit de la morsure et se débarrasser de l'animal qui peut survivre jusqu'à une semaine.



Figure 14 : Extraire une tique avec un tire-tique (34)

2.2 LES ASPECTS CLINIQUES

2.2.1 QUELS SONT LES SYMPTÔMES ?

2.2.1.1 INTRODUCTION

Statistiquement, la Maladie de Lyme peut être décomposée cliniquement en 3 phases successives : la phase précoce localisée (ou phase primaire), la phase précoce disséminée (ou phase secondaire), la phase tardive ou chronique (ou phase tertiaire). Elle commence par une infection cutanée locale observable au niveau de la morsure de la tique. Elle peut se poursuivre par des manifestations cutanées, articulaires ou neurologiques qui correspondent à la dissémination de la bactérie à différents organes de l'organisme. Un stade chronique progressif peut ensuite être atteint avec les mêmes symptômes que dans la phase précédente mais évoluant sur un mode chronique.

Une quatrième phase de la maladie, appelée Maladie de Lyme chronique ou post-Lyme est avancée. Objet de polémique et de controverse, elle sera traitée dans la deuxième partie de ce travail.

Après la morsure d'une tique infectée, la période de latence peut varier de quelques jours à quelques semaines, voire quelques mois. Elle dépend du nombre de *borrelia* transmises, de la spécificité des souches en cause et du terrain du sujet infecté. Il en est de même pour l'évolution des trois phases ; certaines pouvant être atténuées voire absentes, avec ou non des périodes de latence entre-elles. Le tableau symptomatique comprend de nombreuses variantes. La borréliose de Lyme est une maladie à forte composante individuelle.

2.2.1.2 LA PHASE PRECOCE LOCALISEE (OU PHASE PRIMAIRE)

La manifestation la plus fréquente (40% à 77 % des cas selon les auteurs) et la plus typique de la Maladie de Lyme chez l'homme, dans sa première phase d'expression, est l'érythème migrant (35). Il s'agit d'une réaction inflammatoire développée pour limiter la dissémination de la bactérie. Elle se caractérise par une macule qui s'étend progressivement et de façon centrifuge à partir du point de morsure de la tique. Le centre de la lésion a tendance, en quelques jours, à s'éclaircir progressivement, de manière partielle ou totale avec une bordure plus foncée. Elle est de type érythémateuse, mais peu ou pas prurigineuse. Elle évolue progressivement (quelques millimètres par jour) de manière annulaire et centrifuge pour atteindre le plus souvent jusqu'à 20 à 30 cm de diamètre sur plusieurs semaines (36).

Cet érythème apparaît dans les 3 à 30 jours qui suivent la morsure et l'inoculation de la bactérie. Il est plutôt localisé au niveau des membres inférieurs et du tronc chez l'adulte. Chez les enfants, les principales parties du corps concernées sont la partie supérieure du corps, la face, le cou et les oreilles.

L'érythème peut régresser spontanément en quelques semaines ou quelques mois.

Une antibiothérapie efficace accélère ce processus. La lésion peut disparaître complètement ou laisser une pigmentation résiduelle.



Figure 15 : Erythème migrant (37)

D'autres manifestations cliniques de l'EM ont été observées, sources de difficultés diagnostiques pour le praticien. Il peut être localisé à d'autres endroits que celui de la morsure. Il existe parfois des lésions multiples dues vraisemblablement à plusieurs morsures de tiques ou à une dissémination des borrelies. Les lésions cutanées peuvent prendre la forme d'indurations ou de vésicules.

Il a été constaté, également, que l'érythème ne se manifestait pas chez 20% à 30 % des patients (38) en fonction des souches de bactéries en cause.

Dans environ 10% des cas, d'autres signes cliniques peuvent accompagner un érythème migrant (fièvre modérée, céphalées, somnolence, arthralgies, myalgies, adénopathies) traduisant une dissémination précoce de la bactérie dans l'organisme.

2.2.1.3 LA PHASE PRÉCOCE DISSÉMINÉE (OU PHASE SECONDAIRE)

2.2.1.3.1 Présentation

Dans la majorité des cas, cette seconde phase de la maladie n'apparaît que si la première phase est passée inaperçue ou incorrectement traitée avec l'antibiothérapie. Elle correspond à la dissémination hémotogène de la bactérie qui atteint et lèse certaines zones et organes du corps comme le système nerveux central et périphérique, les articulations, le cœur, les yeux, ...

Cette phase peut coexister avec un EM prolongé. Elle peut aussi apparaître quelques jours, quelques semaines ou quelques mois après la phase primaire. Les manifestations cliniques sont variées avec une prédominance des formes neurologiques et articulaires. Plus rarement, mais existantes, la maladie va s'exprimer au travers d'autres manifestations cutanées, cardiaques, oculaires ou pulmonaires.

2.2.1.3.2 Atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques, également appelées neuroborrélioses, sont fréquemment observées en Europe dans 30% à 60% des cas selon les auteurs (39). Elles sont principalement attribuées à la présence de la bactérie *Borrelia garinii*. Elles se traduisent par des méningoradiculites sensitives surtout localisées au niveau du crâne, une atteinte des paires de nerfs crâniens pouvant conduire à une paralysie faciale (39), des polyradiculonévrites, des encéphalites...

Elles peuvent s'accompagner d'un syndrome dépressif, d'asthénie, de troubles du sommeil, de la mémoire et de difficultés de concentration.

2.2.1.3.3 Atteintes articulaires

Dans les cas d'atteintes articulaires, la maladie se manifeste par des arthrites inflammatoires. Ces manifestations sont plus fréquentes aux Etats-Unis qu'en Europe, où ces arthrites sont présentes dans plus de la moitié des cas non traités. Cela s'explique par la prépondérance des espèces génomiques en cause, *B. burgdorferi* aux USA et *B. afzelii* en Europe. Ces atteintes articulaires concernent surtout les grosses articulations comme le genou. Elles évoluent par poussées brèves, de quelques jours à quelques semaines, avec des phases de rémission parfois incomplètes.

2.2.1.3.4 Manifestations cutanées

Le lymphocytome borrélien (LB) est une des manifestations cutanées observée dans la borréliose de Lyme avec une fréquence de 1 à 15% des cas. Il est caractérisé par une lésion sous forme de plaque infiltrée ou de nodule, rouge et indolore, de 1 à 5 cm. Il est habituellement situé près de la zone de l'érythème migrant (40).



Figure 16 : Lymphocytome borrélien (40)



Figure 17 : Lymphocytome borrélien (41)

2.2.1.3.1 Autres manifestations

D'autres manifestations ont été observées : des manifestations cardiaques assez rares, surtout en Europe. Elles apparaissent, en général, 4 à 8 semaines après le début de l'EM. Elles se développent sous formes de myocardites (42) avec des douleurs thoraciques et des troubles du rythme. Elles sont rarement symptomatiques. Des atteintes hépatiques, oculaires, ORL ou musculaires ont également été signalées mais encore plus rarement que pour les manifestations cardiaques.

2.2.1.4 LA PHASE TARDIVE OU CHRONIQUE (OU PHASE TERTIAIRE)

Elle apparaît plusieurs années après le début de l'infection, même après une période de rémission. Comme dans la phase précédente, les symptômes sont de nature cutanée, neurologique ou articulaire mais évoluent sur un mode chronique.

Sur le plan cutané, les patients peuvent développer un lymphocytome borélien mais surtout une acrodermatite chronique atrophiante (ACA) appelée également Maladie de Pick-Herxheimer. Cette dernière concerne environ 10% des cas en Europe et n'a été que rarement décrite en Amérique. Les adultes sont les plus souvent atteints avec une prépondérance chez les femmes (43). Elle démarre par une phase inflammatoire caractérisée par des plaques érythémateuses infiltrées, plus ou moins oedémateuse. Sans traitement, elle évolue vers une phase atrophique irréversible. La lésion prend une apparence et une texture particulière (aspect « papier de cigarettes »).

Elle peut être associée à une hyperpigmentation ou une dépigmentation. De progression lente, elle est le plus souvent localisée à la surface des extenseurs des extrémités (dos des mains et pieds, coudes et genoux surtout). Il n'y a pas de guérison spontanée et elle peut persister pendant une longue période et s'étendre. Elle peut s'accompagner de prurit, de paresthésies, de douleurs et surtout d'arthrite et/ou de neuropathie.



Figure 18 : Acrodermatite chronique atrophiante (44)

D'autres formes cutanées peuvent être observées du type lésions multiples scléro-atrophiques touchant le plus souvent les membres.

Les manifestations articulaires observables sont des mono ou oligo-arthrites des grosses articulations (genoux essentiellement). Elles correspondraient aux arthrites non traitées ou résistantes à une antibiothérapie adaptée à la phase secondaire.

Les complications neurologiques se traduisent essentiellement par des encéphalomyélites chroniques et des polyneuropathies sensitives axonales, ainsi que par des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs (45). Les personnes atteintes d'une ACA les développent dans 60% des cas.

Il est important de préciser que ces différentes phases peuvent se chevaucher et que la progression d'une phase à l'autre n'est pas systématique. En effet, les manifestations de la phase localisée ou disséminée peuvent spontanément régresser même en l'absence de traitement et ainsi ne pas mener à une phase tardive. À l'inverse, les manifestations de la phase tardive peuvent survenir sans qu'aucun élément de la phase localisée ou disséminée ne se soit manifesté ; cette dernière pouvant être asymptomatique ou passée inaperçue.

2.2.1.5 SYNTHÈSE DES ASPECTS CLINIQUES CARACTÉRISTIQUES DE CHAQUE PHASE

Le tableau suivant fait la synthèse, par principaux organes concernés, des aspects cliniques caractéristiques de chaque phase.

Tableau II : Stades et manifestations de la maladie de Lyme chez l'Homme

ORGANE ATTEINT	STADE PRECOSE LOCALISE	STADE PRECOSE DISSEMINÉ	PHASE TARDIVE OU CHRONIQUE
Peau	Erythème migrant	Erythème migrant Lymphocytome borrélien	Lymphocytome borrélien Acromatite chronique atrophiante
Articulations	-	Arthrite	Arthrite chronique
Système nerveux	-	Neuroborréliose précoce (méningoradiculites, ...)	Neuroborréliose tardive (Encéphalomyélite chronique, polyneuropathies sensitives axonales, ...)

2.2.2 EXISTE-T-IL DES FACTEURS AGGRAVANTS ?

Des facteurs aggravants croisés, parfois liés les uns aux autres (46), peuvent être observés, à savoir :

- La transmission d'une co-infection par une tique contaminée par plusieurs agents pathogènes ou par morsures de plusieurs tiques infectées par des agents pathogènes différents. Ces derniers peuvent être des bactéries (*B. burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia spp.*, *Bartonella spp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Neohhrlichia mikurensis*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*), des parasites (*Babesia spp.*) ou des virus (majoritairement TBE)
- La présence d'infections dormantes qui étaient déjà dans l'organisme et qui sont réactivées lors de la transmission de la Maladie de Lyme comme l'EBV (Epstein Barr virus) responsable de la mononucléose, la toxoplasmose...
- Un traitement trop vite abandonné
- Un déséquilibre hormonal induit par la prise de médicaments ou de contraceptifs
- Un terrain immunitaire déficient ou fragile (immunodéprimés, personnes âgées)
- Un état de grossesse. Des études anciennes ont avancé un lien de cause à effet entre la borréliose de Lyme et des issues de grossesse défavorable. Elles n'ont pas été confirmées par des études ultérieures (47).

2.3 LE DIAGNOSTIC

2.3.1 COMMENT LA MALADIE EST-ELLE DIAGNOSTIQUÉE ?

2.3.1.1 INTRODUCTION

En France, les recommandations nationales, en matière de diagnostic mais également de traitement, datent de 2006. Elles ont été exprimées lors de la 16^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (48).

Le premier diagnostic de la Maladie de Lyme se fonde sur l'observation des signes cliniques (principalement cutanés, articulaires et neurologiques) tels qu'ils ont été décrits précédemment et sur le risque d'exposition du patient (notion de contact et morsure de tique, saison, taux d'infestation des tiques dans la région). Sur ce dernier point, un antécédent connu de fixation prolongée de la tique serait un élément important d'appréciation mais force est de constater qu' 1/3 des patients infectés ne s'en souvient pas.

La difficulté de la symptomatologie clinique vient du fait que seuls les signes cutanés (EM, LB, ACA) ont une forte corrélation avec la maladie, ce qui n'est pas le cas des autres signes qui sont moins spécifiques.

Les symptômes étant variés c'est vers la biologie médicale que les médecins doivent se tourner pour poser un diagnostic. Deux méthodes distinctes peuvent alors être utilisées :

- La méthode directe qui a pour objectif l'identification de l'agent pathogène *Borrelia*, responsable de la maladie
- La méthode indirecte qui cherche à détecter la présence d'anticorps IgM ou IgG, témoins de la maladie

2.3.1.2 LA METHODE DIRECTE

La méthode directe peut se faire par culture ou par Polymérisation-Chain-Reaction (PCR). La mise en évidence directe de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb sl) à l'état frais ou après fixation et coloration reste en théorie possible. Elle n'est pas réalisée en pratique courante en raison d'une spécificité et d'une sensibilité limitées.

- L'isolement par culture consiste à mettre en culture dans un liquide BSK II (Barbour-Stoenner-Kelly), soit un liquide biologique (synovial, sang, LCR) soit des biopsies articulaires ou cutanées. Bien qu'elle permette une identification certaine, cette technique reste difficile à réaliser. Elle doit répondre à un protocole très rigoureux, à des règles d'asepsie très strictes avec une contrainte supplémentaire que la mise en culture soit immédiate après le prélèvement. Le temps de pousse est long (de 10 à 20 jours) et le prélèvement doit être analysé jusqu'à 8 semaines avant de pouvoir en estimer le résultat (49). La sensibilité est assez décevante à la lecture des chiffres

publiés : 50% à 80% pour les prélèvements d'EM (50), 60% pour ceux d'ACA (44), inférieur à 20% pour les prélèvements de liquides biologiques (51).

- La technique PCR permet la détection du génome de la bactérie. Elle se pratique sur les mêmes prélèvements que la mise en culture. Elle consiste à amplifier l'ADN de la bactérie en plusieurs millions d'exemplaires afin d'identifier un fragment d'ADN ou de gènes spécifiques. C'est une technique intéressante car le résultat peut être obtenu en quelques heures et elle permet de différencier les espèces génomiques. Par contre, elle ne fournit pas d'informations permettant de savoir si l'ADN est issu de bactéries vivantes ou inactivées. Elle reste une technique délicate à mettre en œuvre que seuls des laboratoires spécialisés sont en capacité de réaliser. De plus, la sensibilité ne dépasse pas les 80%, tant pour les biopsies cutanées au stade de l'EM (52) que pour celles de l'ACA (53), ainsi que pour les biopsies synoviales des arthrites (54). Quant à la neuroborréliose la sensibilité est variable avec des résultats qui peuvent osciller entre 20 et 100%. Des recherches sont actuellement en cours avec des tests de nouvelle génération (PCR en temps réel). Ils semblent donner de meilleurs résultats, notamment une réponse positive sur le LCR dans 25% des neuroborrélioses précoces. Les résultats restent faibles pour les formes chroniques (seulement 10%) mais les chercheurs s'accordent à dire que c'est une technique d'avenir.

