



**HAL**  
open science

# La maladie de Lyme : les traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé

Axelle Ghestin

► **To cite this version:**

Axelle Ghestin. La maladie de Lyme : les traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042787

**HAL Id: hal-04042787**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042787>**

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## 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 bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## 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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2022**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 29 novembre 2022, sur un sujet dédié à :

**La maladie de Lyme : les traitements recommandés par la Haute  
Autorité de Santé**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Axelle GHESTIN

né(e) le 16 juin 1994

**Membres du Jury**

Président :	Mme Béatrice FAIVRE	Professeur des Universités
Juges :	Mme Sandrine CAPIZZI	Maître de Conférences
	Mme Christine SCHIRMEYER	Pharmacien Hospitalier
	Mme Adeline MILLOT	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2022-2023**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

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

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*    Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER <sup>II</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RHHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

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

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN <sup>II</sup>	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>II</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND <sup>II</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>II</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>II</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>II</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ <sup>II</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>II</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD <sup>II</sup>	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>II</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>II</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>II</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>II</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>II</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	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 <sup>II</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>II</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>II</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
<b>PROFESSEUR AGREGE</b>		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

<sup>II</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* *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

# SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

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

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

# REMERCIEMENTS

---

**A ma directrice de thèse Madame Sandrine Capizzi,**

Je vous remercie d'avoir pris mon sujet et de m'avoir encadré. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

**A ma présidente de jury Madame Béatrice Faivre,**

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury.

**A mes juges,**

**Madame Christine Schirmeyer,**

Merci d'être là pour moi depuis tant d'années et d'avoir accepté d'être dans mon jury.

**Madame Adeline Millot,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'espère un jour être une titulaire accomplie comme vous l'êtes.

**A mon père et Naomi,**

C'était long mais la mission est enfin achevée ! Merci pour votre soutien. J'espère que vous êtes fières de moi.

**A ma grand-mère,**

Merci infiniment, tu es un repère pour moi et j'espère que cette réussite permettra de moins t'inquiéter pour moi ! J'entends déjà ta réponse ... !

**A ma belle-famille, Christine, Gilles et Antoine,**

Cela fait 11 ans que vous me supportez et vous êtes un vrai pilier pour moi. Merci de m'avoir fait une place au sein de votre famille. Christine, je te remercie d'être toujours là pour moi, de tes conseils et de ta bienveillance. Gillou, je te remercie pour ta bonne humeur qui me booste et d'être présent au quotidien. Antoine, je pense que c'est à toi de me remercier, grâce à moi tu sais protéger ta tête des ballons ... Merci à toi pour tous ces moments partagés et aux futurs.

**A Margot,**

Tu seras toujours pour moi la fille aux rollers et je suis heureuse d'avoir partagée tant de choses avec toi et je suis certaine que nos folies ne sont pas terminées.

**A Anne alias « Petit Chat »,**

Merci à toi, ma vie serait bien triste sans toi et les années de faculté auraient été bien moins drôles. Tu es la magnifique rencontre que j'ai fait lors de nos études et à refaire je t'obligerais à être ma copine dès le premier jour !

**A mon chéri alias « Choupinou »,**

On a réussi ! On est Docteur ! Je suis trop fière de nous et je te remercie d'être à mes côtés