2.3.1.3 LA METHODE INDIRECTE

Les techniques de recherche directe étant plutôt décevantes dans leurs résultats, coûteuses et compliquées à mettre en œuvre, le diagnostic biologique de borréliose de Lyme repose, dans la pratique, sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre Bb sI et donc sur un diagnostic sérologique.

Ce diagnostic s'élabore via deux catégories de tests :

- Les tests quantitatifs de dépistage qui portent sur la détection globale d'un type d'anticorps à partir d'un antigène. Le principe est le suivant : il s'agit de fixer les anticorps contenus dans le sang sur l'antigène choisi et inclus dans le test puis de les mettre en évidence avec un marqueur apte à produire un signal mesurable (émission de radioactivité (Test RIA), activité enzymatique (Test ELISA), fluorescence (Test IF)). Ces tests sont simples à réaliser et peu coûteux. Leur efficacité dépend de leur sensibilité et de leur spécificité. Pour la borréliose de Lyme, c'est le test immuno-enzymatique ELISA qui est préconisé
- Les tests qualitatifs de confirmation qui concernent la détection séparée d'anticorps. Le principe consiste à faire migrer plusieurs antigènes sur une bandelette, à utiliser un sérum pour que les anticorps se fixent puis à révéler ceux qui sont restés accrochés. Cette méthode qualitative est plus fiable car elle permet d'identifier en même temps plusieurs types d'anticorps. Elle reste néanmoins complexe à interpréter en raison de la profusion des informations qui nécessite un solide bagage expérimental dans la connaissance de chaque anticorps détecté. Sa réalisation et son interprétation sont plus difficiles que

pour un test ELISA et plus coûteuse. Pour la borréliose de Lyme, c'est le test d'immuno-empreinte, Western Blot qui est préconisé

2.3.1.3.1 Le test de dépistage ELISA

Le test immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) fait partie des EIA (Enzyme ImmunoAssays) : le dosage est couplé à une réaction catalysée par une enzyme libérant un composant coloré qui sera suivi par spectroscopie. Il est basé sur la recherche des anticorps dirigés contre les antigènes de la bactérie. La technique consiste à utiliser deux anticorps. L'un est spécifique de l'antigène. L'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps) et est associé à une enzyme. Les techniques employées sont diverses et la nature de l'antigène l'est aussi. Plusieurs générations de tests ont déjà été commercialisées. Actuellement, la sensibilité est augmentée grâce à des tests utilisant des antigènes recombinants (protéines OspC et VlsE), particulièrement dans les phases précoces de la maladie.

Le test ELISA nécessite de disposer d'un échantillon à analyser, d'un antigène connu spécifique à l'anticorps recherché, d'un anticorps secondaire couplé à une enzyme et d'un substrat.

Il se réalise en quatre étapes successives selon le processus suivant :

1. **Fixation de l'antigène** : L'antigène spécifique à l'anticorps recherché est incubé dans une plaque de microtitration. Les antigènes s'immobilisent en se fixant au fond des puits. Un lavage de la plaque permet ensuite de retirer ceux qui n'ont pas été immobilisés
2. **Fixation de l'anticorps à doser** : On ajoute ensuite l'échantillon à analyser dans une solution contenant des concentrations connues d'antigènes. Les anticorps spécifiques vont alors se fixer aux antigènes. Un deuxième lavage permet d'éliminer les anticorps non fixés
3. **Fixation de l'anticorps de détection** : On incube un anticorps secondaire couplé à une enzyme (anticorps conjugué) qui se fixe alors à l'anticorps spécifique. Un troisième lavage sert à enlever les anticorps secondaires qui n'ont pas été immobilisés
4. **Détection des anticorps** : Enfin un substrat spécifique à l'enzyme signale la présence de l'anticorps recherché par une coloration bleue est ensuite incubé. L'intensité de la couleur traduit l'importance de la concentration des anticorps recherchés

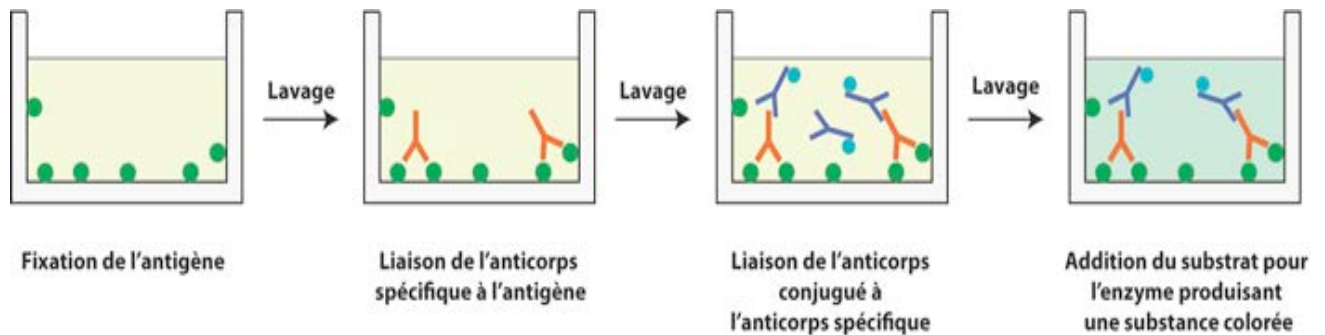


Figure 19 : Le test ELISA (55)

Deux types de réactifs de dépistage sont utilisés :

- Le premier réactif va doser globalement les anticorps spécifiques de type IgG et IgM. Les IgG interviennent soit lorsque l'agresseur n'est pas éliminé directement par les IgM, soit lors d'un deuxième contact avec ce même agresseur. Ce sont donc les molécules mémoire de l'immunité. Les IgM sont quant à elles envoyées en première intention quand un agresseur (bactéries, virus, toxines...) pénètre dans l'organisme. Leur élévation franche permet d'affirmer une infection récente
- Le second réactif différencie les 2 formes afin de mieux interpréter les résultats sérologiques en fonction des formes cliniques

De nombreux réactifs de dépistage sont commercialisés en France avec des compositions et des performances inégales. De plus, il existe des faux négatifs (notamment au stade précoce) mais aussi des faux positifs liés aux réactions croisées de germes aux similitudes antigéniques. Autant d'éléments qui expliquent la remise en cause de leur valeur diagnostique.

2.3.1.3.2 Le test de confirmation Western Blot ou immuno-dot.

Un résultat positif ou douteux avec ELISA doit être confirmé par un test plus spécifique : le Western Blot. Son principe se fonde sur la séparation des protéines (antigènes) de la bactérie, en fonction de leur poids moléculaire, sur une membrane où réagiront les anticorps présents chez le patient.

Cette technique comporte plusieurs étapes :

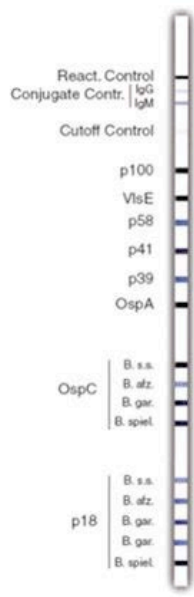
- Les protéines de l'échantillon, qui ont été dénaturées, sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaires sur un gel de polyacrylamide. Ce résultat s'obtient en appliquant un courant électrique dans le gel. La vitesse de migration des protéines est inversement proportionnelle à leur taille
- Pour être accessibles à la détection par anticorps, les protéines vont être transférées sur une membrane de nitrocellulose, de polyfluorure ou de vinyldène
- Il faut ensuite procéder au blocage de la membrane afin de limiter les interactions non spécifiques entre les anticorps et la membrane. Ce blocage

est réalisé dans une solution de protéines concentrées

- Des anticorps, spécifiques des antigènes de la bactérie et marqués à une enzyme émettant un signal colorimétrique, sont appliqués sur la membrane. Leur position sur le gel peut alors être observée.

Le résultat du Western Blot se présente sous la forme d'une bandelette qui signale la présence des protéines recherchées. A chaque protéine est attribué un score en fonction de sa spécificité. Il y a 8 protéines, appelées marqueurs, recherchées dans la Maladie de Lyme : les protéines P100, VlsE, p58, p41, p39, OspA, OspC et p18.

Tableau III : Détermination des scores pour le test Lyme Western Blot LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN (56)



Marqueurs	Signification	Points IgG	Points IgM
P100	Marqueur d'infection ancienne	5	5
VlsE	Marqueur d'infection ancienne	5	5
p58	Marqueur peu spécifique	4	4
p41	Protéine de flagelle commune à tous les spirochètes (peu spécifique)	1	1
	Doit être théoriquement positif pour confirmer		
p39	Protéine de membrane	5	4
	Généralement marqueur d'infection ancienne		
OspA	Protéine de surface	5	5
	Marqueur d'infection ancienne		
OspC B. burdoferi ss OspC B. afzelii B. garinii B. spielmanii	Protéine de surface	5	8
	Marqueur d'un stade précoce		
	1er marqueur spécifique qui apparaît très souvent avec la p41		
P18 B. garinii 1 B. garinii 2 B. spielmanii	Protéine de surface	5	5
	Marqueur d'infection ancienne / Marqueur spécifique		

L'interprétation se fait ensuite en additionnant les scores :

- Si le score total est supérieur ou égal à 7, on admet que le Western Blot est « positif »
- Si le score total est inférieur ou égal à 5, le test est considéré comme « négatif »
- Si le score total est égal à 6, il est estimé comme « limite »

A noter que la positivité du test n'est pas forcément synonyme de la Maladie de Lyme car un résultat positif ne permet pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique.

La valeur diagnostique du Western Blot fait également débat. Sont incriminés le manque de standardisation dans la préparation des antigènes et dans la réalisation de la technique ainsi que l'absence de consensus sur la méthode de lecture et ses critères d'interprétation. La variabilité des souches européennes et donc antigéniques pose une difficulté supplémentaire à l'efficacité de ce test.

2.3.1.4 APPARITION DES ANTICORPS ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Dans la moitié des cas, les patients infectés développent, au stade de l'érythème migrant localisé, des IgM dans les 3 semaines qui suivent le début de la maladie. Leur taux sérique est à son maximum dans les 6 à 8 semaines. Il diminue après le 3ème mois. Une sérologie négative à ce stade ne doit donc pas désavouer un diagnostic. Quant à la synthèse d'IgG, elle est détectable du 1^{er} au 3 mois. Leur taux sérique diminue très lentement et peut persister au fil des années.

La sérologie de la Maladie de Lyme doit donc être interprétée avec prudence et systématiquement confrontée à l'anamnèse et à l'examen physique du patient.

2.3.1.5 METHODES BIOLOGIQUES A METTRE EN ŒUVRE EN FONCTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les méthodes biologiques à mettre en œuvre sont intimement liées aux manifestations cliniques de la maladie. L'étude publiée par l'EUCALB (57) "Action européenne concertée sur la Maladie de Lyme" en donne une bonne représentation ainsi que les recommandations issues de la 16^{ème} conférence de Consensus.

- En présence d'un **érythème migrant**, aucun examen de laboratoire n'est requis car celui-ci apparaît fréquemment avant toute séroconversion. Son diagnostic se fait donc prioritairement sur sa manifestation clinique facilement identifiable
- Le diagnostic de **neuroborréliose** repose sur la présence d'anticorps contre la bactérie dans le LCR. Or, quand la barrière hémato-encéphalique est rompue (par exemple lors d'une réaction inflammatoire cérébro-méningée dont l'origine peut être diverse), des anticorps spécifiques sériques peuvent atteindre le LCR. L'analyse simultanée du LCR et du sérum est donc recommandée. La concentration des anticorps spécifiques doit ensuite être rapportée à un marqueur de rupture de la barrière hémato-encéphalique. Si l'on constate deux fois plus d'anticorps spécifiques dans le LCR que dans le sérum, nous pouvons conclure à une production intrathécale (équivalent de intrarachidienne) spécifique d'immunoglobulines anti *Borrelia burgdorferi* et donc à une neuroborréliose. Cette conclusion doit être mise en corrélation avec l'ensemble des données cliniques
- Une sérologie de Lyme est indiquée pour **les formes précoces de neuroborréliose**, avec une sensibilité d'environ 80%. La négativité d'anticorps et l'absence de manifestations spécifiques (comme l'érythème migrant) peuvent perturber le diagnostic. Dans ce cas, une ponction lombaire avec numération et recherche d'anticorps intrathécaux est préconisée
- Pour **le lymphocytome borrélien**, le diagnostic est avant tout clinique. Il peut être conforté par une sérologie sanguine dont la sensibilité est d'environ 80%
- Il en est de même pour **l'atteinte cardiaque** pour laquelle une sérologie de Lyme est recommandée. Sa sensibilité est également proche de 80%

- Dans **les formes d'arthrite**, on réalise une sérologie de Lyme (sensibilité d'environ 80-90%). Elle est également utile pour le diagnostic et l'évolution du traitement, l'examen du liquide synovial (ou la biopsie synoviale) et l'identification de la bactérie par PCR
- **L'acrodermatite chronique atrophiante** se diagnostique par une sérologie de Lyme. Si un doute subsiste, une PCR sera faite pour identifier la bactérie

Tableau IV : Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (48)

Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels ²
Érythème migrant	AUCUN examen	AUCUN
Neuroborréliose précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Culture et PCR du LCR - Séroconversion ou ascension du titre sérique des IgG
Lymphocytome borrélien	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect histologique du lymphocytome - Sérologie positive (sang) 	Culture et PCR du prélèvement cutané
Atteinte cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive (sang) 	Sur avis spécialisé
Arthrite	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive dans le sang à titre habituellement élevé (IgG) - Liquide articulaire inflammatoire 	Culture et PCR sur liquide et/ou tissu synovial
Neuroborréliose chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques¹ 	Culture et PCR du LCR
Acrodermatite chronique atrophiante	<ul style="list-style-type: none"> - Aspect histologique évocateur - Sérologie positive à titre élevé (IgG) 	Culture et PCR du prélèvement cutané ³
Formes oculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie positive - Confirmation par avis spécialisé 	Sur avis spécialisé

Examens optionnels : ils sont réalisés dans des situations particulières en 2^{ème} intention : par exemple lorsque les examens de première intention sont négatifs et que le contexte épidémiologique est significatif

Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques (neuroborréliose chronique) : elle est évaluée par une analyse simultanée d'un prélèvement sanguin et de LCR

Culture et PCR du prélèvement cutané (ACA) : dans l'ACA, le diagnostic requiert une sérologie positive. L'examen par culture ou PCR d'un prélèvement cutané ne contribue qu'aux études épidémiologiques

2.4 LE TRAITEMENT

2.4.1 QUELS SONT LES TRAITEMENTS PRECONISES ?

2.4.1.1 PRÉSENTATION

Dans une Maladie de Lyme, qui remplit les critères diagnostiques, une antibiothérapie est préconisée.

Dans la plupart des cas, les manifestations de la Maladie de Lyme régressent spontanément. Mais, pour diminuer la durée des symptômes et pour prévenir l'apparition d'éventuelles complications par dissémination hémotogène (neuroborréliose, arthrite...), l'antibiothérapie doit être instaurée dès le diagnostic posé.

Plus elle est administrée rapidement, c'est à dire dès les premiers signes d'érythème migrant, plus elle a des chances d'être efficace. Il s'agit du seul moyen d'éviter une éventuelle évolution vers les stades secondaires et tertiaires de l'infection. De plus, on sait aussi que plus le traitement a été tardif, plus la guérison sera lente.

L'objectif du traitement antibiotique est d'éradiquer complètement la bactérie quelle que soit sa localisation dans l'organisme. Ce qui veut dire que pour être efficace, l'antibiotique doit être actif sur la bactérie pathogène et l'atteindre là où elle se cache. Dans le cas contraire, des phénomènes infectieux (souvent associés à des réactions dysimmunitaires ou inflammatoires) pourront apparaître ultérieurement. En pratique, une résolution complète des symptômes liés à la bactérie *Borrelia* est l'objectif à atteindre. La raison d'être du traitement n'est donc pas une sérologie de Lyme négative mais bien un suivi post-thérapeutique avant tout clinique.

Le choix de la molécule, son mode d'administration (oral, intraveineux ou intramusculaire) ainsi que la durée du traitement dépendent du stade de la maladie. Ce n'est que dans la neuroborréliose et la cardite (avec bloc AV du troisième degré) qu'une antibiothérapie intraveineuse est indiquée. Généralement, pour les autres formes de la Borréliose de Lyme, un traitement par voie orale est suffisant.

Trois familles d'antibiotiques avec des produits adaptés répondent efficacement aux traitements des borrélioses :

- les bêta-lactamines : amoxicilline, ceftriaxone, céfuroxime-axétil
- Les cyclines : doxycycline
- Les macrolides : azithromycine , erythromycine, clarithromycine

Pour chaque produit, des protocoles thérapeutiques ont été établis en fonction des différents stades de la maladie. Ils font autorité en la matière. Ils définissent les doses à administrer, leur mode d'administration (oral, intraveineuse ou intramusculaire) et la durée du traitement en fonction du patient infecté.

2.4.1.2 DESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES

2.4.1.2.1 L'amoxicilline

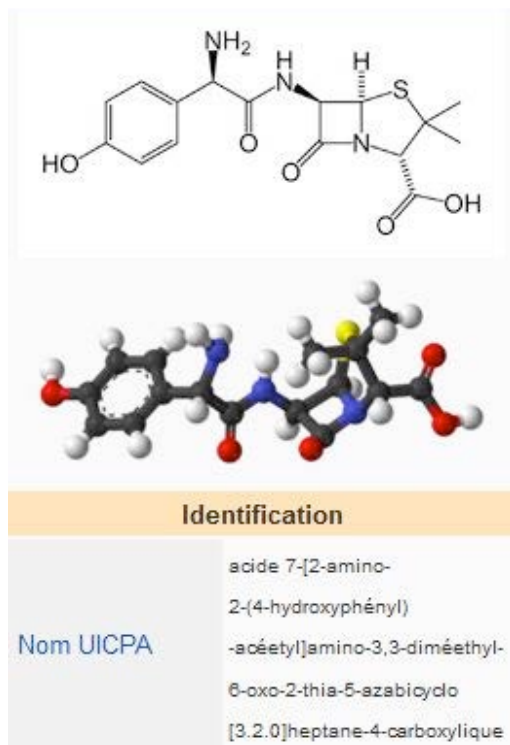


Figure 20 : Formule moléculaire de l'amoxicilline (58)

L'**amoxicilline** est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines. C'est un antibiotique à action systémique qui dispose d'un large spectre d'action antimicrobien. Sa diffusion dans l'organisme est satisfaisante dans la plupart des tissus et des liquides biologiques. Comme toutes les bêta-lactamines, l'amoxicilline agit sur la paroi interne de la membrane bactérienne en inhibant la synthèse d'un composant de cette paroi (le peptidoglycane). Elle stoppe alors le processus dit de « transpeptidation », qui lie les peptidoglycanes de la paroi bactérienne, provoquant ainsi la mort de la bactérie. Cet effet bactéricide est dit « temps-dépendant » car le temps de contact en détermine l'efficacité.

L'amoxicilline est contre-indiquée en cas d'allergie connue aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), de phénylcétonurie ou de mononucléose infectieuse. Des réactions allergiques sont à surveiller (éruptions cutanées, œdèmes, malaise). Elles nécessitent l'arrêt du traitement. Son association avec le méthotrexate et l'allopurinol est déconseillée.

Les effets indésirables de l'amoxicilline sont principalement des troubles digestifs (nausées, diarrhées), une douleur abdominale, des maux de tête, une perte d'appétit, des éruptions cutanées, des candidoses cutanéomuqueuses ...

2.4.1.2.1 La ceftriaxone

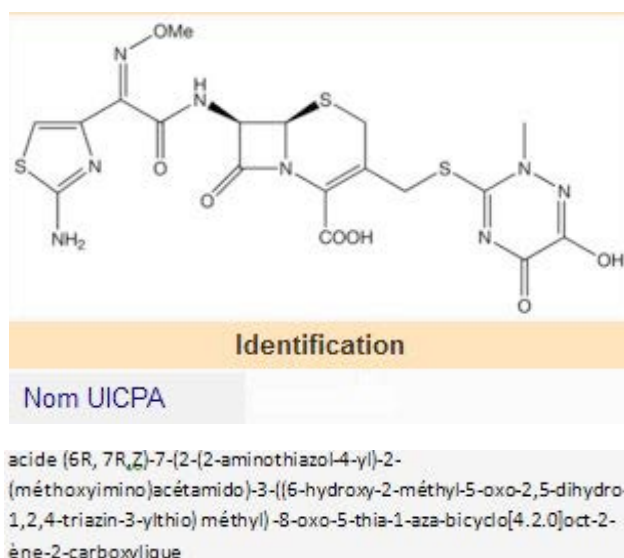


Figure 21 : Formule moléculaire de la ceftriaxone (59)

Comme l'amoxicilline, la **ceftriaxone** fait également partie de la famille des bêta-lactamines. C'est un bactéricide de synthèse de la classe des céphalosporines de troisième génération, à action systémique et possédant un large spectre d'action. Son mécanisme d'action est le même que l'amoxicilline. Il présente une bonne diffusion tissulaire, y compris dans le LCR.

La ceftriaxone est contre-indiquée dans les cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines, chez les prématurés et chez les nouveaux nés à terme jusqu'à 28 jours de vie dans les cas d'hyper-bilirubinémie et lors d'apports calciques.

Toute manifestation allergique nécessite l'arrêt du traitement. Les principaux effets indésirables sont des manifestations cutanées (éruptions, urticaire...), de la fièvre, des diarrhées, des nausées, des stomatites ...

2.4.1.2.2 La céfuroxime axetil

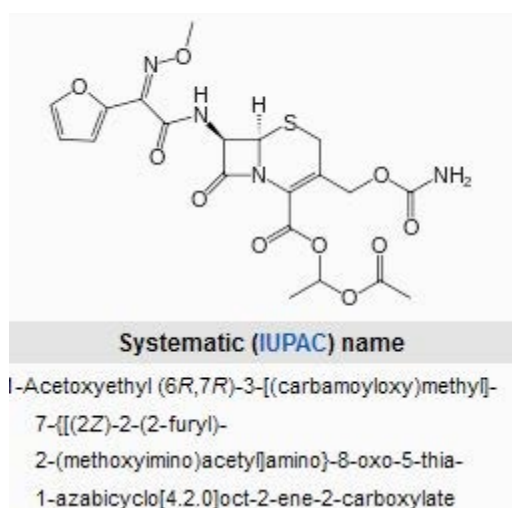


Figure 22 : Formule moléculaire de la céfuroxime axetil (60)

Comme l'amoxicilline, la **céfuroxime axetil** fait partie de la famille des bêta-lactamines. Elle appartient à la classe des céphalosporines de 2^{ème} génération. Son mécanisme d'action est le même que l'amoxicilline.

Elle est contre indiquée en cas d'allergie aux céphalosporines. Les effets indésirables sont principalement des nausées, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées...

2.4.1.2.3 La doxycycline

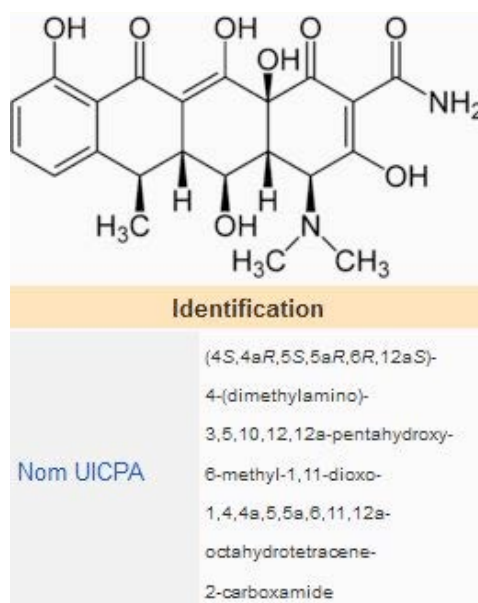


Figure 23 : Formule moléculaire de la doxycycline (61)

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. C'est un antibiotique bactériostatique à action systémique qui a un large spectre d'action. La doxycycline inhibe la synthèse protéique des bactéries, par fixation, au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes. Elle stoppe ainsi la prolifération des agents pathogènes qui pourront être éliminés plus facilement par les défenses de l'organisme. Elle a une bonne diffusion intra et extra cellulaire dans l'organisme mais ne diffuse pas dans le liquide céphalo-rachidien, dans le système nerveux central et dans les articulations. Elle augmente l'excrétion sébacée et a une action anti-lipasique et anti-inflammatoire.

La doxycycline est contre-indiquée dans les cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des cyclines et chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents en jaune et d'une hypoplasie de l'émail dentaire. Elle ne doit pas être associée aux rétinoïdes, en raison d'un risque d'hypertension crânienne, ni être prescrite à une femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse. De plus elle n'est pas recommandée lors de l'allaitement.

En raison de son effet photo-sensibilisant, toute exposition directe au soleil et aux ultra-violet (UV) doit être évitée durant le traitement. Celui-ci doit être interrompu en cas d'éruptions cutanées érythémateuses. Des risques d'atteinte œsophagienne par contact avec la muqueuse sont à signaler, raison pour laquelle il est conseillé de

prendre son traitement au milieu d'un repas et au moins 1h avant le coucher.

Les principaux effets indésirables de la doxycycline sont les troubles digestifs (nausées, diarrhée, épigastralgies...), les réactions allergiques, les troubles hématologiques (anémie hémolytique, thrombocytopénie...).

2.4.1.2.4 L'azithromycine

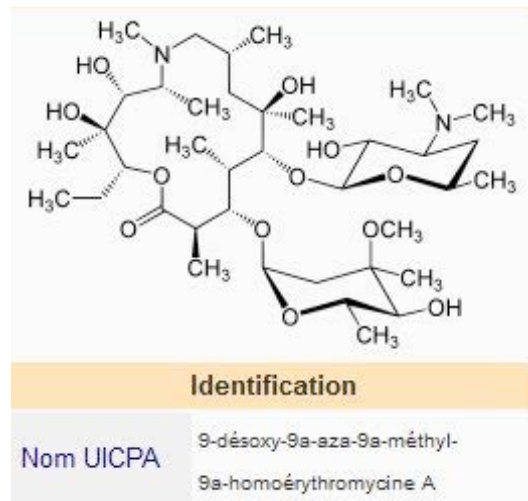


Figure 24 : Formule moléculaire de l'Azithromycine (62)

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des azalides (famille des macrolides). Les macrolides agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique. Elles constituent une famille d'antibiotiques capables de diffuser dans les tissus de l'organisme et à l'intérieur des cellules. Ils sont donc actifs sur les germes intracellulaires.

Elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux macrolides, d'insuffisance hépatique ou en association avec de la colchicine, cisapride, ergotamine ou dihydroergotamine. Ses effets indésirables sont des nausées, douleurs abdominales, diarrhées...

2.4.1.2.5 La clarithromycine

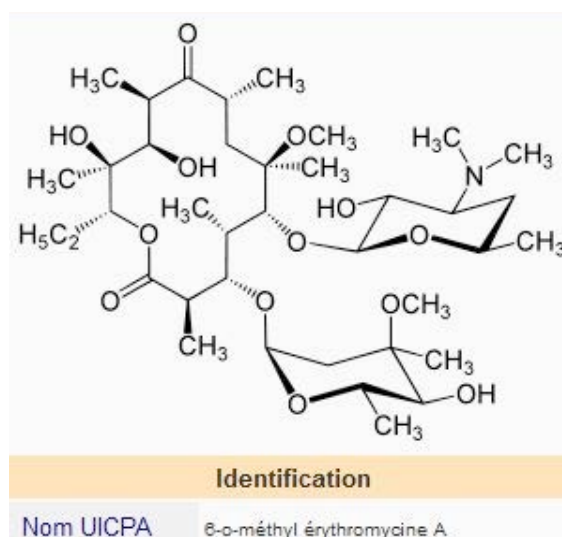


Figure 25 : Formule moléculaire de la clarithromycine (63)

La clarithromycine est un antibiotique dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides. Son mécanisme d'action est identique à l'azithromycine.

Elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux macrolides ou en association avec des médicaments contenant du cisapride, colchicine, mizolastine...

Ses principaux effets indésirables sont des nausées, vomissements, diarrhées, candidoses buccales...

2.4.1.2.6 L'érythromycine

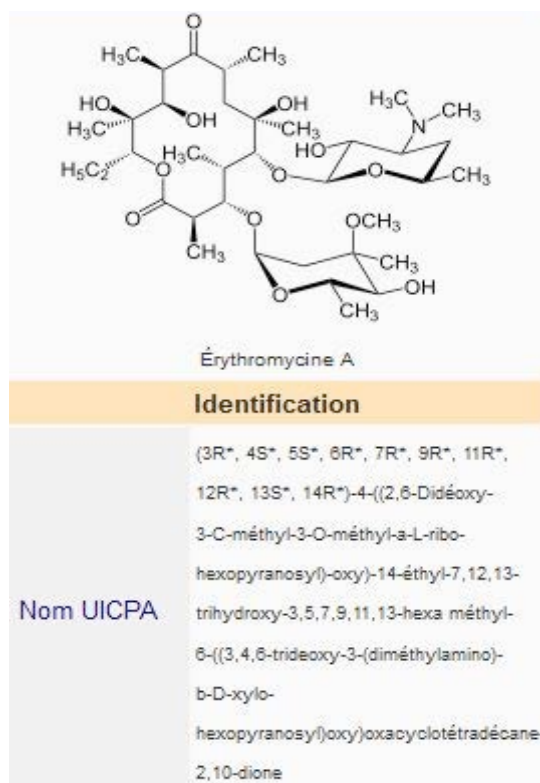


Figure 26 : Formule moléculaire de l'érythromycine (64)

L'érythromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Il agit donc comme les deux précédents.

Il est contre-indiqué en cas d'allergie aux macrolides et en association avec certains médicaments contenant du bépridil, cisapride, simvastatine... Ses effets indésirables sont principalement des nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées...

2.4.1.3 PRESENTATION DES TRAITEMENTS PAR PHASE

2.4.1.3.1 Phase précoce localisée

Les bonnes règles d'usage des antibiotiques consistent à privilégier les médicaments le plus anciens, aux spectres les plus étroits, les moins coûteux et les mieux tolérés. C'est la raison pour laquelle l'amoxicilline et la doxycycline sont prescrits en 1^{ère} intention (Tableau V).

Selon les études, l'évaluation des posologies pour la doxycycline varient entre 200 et 300 mg/jour. Mais en théorie, compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule, une prise unique de 200 mg (2 fois 100 mg par jour en 1 prise) devrait suffire. L'autre possibilité est la prise d'amoxicilline. On adapte la dose en fonction du poids à raison de 50 mg/kg/j sans dépasser 3 à 4 grammes par jour. La durée du traitement est de 14 jours dans le cas d'un érythème migrant isolé. Elle peut être augmentée à 21 jours dans le cas d'un érythème migrant à lésions multiples ou si des signes

Tableau V : Recommandations pour le traitement, extrait de la 16^{ème} Conférence de Consensus Anti-Infectieuse (48)

	ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	DURÉE
ADULTE			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline ou doxycycline ¹	1 g x 3/j	14-21 jours
		100 mg x 2/j	14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine ²	500 mg x 1/j	10 jours
ENFANTS			
1 ^{re} ligne < 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en trois prises	14-21 jours
> 8 ans	Amoxicilline ou doxycycline ¹	50 mg/kg/j en trois prises	14-21 jours
		4 mg/kg/j en deux prises, maximum 100 mg/prise	
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en deux prises, maximum 500 mg/prise	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie	Azithromycine ²	20 mg/kg/j en une prise, maximum 500 mg/prise	10 jours
FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE			
1 ^{re} ligne	Amoxicilline	1 g x 3/j	14-21 jours
2 ^e ligne	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j	14-21 jours
3 ^e ligne si CI 1 ^{re} et 2 ^e lignes ou allergie À partir du 2 ^e trimestre de grossesse	Azithromycine ²	500 mg x 1/j	10 jours

¹ Possibilité d'une prise unique de 200 mg/j (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis - EUCALB) sans validation par étude clinique

² Pas de justification d'une dose de charge (1 g) à J1 (EUCALB) dans les études cliniques

CI : contre-indication

En cas de contre-indications à ces molécules, on recommande l'utilisation de céfuroxime axetil (céphalosporine de 2^{ème} génération) à raison de 1 g/jour en 2 prises (matin et soir) pendant 20 jours, ou d'azithromycine (macrolide) à raison de 500 mg par jour pendant 10 jours. La clarithromycine (1g par jour en deux fois) et

l'érythromycine (2 g/jour en quatre fois) sont 2 macrolides qui pourront aussi être proposés.

Chez la femme enceinte, la doxycycline étant contre-indiquée, on donnera de l'amoxicilline ou de l'azithromycine aux mêmes doses et pendant la même durée que vues précédemment.

Chez l'enfant de moins de 8 ans, la doxycycline étant aussi contre-indiquée, on recommande de l'amoxicilline (50mg/kg/j en 3 prises) ou du céfuroxime axétil (30 mg/kg/j en 2 prises) ou d'azithromycine (20 mg/kg/j en une prise avec un maximum de 500 mg par prise).

Le suivi du traitement est avant tout clinique, sans contrôle sérologique. La disparition des signes cutanés peut mettre plus d'un mois.

2.4.1.3.2 Phase précoce disséminée et phase tardive ou chronique

Les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des phases secondaires et tertiaires ne concernent que les formes articulaires et neurologiques chez l'adulte (Tableau VI).

Dans les formes neurologiques, ce n'est qu'en cas de paralysie faciale isolée (sans méningite associée) qu'un traitement oral est préconisé (utilisation de la doxycycline à raison de 200 mg/jour pendant 14 à 21 jours ou de l'amoxicilline 1g trois fois par jour pendant la même durée). La voie parentérale (IV ou IM) est privilégiée dans les autres cas neurologiques. On prescrira la ceftriaxone IV avec 2 g/jour pendant 21 à 28 jours.

Tableau VI : Traitement des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte (48)

Situations cliniques	Options thérapeutiques	
	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne
Paralysie faciale (PF) isolée	Doxycycline PO 200 mg/j 14 à 21 jours ou Amoxicilline PO 1 g x 3/j 14 à 21 jours ou Ceftriaxone IV* 2 g/j 14 à 21 jours	
Autres formes de neuro-borréliose dont PF avec méningite	Ceftriaxone IV 2 g /j 21 à 28 jours	Pénicilline G IV 18-24 MUI/j 21 à 28 jours ou Doxycycline PO 200 mg/j 21 à 28 jours
Arthrites aiguës	Doxycycline PO 200 mg/j 21 à 28 jours	Amoxicilline PO 1 g x 3/j 21 à 28 jours
Arthrites récidivantes ou chroniques	Doxycycline PO 200 mg/j 30 à 90 jours ou Ceftriaxone IM/IV 2 g/j 14 à 21 jours	

La voie orale est également indiquée dans les formes d'arthrites. Dans les arthrites

aigües, on utilise de la doxycycline (200 mg/jour) pendant 21 à 28 jours. Dans les arthrites récidivantes ou chroniques, la doxycycline (même dosage) est aussi utilisée mais pendant 30 à 90 jours. Le Lymphocytome borrélien se traite quant à lui de la même manière que l'érythème migrant isolé. Le traitement proposé pour l'ACA est de la doxycycline (200 mg/jour pendant 28 jours) en première intention et un traitement par ceftriaxone IV ou IM (2g/jour pendant 14 à 21 jours) en seconde intention.

Pour les femmes enceintes, à l'exception de la doxycycline qui est toujours contre-indiquée, le traitement est le même. Chez l'enfant, à l'exception de la contre-indication des cyclines avant 8 ans, des ajustements de posologie sont à faire en fonction du poids et de la localisation de l'infection (75 à 100 mg/kg/jour sans dépasser 2 g/jour pour la ceftriaxone).

Des corticoïdes peuvent parfois être prescrits dans certains cas comme par exemple dans les arthrites chroniques (par voie intra-articulaire) à la suite du traitement antibiotique ou dans les atteintes oculaires (par voie général ou locale).

Le suivi des phases secondaires et tertiaires se fait sur l'observation clinique de l'efficacité des traitements. Plus le traitement a été instauré en retard, plus la disparition des manifestations cliniques sera incomplète et lente. Ainsi, cette évaluation clinique sera réalisée plusieurs mois après la fin du traitement antibiotique. En cas de réponse insuffisante, un autre traitement antibiotique (famille d'antibiotiques différente de celle instauré initialement) peut être envisagé.

L'efficacité thérapeutique est décrite comme assez bonne dans l'ensemble même si, parfois, en dépit d'un traitement adéquat il se peut que les symptômes ne régressent que lentement. La réponse thérapeutique définitive ne pourra donc être évaluée que plusieurs semaines, voire même des mois après la fin du traitement. En cas de doute sur le diagnostic et/ou lorsque des troubles persistent, l'élargissement du diagnostic différentiel est à privilégier plutôt qu'un recours à un traitement itératif.

2.4.2 QUI DECIDE DES RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES ?

C'est la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) qui a produit les recommandations nationales diagnostiques, thérapeutiques et préventives sur la Maladie de Lyme après avoir organisé, en décembre 2006, la 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (48). Pour cela, elle s'est appuyée sur un ensemble d'experts issus des sociétés savantes suivantes : le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), la Société Française de Microbiologie (SFM), la Société Française de Dermatologie (SFD), la Société Française de Neurologie (SFN) ainsi que la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

Ces recommandations nationales, qui font autorité en la matière, se sont rangées aux thèses de l'IDSA (Infectious diseases society of America) dont les directives ont été reprises au niveau européen par l'EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) alors même que deux écoles de pensées, représentées respectivement par l'IDSA et l'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society), s'opposent sur les problématiques de diagnostic et de thérapie. Un élément supplémentaire qui enflamme les débats comme nous le détaillerons plus loin.

2.4.3 EXISTE-T-IL UN VACCIN POUR PRÉVENIR LA MALADIE DE LYME ?

Il n'existe pas de vaccin contre la borréliose de Lyme malgré la tentative du laboratoire GSK (Glaxo Smith Kline) d'introduire le Lymerix®, en 1999, sur le sol américain. Bien qu'ayant été validé par la FDA (Food and Drug Administration), ce vaccin fut vite controversé. Outre l'exclusion de certaines personnes lors des essais cliniques (biaisant ainsi les résultats), c'est l'apparition de nombreux effets secondaires chez les patients qui fut le plus préoccupant. Alors que GSK annonçait des taux de prévention élevés (de 75 à 100%) chez les personnes vaccinées, elle omettait de signaler les nombreuses plaintes des patients et le développement de certains symptômes de la Maladie de Lyme dont ils se plaignaient après vaccination. En 2002, le Lymerix® a été retiré du marché américain avant même que ne soit envisagée sa commercialisation en Europe.

A noter que d'autres borrélioses disposent d'un vaccin, comme le Ticovac® des laboratoires Baxter destiné à prévenir les encéphalites virales à tiques européennes.

2.4.4 UN PATIENT GUÉRI PEUT-IL ÊTRE RÉINFECTÉ ?

Il est important de distinguer rechute et réinfection. La rechute se traduit par une récurrence de symptômes survenant lorsque l'infection initiale n'a pas été guérie par le traitement. En revanche, la réinfection est une récurrence de symptômes due à un nouveau contact avec une tique infectée, provoquant ainsi une nouvelle infection.

Il est probable que la récurrence d'un érythème migrant après un traitement soit plutôt due à une réinfection qu'à une rechute, bien que la rechute soit possible en l'absence de traitement antibiotique.

2.5 LA SURVEILLANCE

2.5.1 COMMENT EST ORGANISÉE LA SURVEILLANCE DE LA MALADIE ?

En France, la surveillance de la Maladie de Lyme repose, en grande partie, sur l'Institut de Veille Sanitaire (31) (InVS) dont la mission est d'observer et de surveiller en continu l'état de santé de la population française et d'alerter les autorités sur les menaces de santé publique. Dans le cas de la Maladie de Lyme elle s'appuie principalement sur le réseau Sentinelles et sur le Centre Nationale de référence des *Borrelia* (CNR).

Le réseau Sentinelles est constitué de médecins généralistes libéraux volontaires, appelés « médecins Sentinelles », répartis sur le territoire français. Leurs rôles est de transmettre les données de leurs patients, vus en consultation, sur des pathologies sous surveillance et selon des critères bien définis. La transmission de ces données se fait via une connexion Internet sécurisée dans le respect des règles Informatique et Libertés définies par la CNIL. Charge ensuite au réseau, d'analyser ces données afin d'estimer le taux d'incidence et l'évolution des maladies surveillées. Actuellement, la veille sanitaire du réseau Sentinelles porte sur 8 indicateurs de santé.

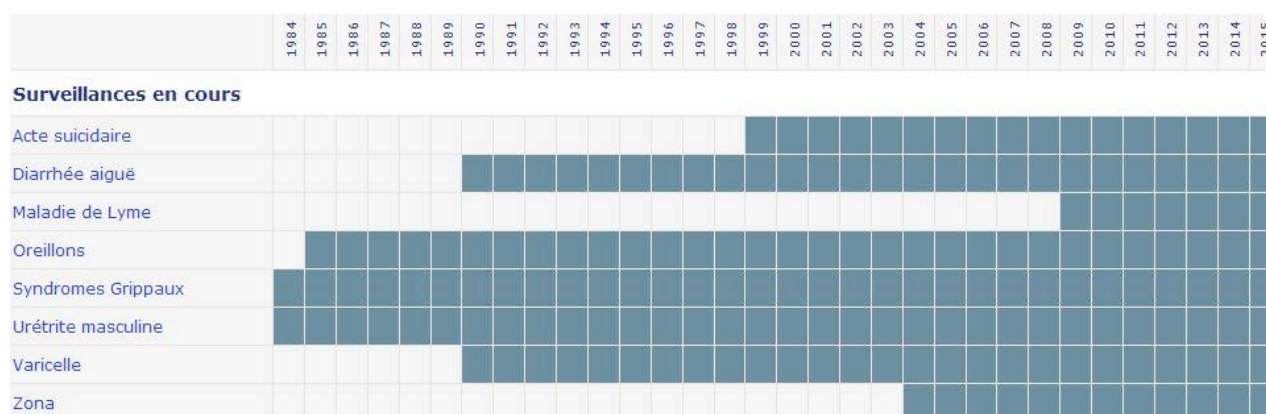


Figure 27 : Maladies surveillées par le réseau Sentinelles (31)

La borréliose de Lyme est surveillée par les médecins Sentinelles depuis 2009 sur les critères biologiques et cliniques définis par l'EUCALB (58), à savoir la présence d'un érythème migrant ou d'une manifestation neurologique, articulaire ou cutanée évocatrice d'une borréliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive.

Le Centre National de Référence des *Borrelia* contribue également à cette surveillance. Ses champs d'intervention couvrent 3 axes : la surveillance épidémiologique humaine, la surveillance du vecteur tique (*Ixodes ricinus*) et la surveillance de son réservoir (faune sauvage). Son action concerne également la recherche, le développement et l'évaluation des méthodes diagnostiques des borrélioses et l'identification des espèces de *Borrelia*. Créé en 2002, le CNR des *Borrelia* était, jusqu'en 2011, composé de deux équipes : une équipe à Paris à l'Institut Pasteur en charge de la surveillance du vecteur tique sur le territoire français

et une équipe au CHRU de Strasbourg dédiée aux missions de diagnostic chez les patients. C'est aujourd'hui l'ensemble du CNR de Strasbourg qui en assure la surveillance globale et l'expertise microbiologique.

L'InVS s'appuie également sur les CIRE (65), cellules régionales proches des acteurs de terrain, qu'on retrouve au sein des Agences Régionales de Santé (ARS). A titre d'exemple, le réseau ALSA(CE)TIQUE est en charge actuellement d'une étude épidémiologique (66) sur les maladies transmises par les tiques. Elle a été mise en place du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015 en Alsace par la Cire Lorraine-Alsace.

Au niveau européen, l'InVS représente la France au conseil d'administration du Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Au plan international, l'institut participe au bureau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et, dans le cadre du nouveau règlement sanitaire international (RSI), au renforcement des réseaux internationaux de veille et d'alerte.

A noter qu'il n'existe pas de surveillance centralisée sur le plan européen bien que la maladie fasse partie du programme "Emerging and vector borne diseases" de l'ECDC. La comparaison entre pays est donc limitée.

2.5.2 QUEL EST LE ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES ?

En France, deux principales associations nationales se mobilisent pour lutter contre la Maladie de Lyme : France Lyme et Lyme sans frontières. Elles en assurent, à leur manière, la surveillance. Elles comptabilisent, à elle-deux, plus de 1000 adhérents. D'autres associations existent également sur le territoire français, à vocation plus régionale comme par exemple Lyme Pyrénées-Gascogne (Relai de Lyme) ou LYM'PACT (Association de Prévention et d'Action Contre les maladies vectorielles à Tiques). Elles poursuivent toutes le même objectif : diffuser de l'information sur la maladie, assurer des actions de prévention et être un lieu d'écoute pour les patients et leurs familles afin de rompre l'isolement dans lequel ils sont souvent plongés. La spécificité de cette maladie et les nombreuses controverses dont elle fait l'objet rendent difficiles les relations entre ces associations, la communauté scientifique et les pouvoirs publics. En ce sens, leur impact semble moins important que pour d'autres associations de malades impliquées dans d'autres pathologies.

2.5.3 QUELLES SONT LES INSTITUTIONS RÉFÉRENTES ?

En France, en dehors de l'InVS, de la SPILF et de leurs partenaires, d'autres acteurs majeurs sont à signaler sur le territoire français :

- Le **Haut Conseil de la Santé Publique** (HCSP), instance d'expertise dont le rôle est de fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique. A titre d'exemple, la HCSP a rédigé en janvier 2010, pour la direction générale de la santé, un rapport intitulé « Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir » (1) à destination des professionnels de santé et du grand-public

- La **Haute Autorité de Santé** (HAS), instance publique indépendante qui évalue les produits de santé, les pratiques professionnelles, l'organisation des soins de la santé publique
- Mais aussi l'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** (ANSM), l'**Institut national de prévention et d'éducation pour la santé** (INPES)

2.5.4 LA MALADIE DE LYME PEUT-ELLE ETRE RECONNUE COMME MALADIE PROFESSIONNELLE ?

Les principales personnes affectées par la Maladie de Lyme sont celles qui pratiquent des activités de loisir en forêt : les promeneurs, les campeurs, les chasseurs, les ramasseurs de champignons, Les professionnels, qui travaillent en milieu extérieur dans des environnements forestiers ou en présence d'herbes hautes, sont particulièrement exposés et susceptibles de contracter la maladie notamment quand ils exercent leurs métiers dans des régions à risque. C'est le cas des forestiers, des paysagistes, des bûcherons, des éleveurs, des agriculteurs....

Dans certaines conditions, la maladie peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle, par le malade ou ses ayants droit. Cette zoonose peut alors être prise en charge au titre de maladie professionnelle (tableaux 5bis du Régime Agricole et 19B du Régime Général).

3 UNE MALADIE QUI FAIT DEBAT...

3.1 INTRODUCTION

La première partie de ce travail a montré combien la bactérie est intelligente et comment la borréliose de Lyme se caractérise par un « polymorphisme déboussolant » (65, 66). Les symptômes sont variés dans toutes les phases de la maladie, ce qui pose des problèmes de diagnostic différentiel. Le recours à la biologie médicale est pratiqué mais les méthodes et les tests utilisés pour poser le diagnostic se heurtent à la complexité de la maladie et ne sont pas toujours fiables et facilement interprétables. Les traitements sont remis en cause quant à la durée de l'antibiothérapie, notamment dans le cas de diagnostic tardif. Le monde médical s'affronte et les avis divergent quant à l'existence d'une forme chronique qui entraînerait handicap et mort du patient.

Pour sortir de cette situation conflictuelle, largement relayée par les médias et les associations de malades, et apporter des réponses aux patients infectés, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a missionné en juillet 2012 le Haut Conseil de la Santé Publique pour lui rendre un rapport sur l'état des connaissances actualisées de l'épidémiologie, des techniques diagnostiques et des orientations de traitement de cette affection ainsi que des axes de recherche éventuels. Un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué, des associations de malades ont été auditionnées et un rapport de recommandations (1) a été produit en mars 2014. Il donne un avis argumenté et étayé sur les différentes problématiques rencontrées. Certains regrettent néanmoins que les recommandations de ce rapport s'appuient, une fois encore, sur la 16^{ième} Conférence de Consensus sur la borréliose de Lyme établie en 2006 en dépit des nombreuses controverses dont elle fait l'objet.

Dans la deuxième partie de ce travail nous allons passer en revue les principaux points de conflit qui divisent les experts et nous présenterons les mesures mises en œuvre pour avancer et peut-être sortir enfin des polémiques.

3.2 PRINCIPAUX POINTS DE CONFLIT

3.2.1 IDSA CONTRE ILADS

Si la 16^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse est critiquée, c'est qu'elle s'appuie sur les directives de l'IDSA alors même qu'elles ont été mises en cause, 68 dans leur pays d'origine par les personnes souffrant de cette maladie, par une partie des praticiens qui les soignent et par la justice américaine.

Aux USA, deux écoles s'affrontent autour des thèses officielles encadrant le diagnostic et la prise en charge de la borréliose de Lyme, créant une véritable controverse médicale :

- Nous trouvons d'un côté l'**Infectious Diseases Society of America (IDSA)**, société savante reconnue en matière d'infectiologie par les autorités médicales et politiques et dont les publications font référence au plan international. L'IDSA affirme que la maladie est détectable avec certitude par un seul test ELISA. Elle rejette l'efficacité d'un traitement antibiotique prolongé. Elle aborde peu les problématiques de co-infections et ne reconnaît pas l'existence d'une forme chronique. Les thèses de l'IDSA sont soutenues par le CDC aux USA, elles sont reprises par l'EUCALB en Europe et par la Conférence de Consensus en France
- De l'autre côté il y a l'**International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)**, une société indépendante américaine, qui réfute certaines affirmations de l'IDSA et propose une autre approche. L'ILADS préconise une antibiothérapie prolongée arguant que les effets indésirables sont finalement mineurs par rapport aux bénéfices/risques. Elle soutient que les tests ne sont pas fiables. Elle parle d'une forme chronique de la maladie dont le diagnostic doit avant tout être clinique et induire un traitement global fondé sur la spécificité des symptômes. Elle prend en compte la possibilité de co-infections contractées au cours de la morsure d'une tique. Ses positions sont soutenues en France par le réseau borréliose RB-LF CIMT (68).

Le tableau comparatif suivant, réalisé par l'association France LYME, résume les points de divergence entre les deux courants médicaux américains.

Tableau VII : Controverse autour de la Maladie de Lyme (69)

	ILADS	IDSA
• Manifestations cutanées	L'érythème migrant est présent dans 50 % des cas.	La grande majorité des patients présente un érythème migrant.
• Fiabilité des tests	Les tests actuels ne sont pas fiables, particulièrement dans les derniers stades de la maladie. Il faut donc se fier aux signes cliniques.	Après quelques semaines, les tests actuels permettent de détecter une maladie de Lyme.
• Chronicité de la maladie	La maladie de Lyme chronique existe et peut devenir antibio-résistante. De longs traitements sont parfois nécessaires pour la traiter.	La maladie de Lyme chronique peut exister mais elle est extrêmement rare. Après un traitement antibiotique de 4 semaines, elle est éradiquée. Il ne reste que le syndrome Post Lyme...
• Durée du traitement antibiotique	2 à 4 semaines de traitement ne sont pas toujours suffisantes, particulièrement dans les cas de diagnostic tardif. L'ILADS recommande des traitements au long cours pour les patients symptomatiques et chroniques.	2 à 4 semaines de traitement sont suffisantes. Un traitement au long cours n'est pas efficace, ni recommandé, même chez les malades chroniques.
• Diagnostic de la maladie	La Maladie de Lyme est sous diagnostiquée, et est responsable de nombreuses affections chroniques, entraînant quelquefois handicap et mort du patient.	La Maladie de Lyme est sur-diagnostiquée et entraîne un usage irresponsable des antibiotiques.
• Bénéfices/risques d'un traitement au long cours.	Le risque d'un traitement au long cours est négligeable comparé aux risques de vivre avec une infection chronique.	Un traitement au long cours est dangereux pour la santé et peut engendrer une résistance aux antibiotiques.

En 2008, cette querelle scientifique entre experts a pris un nouveau visage aux USA suite aux plaintes pour conflits d'intérêt, déposées par les malades à l'encontre des médecins ayant participé aux directives de l'IDSA dont certains ont été accusés d'être partie-prenante dans le développement de vaccins antiborréliens, d'autres d'avoir des liens avec des compagnies d'assurance-maladie qui ne prennent pas en charge les traitements longs. La justice américaine a été saisie (dont notamment le procureur général de l'état du Connecticut) et une demande de modification des directives de traitement a été faite.

Mais cette dernière n'a pas été suivie d'effet.

En 2012, la polémique connaît un nouveau rebondissement suite à la publication d'un livre, rédigé par le Pr WAISBREN fondateur de l'IDSA, intitulé « Traitement de la Maladie de Lyme : 51 études de cas (69). Le livre fait le bilan de 51 patients dits « de Lyme » qu'il a suivis et soignés de 2007 à 2011. Il y démontre la chronicité de la maladie, l'existence des co-infections et dénonce la responsabilité de l'IDSA dans le blocus des traitements.

Ces affaires médico-pharmaco-financières ont rendu la Maladie de Lyme très médiatique. Les controverses, les malversations qui y sont liées, la souffrance des malades ont été mis sous le feu des projecteurs aux USA dans deux documentaires d'Andy Abrahams WILSON « Under our skin » (2008) et « Under our skin 2 » (2014) (70). Ces films chocs, nominés aux Oscars pour le premier, bardés de reconnaissance et de prix, sont très certainement à l'origine de la prise de conscience internationale de l'épidémie et des dysfonctionnements de sa prise en charge, dysfonctionnements dont les patients font les frais.

En France, elle a également fait l'objet d'un reportage largement diffusé sur les chaînes télévisées : « Quand les tiques attaquent » (71). Construit à partir d'une enquête-terrain menée en Afrique, en Europe et aux USA, on y découvre la maladie, le vecteur qui en est la cause, la bactérie incriminée, les difficultés diagnostiques, l'incurie de la médecine, le barrage du consensus de 2006. Sa réalisatrice, Chantal PERRIN, y montre comment l'on passe d'une maladie dite « rare » à une épidémie mondiale par le simple fait d'une pathologie refusée.

Ces productions et la puissance de l'audimat ont aidé à mieux comprendre le désarroi des patients qui se sentent mal reconnus, mal pris en charge et qui le font savoir, qui se regroupent en associations pour alerter les pouvoirs publics, publient des blogs pour se faire entendre. A ce titre, citons celui de (72), mis en place en 2014 et dans lequel des personnes du monde entier témoignent et militent pour une meilleure prise en charge de leur maladie.

3.2.2 SYNDROME POST-LYME CONTRE LYME CHRONIQUE

On constate que certains patients, atteints de la Maladie de Lyme, présentent encore une gêne persistante dans la vie courante longtemps après la fin de leur traitement, gêne qui peut parfois même devenir invalidante. Ils se plaignent principalement de fatigue, de troubles neurologiques, cognitifs ou articulaires. Les partisans d'IDSA qualifient ces symptômes de syndrome « Post-Lyme », ceux de l'ILADS de « Lyme chronique ».

La question, qui se pose, est de savoir si ces symptômes se rapportent ou non à une évolution de la maladie.

Selon l'IDSA, la maladie est facile à soigner avec un traitement antibiotique de courte durée. Pour ses experts, si le patient n'est pas guéri à l'issue de son traitement, c'est qu'il souffre d'une autre pathologie ou de réactions auto-immunes qu'ils qualifient de syndrome « Post-Lyme ». Ils sont rejoints en ce sens par la Conférence de Consensus 2006 qui déclare « *le syndrome «post-Lyme», appelé par excès «Maladie chronique de Lyme», correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au détours d'une infection à Borrelia burgdorferi documentée sur le plan biologique et correctement traitée . 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* » (48). Ils nient donc l'existence d'une forme chronique.

A contrario, l'ILADS voit la Maladie de Lyme comme une infection difficile à traiter et à diagnostiquer pouvant entraîner des troubles persistants chez les patients qui en sont atteints. Ils affirment l'existence de cette forme chronique et la présence de co-infections transmises par les tiques comme facteurs aggravants. Ils sont soutenus, en ce sens, par le Lyme Disease Association (LDA) et préconisent la combinaison de traitements prolongés jusqu'à disparition des manifestations cliniques.

Ces deux approches suscitent d'éternelles discussions alimentées par le fait que les manifestations sont subjectives et que la sérologie ne permet pas d'infirmier ou de confirmer le diagnostic. La question est donc complexe et les arguments objectifs ne manquent pas d'un côté comme de l'autre.

3.2.3 LA PROBLÉMATIQUE DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE CONVENTIONNEL

Alors que le diagnostic biologique pourrait être la solution d'un consensus entre experts, il reste, dans la réalité de la maladie, le problème majeur pour diverses raisons :

- L'obstination des instances médicales à ne pas prendre en compte les insuffisances de la stratégie conventionnelle préconisée par le Conférence de Consensus
- La profusion des tests qui répond plus à une logique commerciale qu'à un objectif de santé publique
- L'absence de standardisation qui empêche toute recherche cohérente

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que le diagnostic biologique reposait sur des tests sérologiques de recherche d'anticorps qui combinent des méthodes quantitatives de dépistage et des méthodes qualitatives de confirmation. La polémique porte sur la fiabilité de ces tests et plus particulièrement sur le test ELISA car c'est sa positivité qui autorise l'emploi d'un Western Blot. Pour certains tests, les antigènes utilisés ne sont pas optimisés pour diagnostiquer la forme européenne de la maladie. Ils peuvent donc produire des faux négatifs et induire à tort la non-prise en charge de malades infectés. De plus, le protocole, qui consiste à

effectuer un test ELISA suivi d'un Western Blot en cas de positivité et à écarter le diagnostic de Lyme si le premier test de dépistage est négatif, a montré ses limites en raison du calibrage de la sensibilité du premier test. Ce protocole peut induire à tort et de la même manière la non-prise en charge de malades infectés et qui n'ont pas été diagnostiqués.

Le rapport de 2014 du HCSP, attendu par tous pour faire la lumière sur les polémiques, a démontré sur la base d'un état des lieux des tests disponibles sur le marché français, qu'il était effectivement difficile d'apprécier la réelle valeur diagnostique des tests en usage. Cet état des lieux, coordonné par l'ANSM, a été établi à partir des notices communiquées par 15 fabricants pour 42 tests ELISA et TDR, 6 fabricants pour 13 tests de type Western Blot et 1 fabricant de test par PCR. L'annexe 7 (1) du rapport du HCSP fournit la liste des fabricants et des tests, leur méthodologie et leur composition. L'évaluation des informations, mise en perspective avec les recommandations nationales et EUCALB, fait apparaître que seuls 13 tests de dépistage sur 33 et 9 tests de confirmation sur 13 sont conformes aux directives en termes de sensibilité et de spécificité. Ils devraient être de 90% pour les tests de première intention et de 95% pour les tests de confirmation...

Ces résultats, publiés en mars 2014, donnent une résonance particulière à l'affaire du laboratoire d'analyses de Vivianne SCHALLER à Strasbourg qui a défrayé la chronique en 2012. Accusée d'escroquerie, par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie du Bas-Rhin pour avoir dérogé au protocole de tests de la Maladie de Lyme dont elle avait décelé la faille, la pharmacienne-biologiste a été accusée d'avoir volontairement baissé le seuil de positivité du test ELISA afin de systématiser le recours à un test de confirmation Western Blot. Les faits reprochés, qui se sont déroulés sur la période de 2007 à 2012, auraient conduit à plus de 200 000 euros de remboursements indus par la sécurité sociale.

Au terme d'une procédure de deux ans le Tribunal Correctionnel de Strasbourg l'a condamnée à neuf mois de prison avec sursis pour escroquerie à la Sécurité Sociale et à verser 280 820 euros à la CPAM au titre de dommages et intérêts. Elle a fait appel de ce jugement. Dans un livre intitulé « Maladie de Lyme, l'épidémie qu'on vous cache ; le cri d'alarme d'une biologiste », elle raconte son histoire, son combat et explique comment la connivence entre les intérêts financiers et la stratégie politique a abouti à un déni de la maladie, voire à une omerta et la conséquence pour des milliers de malades.

3.2.4 ERRANCE THERAPEUTIQUE

Face à l'insuffisance des tests biologiques, aujourd'hui démontrée, le recours à la clinique reste un élément essentiel pour poser un diagnostic. Mais ce n'est pas chose facile, surtout dans la phase chronique de la maladie, car la symptomatologie observée chez certains patients ne présente pas une preuve en soi que l'infection soit due à la Maladie de Lyme.

D'autres agents pathogènes, autres que *Borrelia*, peuvent être inoculés par la tique : on parle alors de co-infections. Certains sont connus (*Babesia*, *Rickettsia*, *Francisella Tularensis*, *Anaplasma*, ...) mais d'autres restent à identifier d'où l'appellation générale de **Maladies Vectorielles à Tiques**. Des médecins l'attestent, d'autres la

réfutent et la polémique grandit toujours sans arguments objectifs d'un côté comme de l'autre.

Cette errance médicale est l'épreuve à laquelle sont confrontés grand nombre de malades infectés et ignorants de leur état. Car bien qu'elle soit fréquente, la maladie reste méconnue des médecins généralistes. Comme ils la connaissent mal, ils n'ont pas le réflexe d'y penser. De plus les symptômes, qui sont variés et peuvent ressembler à ceux d'autres maladies, favorisent les erreurs diagnostiques. C'est particulièrement le cas en France où les généralistes sont mal formés pour la diagnostiquer et où il y a, au final, très peu de spécialistes de cette pathologie. Aux USA, par contre, où la Maladie de Lyme n'est pas considérée comme une maladie rare mais comme une véritable pandémie on trouve des praticiens qui se consacrent exclusivement à la borréliose de Lyme et ont atteint un haut niveau d'expertise sur le sujet.

A New York par exemple, l'état le plus touché des Etats-Unis, le Dr Richard HOROWITZ y travaille depuis près de 30 ans. Dans sa clinique de Hudson Valley il soigne des personnes atteintes de Lyme chronique et a mis au point une méthode diagnostique qui prend en compte le caractère multi-systémique de cette affection. Sa méthode repose sur un questionnaire-patient d'une quarantaine de questions portant sur des symptômes très différents. Ce questionnaire lui permet de poser un diagnostic de Maladie de Lyme dès lors qu'il constate l'existence, sans raisons apparentes, de plusieurs symptômes fluctuants combinés. Cette méthode a fait ses preuves et a permis de soigner des milliers de malades américains et européens, car on vient de très loin pour le consulter...

3.2.5 DES TRAITEMENTS CONTESTÉS

A l'instar de la polémique sur la fiabilité des tests et sur les problématiques de diagnostics cliniques, la démarche thérapeutique de prise en charge de la Maladie de Lyme fait également débat. La conférence de consensus de 2006 dicte la conduite à tenir, à savoir : 3 semaines d'antibiotiques après le premier diagnostic renouvelables une fois si nécessaire. Pour certains patients, les antibiotiques préconisés semblent insuffisants. Mais les experts qui font référence en la matière, comme Benoit JAULHAC Directeur du Centre National de Référence de la Maladie de Lyme, confirment leur efficacité. Sur le terrain certains médecins constatent que l'antibiothérapie ne conduit pas toujours à une guérison mais à la chronicité de la maladie en raison de la spécificité de la bactérie de changer ses antigènes pour échapper au système immunitaire et à sa capacité de se mettre en dormance ; les antibiotiques ne s'attaquant qu'à des bactéries qui se multiplient. Cette thèse est partagée par le Professeur Christian PERRONE Chef de service des Maladies infectieuses et tropicales à l'Hôpital Universitaire Raymond Poincaré de Garches.

Pour limiter le risque de passage à la phase chronique, certains préconisent une antibiothérapie prolongée, d'autres des traitements non conventionnels. Mais tout ce qui sort des textes officiels est rejeté voire attaqué. Quand la maladie devient chronique, les médecins qui cherchent à soulager leurs patients sont remis en cause quand ils prescrivent des traitements longs qui sortent du protocole en vigueur.

Les pharmaciens n'en sont pas exempts. C'est le cas par exemple de Bernard CHRISTOPHE Docteur en Pharmacie, condamné aux côtés de Vivianne SCHALLER, pour avoir commercialisé un antibiotique de sa fabrication à base d'huiles essentielles : le TIC TOX. Utilisé pendant plusieurs années, de nombreux témoignages en vantaient l'efficacité. Bien qu'il n'y ait eu aucune plainte de patients, il a été interdit en France par l'ANSM pour absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mais continue à être distribué en Allemagne.

3.2.6 EPIDÉMIE OU MALADIE RARE ?

La Maladie de Lyme progresse dans le monde entier à tel point que dans beaucoup de pays on parle d'épidémie et de problème de santé publique. Il semblerait qu'en France elle reste une maladie rare, voire au plus émergente, comme l'attestent les chiffres officiels (trois fois inférieurs à ceux de nos voisins allemands, comme si la maladie avait réussi à s'arrêter à la frontière). Comme elle n'est pas soumise à déclaration obligatoire les statistiques sur le nombre de cas réels sont contestées d'autant plus fortement que sa forme chronique n'est pas reconnue. Les études sur la densité des tiques, par régions, et leur prolifération offrent des données objectivables mais elles n'informent que sur le risque potentiel. Les statistiques de prévalence de la maladie sont quant à elles confrontées à l'absence de critères fiables de diagnostic et selon le critère choisi les chiffres diffèrent et la polémique grandit.

Face aux informations alarmantes qui arrivent de tous les pays, largement relayées par les médias, les associations de malades, les médecins, les témoignages des lanceurs d'alerte, l'immobilisme des autorités sanitaires françaises étonne. Il aura fallu plusieurs films et reportages sur le sujet, des manifestations de malades et une condamnation pour que l'état prenne enfin la mesure du problème.

3.3 MESURES PRISES POUR SORTIR DES POLEMIQUES

3.3.1 CREATION D'UNE FEDERATION

Sous l'impulsion du Professeur PERRONNE, a été créée en septembre 2015 la Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques (FFMVT). Elle répond à la nécessité que malades, médecins et chercheurs se regroupent et unissent leurs forces pour se faire entendre. Elle fait écho aux critiques du rapport du HCSP de 2014 quant à la légitimité du discours des associations de malades et aux préconisations faites de « *Jeter les bases d'un dialogue entre associations de patients, corps médical et pouvoirs publics* ». Trois associations (France Lyme, le Relai de Lyme, Lyme'PACT), sur les quatre sollicitées, ont accepté de faire front commun aux côtés de quelques médecins pour aboutir à ce projet de fédération dont l'objectif est de se fédérer afin d'œuvrer ensemble dans l'intérêt des malades.

3.3.2 LANCEMENT D'UN PLAN NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA MALADIE DE LYME

3.3.2.1 INTRODUCTION

Au moment où nous achevons ce travail, le 29 septembre 2016, soit deux ans après le rapport du HCSP sur la Borréliose de Lyme, la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Marisol TOURAINE vient d'annoncer le lancement d'un **Plan national de lutte contre la Maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques** (74). Comme l'a expliqué la Ministre au journal Le Monde « *ce plan est l'expression d'une volonté de mieux connaître et de mieux comprendre la maladie et d'éviter la situation d'abandon et d'errance thérapeutique dans laquelle se trouvent les patients* ». Il est le résultat d'échanges entre les associations de malades, les professionnels de santé et les autorités sanitaires.

Elaboré autour de 5 axes stratégiques et 15 actions, il poursuit l'objectif de renforcer les outils de prévention et d'information de la population et des professionnels de santé, d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients et de développer la recherche sur les maladies transmises par les tiques. Il sera mis en œuvre par un comité de pilotage composé de toutes les parties prenantes qui œuvrent dans ce combat. Parallèlement au lancement du plan d'actions, la ministre s'est engagée à saisir « *dans les prochains jours la Haute autorité de santé (HAS) afin qu'elle mette à jour ses recommandations sur le traitement des formes avancées de la maladie* ».

Ce plan national, tant attendu par les victimes de la Maladie de Lyme, est annoncé après que 100 médecins aient lancé dans le Nouvel Observateur un appel d'urgence à la Ministre de la Santé, que 250 malades s'apprêtent à porter plainte contre l'état et les laboratoires pharmaceutiques et qu'un patient infecté soit en grève de la faim pour réclamer le droit de guérir.

3.3.2.2 RENFORCER L'INFORMATION

Le plan national de lutte contre la Maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques (73) prévoit de renforcer l'information de la population et des professionnels de santé au travers des 7 actions suivantes :

- **Action 1** : Réalisation d'une cartographie de la répartition des tiques en France et du risque d'infection
- **Action 2** : Evaluation des mesures de prévention les plus efficaces pour lutter contre la prolifération des tiques
- **Action 3** : Etudes sur les répulsifs et leur efficacité
- **Action 4** : Généralisation de la surveillance épidémiologique des maladies transmissibles par les tiques en France
- **Action 5** : Installation de panneaux d'informations pour le grand public à l'entrée des forêts et sur les sentiers de randonnée
- **Action 6** : Mise en place d'actions locales d'informations pour le grand public et d'actions de formation des professionnels de santé par les Agences Régionales de Santé
- **Action 7** : Mise à jour des supports d'information (dépliants, affiches,...) en lien avec les associations.

A noter également la création d'une application « smartphone » permettant de signaler la présence de tiques comme c'est le cas pour les moustiques.

3.3.2.3 AMELIORER LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES MALADES

Afin de mettre fin à l'errance médicale à laquelle sont confrontés les patients et améliorer leur prise en charge, 5 actions vont être mises en œuvre :

- **Action 8** : Réalisation d'un bilan standardisé qui va permettre aux médecins d'effectuer un diagnostic complet
- **Action 9** : Rédaction d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour assurer une prise en charge standardisée des malades
- **Action 10** : Formalisation des critères et des actes médicaux à réaliser pour une prise en charge à 100% de la maladie et son inscription dans la liste des Affections Longues Durées (ALD)
- **Action 11** : Evaluation de la bonne interprétation des résultats des tests effectués par les laboratoires de biologie médicale
- **Action 12** : Poursuite de l'évaluation de l'efficacité des tests de dépistages et confirmation sur le marché

Ces actions vont être complétées par l'ouverture en 2017 de centres de prise en charge spécialisés et dédiés également à la formation des médecins.

3.3.2.4 MOBILISER LA RECHERCHE

Un axe RECHERCHE complète le plan national de lutte contre la Maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques de Marisol TOURAINE. Il s'exprime dans les 3 actions suivantes :

- **Action 13** : Mise en oeuvre, par l'Institut Pasteur en collaboration avec les laboratoires de recherche en santé animale, de travaux pour développer de nouveaux tests diagnostiques
- **Action 14** : Lancement du projet « OH Ticks» destiné à mieux connaître les maladies transmises par les tiques
- **Action 15** : Mise en place et suivi d'une cohorte de patients en vue d'améliorer les connaissances scientifiques de la maladie
-

3.3.2.5 CONCLUSION

Ce plan national représente une réelle avancée des pouvoirs publics dans la reconnaissance de la maladie comme un problème de santé publique et l'urgence d'y faire face. L'existence des co-infections est actée ainsi que la nécessité de ne pas se limiter à la Maladie de Lyme mais à l'ensemble des maladies vectorielles à tiques. La chronicité est reconnue de même que la nécessité des traitements antibiotiques prolongés. Le manque de performance des tests de dépistage est confirmé ainsi que l'importance de mettre en place un protocole-qualité précis pour l'ensemble de ces tests. Il a été admis également que la conférence de consensus de 2006 était obsolète, qu'elle ne pouvait plus servir de référence tout autant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Les recommandations du rapport du HCSP de 2014 ont été approuvées et vont être prises en compte.

Les mesures annoncées (prévention, information, PNDS, création de centres de référence, formation des médecins, financement de la recherche, ...) seront menées en lien étroit avec les associations de malades, les médecins, les chercheurs, ..., afin de ne pas perdre le lien avec la réalité du terrain. Ces mesures répondent, dans l'ensemble, aux attentes des publics concernés et traduisent un climat d'ouverture des autorités politiques françaises qu'il convient de saluer. Quelques points, néanmoins, restent à préciser :

- Quelles suites vont être données aux procédures pénales à l'encontre des praticiens ayant dérogé aux recommandations officielles, jugés aujourd'hui inadaptées ?
- Quelles sont exactement les sommes qui vont être allouées à la recherche ?

4 UNE MALADIE QUI EST VECUE...

4.1 INTRODUCTION

Nous avons souhaité, tout au long de la rédaction de cette thèse, garder un regard objectif et tenté de rester neutre dans la restitution des informations collectées de part et d'autre. Cette posture n'a pas été facile notamment après le visionnage de reportages d'investigation, comme celui de Canal + « Lyme l'Epidémie silencieuse », tant les déclarations de certains médecins et experts étaient indignes. Nous aurions pu aborder cette thèse sous la forme d'un thriller médical, avec des méchants et des gentils, des victimes et au cœur de l'intrigue une question centrale « A qui profite le crime ? ». L'exercice étant tentant et la forme originale...

Mais dans ce climat de polémiques grandissantes nous avons pensé qu'il n'était pas nécessaire d'en rajouter, que nous n'avions pas forcément les compétences requises pour juger d'une situation en proie à autant de controverses et que nous ne pouvions adopter une attitude partisane.

Travailler sur la borréliose de Lyme fut un sujet passionnant, d'autant plus passionnant qu'il nous était pratiquement inconnu. Ce fut donc une découverte totale et qui aura certainement des retentissements dans la manière d'appréhender notre futur métier de pharmacien. Etre confrontés, au travers des vidéos regardées, aux témoignages prenants de patients en errance thérapeutique, de médecins, pharmaciens, biologistes qui partent en croisade aux bénéfices de leurs patients, qui cherchent, testent, expérimentent des traitements au risque d'être critiqués, voire radiés est une expérience dont on ne sort pas indemne.

Empreints d'empathie, nous avons voulu partir à la rencontre d'un malade pour approcher personnellement le vécu de la maladie. Ce ne fut pas chose aisée. Nous avons écrit aux associations en expliquant notre démarche, son contexte, pour qu'elles nous communiquent un interlocuteur.

Notre demande est restée sans réponse.

C'est alors qu'au détour de la lecture du journal régional L'EST REPUBLICAIN nous sommes tombés sur l'interview de Claude DELOFFRE, maire du Tulois, atteint de la Maladie de Lyme. Dans cet article en date du 20 avril 2016, il y racontait le déni de l'Etat français, sa chance d'avoir été diagnostiqué mais la difficulté de se faire soigner quand son cas dépasse le cadre de référence de la conférence de consensus 2006. Rapidement contacté, il a accepté de partager avec nous son histoire et son approche de la maladie.

Pour mettre en œuvre cette rencontre, nous lui avons adressé une liste de 20 questions que nous souhaitions lui poser en le laissant libre de la compléter voire d'en supprimer certaines si elles ne lui semblaient pas pertinentes dans son cas. Nous l'avons informé de la manière dont nous envisagions le déroulement de cet entretien : durée (1h), lieu (à

sa convenance), support d'interview (le questionnaire transmis), modalités (enregistrement audio pour garder une trace fidèle des propos échangés), validation (relecture de ses propos après transcription) et accord de publication (signature d'un document nous autorisant à intégrer l'interview dans notre thèse).

C'est ainsi que nous avons rencontré Claude DELOFFRE le 4 juin 2016 à Toul.

Par respect pour son témoignage, nous le livrons en l'état et ne le commenterons pas.

Mais il se passe de commentaires...

Il conclut ainsi ce travail qui nous aura aussi permis de réfléchir à notre métier, à la prise en charge de nos futurs patients et à la nécessité de se tenir perpétuellement informés et formés pour mieux les accompagner « *avec conscience, dans le respect des règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement* » comme nous avons prêté serment de la faire...

4.2 INTERVIEW DE CLAUDE DELOFFRE

Etat civil du patient

Nom Prénom	DELOFFRE Claude
Age	44 ans
Adresse	8 rue de l'étang 54115 VANDELEVILLE
Profession	Maire de VANDELEVILLE - Salarié
Niveau d'études	Bac +4
Lien avec la forêt	Promeneur (environ 2 fois par mois) et habite en lisière de forêt

1) Pouvez-vous me raconter comment a démarré votre maladie et quels ont été les premiers symptômes ?

Cela a commencé par une fatigue chronique et de fortes douleurs pelviennes avec des sensations de véritables brûlures qui ont duré 4 mois. Puis un état grippal s'est déclenché début mars 2016. En fait, c'était plutôt une grippe intestinale. Je n'en n'avais jamais faite une comme ça auparavant.

2) Vous souveniez-vous avoir été mordu par une tique ?

Oui j'ai été mordu en août 2015 sur le côté droit du bassin. La tique y est restée environ 2 jours. Je m'en suis rendu compte sous la douche et mon épouse me l'a enlevée le lendemain avec un tire-tiques. Je n'ai pas fait d'auréole autour de la morsure.

3) À quel moment vous êtes-vous inquiété ?

Je me suis inquiété à partir des premières douleurs neurologiques quand j'ai commencé à avoir, toujours de manière symétrique, des brûlures dans les testicules, dans les aines, puis dans les mollets et ensuite dans les pieds. Puis les douleurs sont remontées et ont migré. Ces symptômes sont apparus environ une semaine après la grippe. Par contre les douleurs pelviennes étaient constantes, je dormais 3h par nuit c'était horrible. On ne se repose pas, on a toujours mal...c'est une véritable torture. J'avais la sensation que l'on m'injectait de l'acide dans tout le corps. De plus, au bout d'un moment, ça a commencé à me chauffer autour de l'anus avec de très fortes douleurs. Je ne comprenais pas ce qui m'arrivait. Je ne supportais plus de porter une chemise, des

chaussettes, un pantalon, tout me paraissait trop petit. J'espère ne jamais revivre cela. Sur une échelle de douleurs de 1 à 10, à la fin sur ma crise aigüe j'étais à 9 ou 10. Je me retenais pour ne pas hurler.

4) Vers quels médecins vous êtes-vous tourné et quelle a été leur attitude ?

J'ai été voir mon médecin traitant dans un premier temps en lui parlant de cette ancienne piqure de tique. Il m'a fait passer un test ELISA qui s'est avéré négatif. Mais il n'arrivait pas à formuler de diagnostic tant mes symptômes étaient divers et variés. Je ne lui en veux pas et je continue d'aller le voir car j'ai toujours confiance en lui. Ce n'était pas un manque de compétences mais juste un manque de connaissances sur cette maladie. Je me suis alors tourné vers l'Association Lyme sans frontière où j'ai trouvé le nom du Dr BOUCHER¹ médecin généraliste en Belgique. Je lui ai envoyé un mail en lui décrivant mes symptômes et il a accepté de me prendre en consultation en urgence. Je me suis donc rendu à Bruxelles. Notre entretien a duré 2h. Pour lui il ne faisait aucun doute qu'il s'agissait de la Maladie de Lyme. Puis, suite à mon article de presse, c'est le professeur PERRONNE qui a voulu me rencontrer. Lui aussi m'a confirmé le diagnostic. J'ai eu également un rendez-vous avec un neurologue que m'avait indiqué mon médecin traitant. D'après mes signes cliniques, il a pensé qu'il pouvait s'agir soit d'une SEP (Sclérose En Plaque) soit d'une Maladie de Lyme. Et comme j'étais sous rocéphine et que ça faisait effet sur mes symptômes, il en a aussi conclu qu'il s'agissait bien de la Maladie de Lyme. J'ai été soulagé qu'un diagnostic soit enfin posé.

5) En avez-vous parlé à votre pharmacien ?

Oui, j'ai évoqué mon cas avec une amie pharmacienne qui a pressenti qu'il pouvait s'agir d'une Maladie de Lyme. Nous avons beaucoup discuté, elle m'a écouté et surtout m'a compris. Elle m'a confié que lorsque des patients viennent la voir avec de l'arthrite ou d'autres symptômes qui évoquent cette maladie, elle a souvent des doutes. Elle leur demande s'ils ont passé un test ELISA et si ce dernier s'est révélé négatif elle se retient de leur dire de passer un Western Blot, en le payant de leur poche, pour vérifier le résultat.

6) Quels examens avez-vous passé pour diagnostiquer la maladie et quels en ont été les résultats ?

J'ai donc d'abord réalisé un test ELISA qui s'est révélé négatif puis j'ai fait un test Western Blot à ma charge. Le résultat s'est avéré positif aux IgG, traduisant une ancienne piqure de tique. J'ai ensuite passé le test clinique du Dr HOROWITZ en répondant à un questionnaire qui décrit des tas de symptômes différents et qui permet de déterminer la probabilité d'être atteint d'un syndrome infectieux multisystémique et/ou d'une Maladie de Lyme par la présence inexplicée de plusieurs manifestations cliniques combinées. J'avais eu aussi une échographie pelvienne et une radiographie mais qui n'avaient rien décelé d'anormal. Prochainement je dois passer une IRM cérébrale pour vérifier si j'ai encore des bactéries présentes dans le cerveau.

7) Quels sont les traitements que vous avez pris et que vous prenez actuellement ?

¹ Le Dr BOUCHER fait partie du Groupe de médecins cliniciens français Chronimed et travaille depuis six ans sur les infections froides, la Borréliose de Lyme et l'autisme.

A partir du 9 avril 2016 (le lendemain du résultat de mon Western Blot), j'ai eu de la rocéphine en intra-musculaire à raison de 2g par jour pendant 1 mois. Puis je suis passé sous 4g d'amoxicilline combinés à de la doxycycline, du flagyl et du plaquenil. Je prenais aussi des concentrés de pépin de pamplemousse. Actuellement je suis sous trithérapie d'antibiotique et traitements phytothérapeutiques. Je prends des plantes, des huiles essentielles (tic tox 1 et 2), des comprimés d'artichauts et d'ananas...

8) Ont-ils été efficaces ?

Oui, au bout de 48h, la rocéphine a calmé mes douleurs neurologiques.

9) Avez-vous ressenti des effets secondaires ? Si oui, lesquels ?

La rocéphine m'a donné des kystes au niveau des fesses. L'amoxicilline m'a provoqué des diarrhées. J'ai aussi noté l'apparition plus récente de quelques mycoses au niveau des plis de l'aîne probablement aussi causées par l'amoxicilline. De plus, suite à la prise d'antibiotiques, j'ai développé une réaction dite de « HERX » .

10) Aviez-vous été prévenu en amont de ces effets secondaires ?

Oui et non, disons que j'ai été prévenu par moi-même. J'ai bien regardé la notice des médicaments que je prenais : précautions d'emploi, contre-indications. J'ai eu ainsi une idée de ce à quoi je pouvais m'attendre. J'étais préparé. Par contre en ce qui concerne les concentrés de pépin de pamplemousse, c'est le professeur PERRONNE qui m'a dit d'arrêter d'en prendre, que c'était un inhibiteur enzymatique qui augmentait la concentration de certains médicaments. Personne ne m'avait prévenu.

11) Comment la maladie a-t-elle évolué ?

J'ai eu ensuite une insensibilité des jambes. J'avais l'impression d'avoir mon pantalon qui était trop petit, pareil pour les chaussettes. Je ne sentais plus mon crâne. J'avais de gros problèmes pour déglutir, des troubles auditifs (par exemple j'entendais une voiture à côté de moi alors qu'elle se trouvait beaucoup plus loin), des troubles visuels également (mes yeux me piquaient et je voyais flou), des raideurs dans la nuque, une oppression de la cage thoracique avec le souffle court.

12) Vous sentez-vous bien pris en charge ?

Pour l'instant, d'un point de vue médicamenteux, je dirais que oui. Mais j'ai le sentiment que c'est moi qui ait tout trouvé et je ne sais pas ce qui se serait passé si je n'avais pas cherché moi-même à comprendre ce qui m'arrivait. Je n'en veux pas à la médecine, la France est un pays magnifique au niveau des soins, mais il y a vraiment un gros souci en ce qui concerne la Maladie de Lyme. J'ai finalement eu de la chance si je me compare à d'autres malades qui n'ont pas encore été diagnostiqués.

13) Et d'un point de vue financier ?

Tous les médicaments ne sont pas remboursés, notamment le tic tox 1 et 2 qui sont interdits en France et que je me procure en Allemagne. A eux seuls ils coûtent 90 euros. Au total, je paye de ma poche environ 150 euros par mois et je ne peux m'empêcher de penser à ceux qui n'ont pas les moyens de les acheter pour se soigner ...

14) Vous sentiez-vous compris par le corps médical ?

Mon médecin traitant n'a jamais mis en doute mes symptômes et a toujours cru à mes différentes douleurs. Moralement, ça a été très important pour moi. Mais je le sentais

impuissant à me guérir. Il est totalement passé à côté du diagnostic car pour lui je n'avais pas les signes d'une Maladie de Lyme vu que le test qu'il m'avait prescrit était négatif. Quand je suis retourné le voir, il s'est excusé quant à mon résultat positif du Western Blot en m'expliquant que dans le protocole français si l'ELISA est négatif il ne pouvait pas prescrire de Western Blot.

C'est mon esprit critique qui m'a fait sortir de l'impasse et le soutien de mon épouse car à un moment je n'arrivais plus à réfléchir tellement je souffrais. Heureusement qu'elle a été là... Je ne sais pas ce que j'aurais fait sans elle. On a trouvé cette maladie grâce à notre critique du monde médical et parce que nous n'avons pas cru à 100% notre médecin traitant. Je me demande pourquoi les médecins généralistes ne font pas remplir le questionnaire HOROWITZ à leurs patients dès qu'il y a présence de douleurs neurologiques et articulaires.

15) Connaissez-vous cette maladie ? En aviez-vous déjà entendu parler ?

Oui je connaissais la Maladie de Lyme car ma femme avait développé le stade 1 de la maladie il y a quelques années. Et aussi je savais que nous étions dans une zone endémique et que si l'on était piqué il fallait être attentif à l'apparition d'un érythème migrant. Ce que je ne savais pas c'est qu'environ 50% des personnes infectées ne développaient pas ce signe clinique.

16) La connaissez-vous mieux à présent ? Comment recherchez-vous des informations ?

Oui, je dirais qu'aujourd'hui je suis un professionnel amateur ou un amateur éclairé. J'ai adhéré à l'association LSF (Lyme Sans Frontière). Je me documente sur Internet, je lis la presse écrite, je regarde des émissions de télé, j'écoute la radio. Par exemple il y a quelque temps j'ai entendu l'émission « RMC BOURDIN ». Il avait invité le professeur PERRONNE. Je l'ai revu aussi à la télé dans « Allô Docteurs ».

Je vais également participer à un groupe nommé le « café groupe » : différentes personnes ayant contracté la Maladie de Lyme se réunissent à Nancy une fois par mois pour en discuter.

17) Êtes-vous en relation avec d'autres malades ?

Oui par l'intermédiaire des réseaux sociaux et de Lyme Sans Frontière. On s'envoie des mails : sur les traitements qui marchent, la naturopathie, les docteurs qui connaissent bien la maladie...

18) Quelle place prend la maladie dans votre vie de tous les jours ?

Elle prend toujours une place très importante dans ma vie. J'ai débuté ce matin une cure à CONTREXEVILLE, qui se finira fin juin, pour éliminer toutes les toxines. Je vais faire des massages lymphatiques, beaucoup de hammam et de sauna (car le professeur PERRONNE m'a dit que la bactérie n'aimait pas du tout les hautes températures et qu'elle avait horreur de l'oxygène et des très basses températures de l'ordre de -10 à -20°C). Le grand froid et les hautes températures l'empêcheraient de s'enkyster et de créer son biofilm. J'essaye surtout de ne pas rester enfermé. Par exemple quand je ressens encore certains symptômes comme l'impression de ne plus sentir mes jambes, il ne faut surtout pas s'allonger et se dire que ça va passer, mais plutôt sortir et se forcer à aller s'oxygéner en marchant un peu car la bactérie n'aime pas l'oxygène.

Je suis en arrêt maladie depuis début mars et j'aimerais bien reprendre le travail. On m'a conseillé de ne le reprendre qu'à mi- temps car si c'est pour faire une rechute, cela ne sert à rien.

Pour l'instant j'ai encore besoin de dormir 1h ou 2 encore l'après-midi, c'est une nécessité que je ressens. Je me repose et je fais attention à ne pas forcer, à ne pas me surestimer. J'ai tellement souffert et j'ai été tellement choqué psychologiquement que j'ai choisi d'écouter mon corps.

19) Quelles en sont les conséquences ? Pour vous ? Votre entourage ?

Donc, comme je vous l'ai dit, je suis en arrêt maladie.

Je ressens une grande fatigue chronique ainsi que des problèmes de concentration. Par exemple quand je travaille à la maison, je sens qu'au bout d'1 heure ou 2 ça ne va plus, je commence à avoir ma nuque qui se bloque, une raideur qui descend dans le dos, alors je m'arrête. J'ai parfois des trous de mémoire sur le court terme. Je viens de poser une bouteille d'eau et puis après je la cherche sans savoir où je l'ai mise avant de m'en rappeler finalement. C'est un exemple parmi d'autres.

Mais bon, c'est comme ça et je fais avec. J'arrive encore à travailler mais je ne pourrais plus enchaîner ce que je faisais avant. Cela reviendra peut être mais pour l'instant ce n'est pas possible.

20) Qu'est ce qui pourrait vous aider à vous sentir mieux ?

Je dirais d'abord une reconnaissance de la maladie, pas d'un point de vue personnel car je sais que je l'ai eu, mais plutôt pour l'opinion publique, pour dire que la Maladie de Lyme n'est pas une maladie psychologique. J'aimerais que les malades puissent avoir un soutien psychologique (psychiatre ou psychologue) car pendant ma crise aigüe ça m'aurait été utile ainsi qu'à mon entourage. Je pense aux autres aujourd'hui, aux malades non diagnostiqués, à ceux qui sont seuls... Ça n'a pas été mon cas, j'ai eu la chance d'avoir ma femme qui a été très présente et j'ai été très bien entouré par mes amis qui m'ont cru et prenaient souvent de mes nouvelles. Mais ça a été lourd pour tout le monde, j'en suis bien conscient.

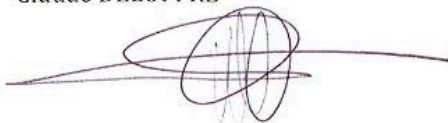
Le fait de m'être confié dans la presse m'a aussi beaucoup aidé. Je me suis dit que je n'étais pas tout seul et que je pouvais par mon témoignage contribuer à une prise de conscience, faire avancer modestement les choses, faire ma part...

ACCORD DE PUBLICATION

Je soussigné, Claude DELOFFRE, autorise Arthur LEFEVRE à publier dans sa thèse de pharmacie intitulée « ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE DE LYME ET DES CONTROVERSESES DONT ELLE FAIT L'OBJET » l'intégralité de l'interview ci-dessus.

Fait à Toul le 19 septembre 2016

Claude DELOFFRE



LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

- Figure 1 : Willy BURDORFER
Figure 2 : Otzi alias l'Homme de Hauslabjoch
Figure 3 : Tique de l'espèce *Ixodes*
Figure 4 : Activité saisonnière des *Ixodes*
Figure 5 : Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* et de ses différents hôtes
Figure 6 : Rostre des tiques
Figure 7 : Tique effectuant son repas sanguin
Figure 8 : Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi*
Figure 9 : Forme kystique de *Borrelia burgdorferi*
Figure 10 : Forme kystique de *Borrelia burgdorferi*
Figure 11 : Description de *Borrelia burgdorferi*
Figure 12 : Répartition mondiale de la Maladie de Lyme
Figure 13: Estimation des incidences départementales ou régionales, en France de 2000 à 2012
Figure 14 : Extraire une tique avec un tire-tique
Figure 15 : Erythème migrant
Figure 16 : Lymphocytome borrélien
Figure 17 : Lymphocytome borrélien
Figure 18 : Acrodermatite chronique atrophiante
Figure 19 : Le test ELISA
Figure 20 : Formule moléculaire de l'amoxicilline
Figure 21 : Formule moléculaire de la ceftriaxone
Figure 22 : Formule moléculaire de la céfuroxime axetil
Figure 23 : Formule moléculaire de la doxycycline
Figure 24 : Formule moléculaire de l'azithromycine
Figure 25 : Formule moléculaire de la clarithromycine
Figure 26 : Formule moléculaire de l'érythromycine
Figure 27 : Maladies surveillées par le réseau Sentinelles

Tableau I : Espèces connues du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato, leurs vecteurs et leurs hôtes

Tableau II : Stades et manifestations de la maladie de Lyme chez l'Homme

Tableau III : Exemple d'une bandelette Lyme Western Blot LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN

Tableau IV : Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques

Tableau V : Recommandations pour le traitement extrait de la 16^{ème} Conférence de Consensus Anti-Infectieuse

Tableau VI : Traitement des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte

Tableau VII : Controverse autour de la Maladie de Lyme

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : HCSP, Borréliose de Lyme, Rapport du groupe de travail (Haut Conseil de la Santé Publique), 2014, 84pp
- 2 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Zoonose>, consulté en 2016
- 3 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Borréliose>, consulté en 2016
- 4 : STEERE AC, GRODZICKI RL, KORNBLATT AN, CRAFT JE, BARBOUR AG, BURGDORFER W, SCHMID GP, JOHNSON E, MALAWISTA SE (1983). The spirochetal etiology of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*, 308, 733-740.
- 5 : BUCHWALD A. 1883. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atropie. *Archiv fur Dermatologie und Syphilis*, 10, 553-556.
- 6 : AFZELIUS A. 1910. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. *Archiv fur Dermatologie und Syphilis*, 101, 405-406.
- 7 : LIPSCHUTZ B. 1913. Uber reine seltene Erythememform (erythema chronicum migrans). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 118, 349-56.
- 8 : GARIN C, BUJADOUX D. 1922. Paralysie par les tiques. *Journal des maladies régnantes à Lyon*, 77, 765-767.
- 9 : STEINER. 1928. Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose. *Der Nervenarz*, 8, 457-469
- 10 : BURGDORFER W, BARBOUR AG. 1982. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis. *Science*, 216, 1317-1319.
- 11 : National Geographic, La mystérieuse histoire d'Ötzi. La momie des glaces. 2008, DVD, National Geographic, coll. Les grandes énigmes de notre histoire
- 12 : GUGLIELMONE, ROBBINS, APANASKEVICH, PETNEY, ESTRADA-PENA, HORAK, SHAO & BARKER. 2010 . The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: a list of valid species names. *Zootaxa*, 2528, 1-28
- 13 : GATHANY J, CDC/PHIL/Corbis. National Geographic
- 14 : GRAY JS, DAUTEL H, ESTRADA-PENA A, KAHL O, LINDGREN E. 2009. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 593232
- 15 : KURTENBACH K, HANINCOVA K, TSAO JI, MARGOS G, FISH D, OGDEN NH. 2006. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nature Reviews Microbiology*, 4, 660-669
- 16 : RADOLF JD, CAIMANO MJ, STEVENSON B, HU LT. 2012. Of ticks, mice and men : understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nature Reviews*, 10, 87-99
- 17 : Vetagro-sup: <http://www2.vetagro-sup.fr>, consulté en 2016
- 18 : fotolia_85207907

- 19 : PASTER BJ, DEWHIRST FE. 2000. Phylogenetic foundation of spirochetes. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 2, 341-344
- 20 : RUDENKO N, GOLOVCHENKO M, GRUBHOFFER L, OLIVER JH, 2011. Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health, *Ticks and Tick-borne Diseases* 2, 123–128
- 21 : SCIENCE PICTURE CO., CORBIS. National Geographic
- 22 : Maladie de Lyme : survie dans des conditions hostiles. 2001, http://lymeinfo.net/francais/Conditions_hostiles.pdf, consulté en aout 2016
- 23 : MURSIC VP, WANNER G, REINHARDT S, WILSKE B, BUSCH U, MARGET W, 1996. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast L-form variants. *Infection*, 24, 218-226
24. ROSA PA, TILLY K, STEWART PE. 2005 The burgeoning molecular genetics of the lyme disease spirochaete, *Nature Reviews Microbiology*, 3, 129-143
- 25 : Santeverite: [http://www.lyme-santeverite.fr/fs/root/ar330les_3_formes_de_la_bacterie_borrelia .pdf](http://www.lyme-santeverite.fr/fs/root/ar330les_3_formes_de_la_bacterie_borrelia.pdf), consulté en 2017
- 26 : MOTALEB MA, CORUM L, BONO JL. 2000. *Borrelia burgdorferi* periplasmic flagella have both skeletal and motility functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 10899–10904
- 27 : CHARON NW, COCKBURN A, LI C, LIU J, MILLER KA, MILLER MR, MOTALEB MA, WOLGEMUTH CW. 2012. The unique paradigm of spirochete motility and chemotaxis. *Annual Review of Microbiology*, 66, 349–370
- 28 : WHITMIRE WM, GARON CF 1993. Specific and nonspecific reponses of murine B cells to membrane blebs of *Borrelia burgdorferi*, *Infectiology and Immunity*, 61, 1460-1467.
- 29 : World Health Organization, World Lyme disease hot zones
- 30 : CDC, Press Release, CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year; 13^{ième} Conférence internationale sur la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (ICLB 2013), Boston, 18-21 août 2013
- 31 : Réseau Sentinelles et Etudes InVS/Cire, Estimation des incidences départementales ou régionales, France, 2000-2012. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques /Maladies infectieuses /Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>, consulté en 2016
- 32 : BENNET L, HALLING A, BERGLUND J. 2006. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2, 123-128
- 33 : MEDLOCK JM, HANSFORD KM, BORMANE A, DERDAKOVA M, ESTRADA-PENA A, GEORGE JC, GOLOVLJOVA I, JAENSON TG, JENSEN JK, JENSEN PM, KAZIMIROVA M, OTEO JA, PAPA A, PFISTER K, PLANTARD O, RANDOLPH SE, RIZZOLI A, SANTOS-SILVA MM, SPRONG H, VIAL L, HENDRICKX G, ZELLER H, VAN BORTEL W. 2013. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* in Europe. *Parasites and Vectors*, 25, 426-432
- 34 : <https://www.youtube.com/watch?v=-7XI9Mm3TO4>

- 35 : LIPSKER D, HANSMANN Y, LIMBACH F, CLERC C, TRANCHANT C, GRUNENBERGER F, CARO-SAMPRA F, ATTALI P, FREY M, KUBINA M, PIEMONT Y, SIBILIA J, JAULHAC B. 2001. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20, 225-230
- 36 : MÜLLEGGER RR, GLATZ M. 2008. Skin manifestations of Lyme borreliosis: diagnosis and management. *American journal of clinical dermatology*, 9, 355-368
- 37 : <http://www.w12.fr/maladie-de-lyme-erytheme-migrant.html>, consulté en 2016
- 38 : STEERE AC, SIKAND VK. 2003. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment *New England Journal of Medicine*, 348,2472-2474
- 39 : OSCHMANN P, DORNDORF W, HORNIG C, SCHÄFER C, WELLENSIEK HJ, PFLUGHAUPT KW. 1998. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *Journal of neurology*, 245, 262-272
- 40 : PALMEN A, JAMBLIN P, FLORKIN B, HOYOUX C, 2010. Le lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille. *Archives de Pédiatrie*, 17, 1159-1161
- 41 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Lymphocytome>, consulté en 2016
- 42 : STRLE F, STANEK G. 2009. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. In: *Current problems in dermatology*, 106, 72–82
- 43 : ABERER E, KLADE H, HOBISCH G. 1991. A clinical, histological, and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. *The American Journal of dermatopathology*, 9, 374-379
- 44 : BREHMER-ANDERSSON E, HOVMARK A, ASBRINK E. 1998. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta dermatovenereologica*, 78, 207-213
- 45 : BIESIADA G, CZEPIEL J, LEŚNIAK MJR, GARLICKI A, MACH T. 2012. Lyme disease : review. *Archives of Medical Sciences*, 8, 978–982
- 46 : lyme-sante-verite, http://www.lyme-sante-verite.sitew.com/fs/Root/c7kvg-facteurs_aggravants_Lyme.pdf, consulté en 2016
- 47 : STROBINO BA, WILLIAMS CL, ABID S, CHALSON R, SPIERLING P. 1993. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *American Journal of Obstetrical Gynecology*, 169, 367-374
- 48 : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 2006. Borreliose de lyme, démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf, consulté en 2016
- 49 : TUGWELL P, DENNIS DT, WEINSTEIN A, WELLS G, NICHOL G, SHEA B. 1997. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*, 127, 1106-1108
- 50 : BERGER BW, JOHNSON RC, KODNER C, COLEMAN L. 1992. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin, *Journal of Clinical Microbiology*, 36, 2658-2665

- 51 : JAUULHAC B, NICOLINI P, PIERMONT Y, MONTEIL H. 1991. Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis, *New England Journal of Medicine*, 324, 1440–1440
- 52 : Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Rosenfeld MEA, Girao G, McKenna D, Nadelman RB, Cavaliere LF, Wormser GP, et al. 2001. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques, *Clinical Infectious Diseases*, 33, 2023–2027
- 53 : MOTER SE, HOFMANN H, WALLICH R, SIMON MM, KRAMER MD. 1994. Detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in lesional patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 2980–2988
- 54 : JAULHAC B, CHARY-VALCKENAERE I, SIBILIA J, JAVIER RM, PIEMONT Y, KUNTZ JL, MONTEIL H, POUREL J. 1996. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 39, 736-745.
- 55 : Bioutil : http://bioutils.unige.ch/experiences/exp_ELISA.php, consulté en 2016
- 56 : Labocohen <http://www.labocohen.fr/Western Blot.php>, consulté en 2016
- 57 : EUCALB. 1997. Une action européenne concertée sur la Maladie de Lyme. www.eucalb.com, consulté en 2016
- 58 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline>, consulté en 2016
- 59 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Ceftriaxone#cite_note-nom_IUPAC-1, consulté en 2016
- 60 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Cefuroxime_axetil, consulté en 2016
- 61 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Doxycycline>, consulté en 2016
- 62 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Azithromycine>, consulté en 2016
- 63 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Clarithromycine>, consulté en 2016
- 64 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Érythromycine>, consulté en 2016
- 65 : INVS, <http://www.invs.sante.fr/Regions-et-territoires/Missions-des-Cire>, consulté en 2016
- 66 : BOISLEVE J.B. 2012. Borrelioses de Lyme. www.santé-vivante.fr, consulté en 2016
- 67 : http://www.lemonde.fr/idees/chronique/2010/08/26/maladies-a-tiques-dilemmes-et-controverse_1403276_3232.html#u37yky14FsKHWB2s.99, consulté en 2016
- 68 : <http://www.reseauborreliose.fr/>
- 69 : WAISBREN J., 2012, Traitement de la Maladie de Lyme : 51 études de cas http://www.reseauborreliose.fr/rblf/public/Docs_RBLF/PDF_RBLF/RBLF-L_Etude_du_Dr_Waisbren.pdf, consulté en 2016
- 70 : WILSON AA., <http://www.underourskin.com/film/>, consulté en 2016
- 71 : PERRIN C. 2014, http://www.dailymotion.com/video/x28xrt_y_la-maladie-de-lyme-quand-les-tiques-attaquent_news
- 72 : Worldwide Lyme Disease Awareness Protest , <http://worldwidelymediseaseprotest.blogspot.fr/>, consulté en 2016

73 : Ministère des affaires sociales et de santé, 2016, Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies vectorielles à tiques, solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_lyme_v_aes_290916.pdf, consulté en 2016

N° d'identification :

TITRE

Etat des lieux des connaissances sur la maladie de Lyme et des controverses dont elle fait l'objet

Thèse soutenue le 19 juin 2017

Par LEFEVRE Arthur

RESUME :

Cette thèse propose de partir à la découverte de la borréliose de Lyme, une maladie peu connue sur les nombreux aspects qui la caractérisent. Pour mieux l'appréhender, elle est abordée au travers des questions qu'il est légitime de se poser pour en comprendre les mécanismes et les enjeux.

Cette maladie étant très médiatique et très controversée, les différents points qui font débat sont ensuite passés en revue afin d'élaborer un état des lieux thématiques des polémiques dont elle fait l'objet.

Et parce qu'au centre de cette maladie, se trouvent avant tout les patients, cette thèse se conclut par le témoignage d'un malade. Il témoigne de son vécu, de la maladie, de son évolution, de l'historique de ses traitements et de son combat au quotidien.

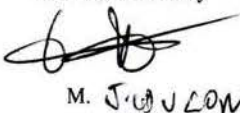




MOTS CLES : LYME, TIQUE, BORRELIA, ERYTHÈME MIGRANT, ARTHRITE, NEUROBORRELIOSE, LYMPHOCYTOME BORRELIEN, 16 ÈME CONFERENCE DE CONSENSUS, ELISA, WESTERN BLOT

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr. Sandrine BANAS	LCPME UMR 7564 Université de lorraine / CNRS Equipe de Microbiologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

<u>Thèmes</u>	1 - Sciences fondamentales ③ - Médicament ⑤ - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--	---

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 juin 2017

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : LEFEVRE Arthur</p> <p><u>Sujet</u> : Etat des lieux des connaissances sur la maladie de lyme et des controverses dont elle fait l'objet</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M Joël COULON , Maître de conférence Directeur : Mme Sandrine BANAS , Maître de conférence Juges : Mme Francine PAULUS , Doyen de la Faculté de Pharmacie et Maître de conférence Mme Duval Ehrenfeld , Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>M. J. COULON M. S. Banas</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 19.05.2017</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p> <p></p>	<p>Vu, Nancy, le 13 JUIN 2017</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9875.</p>

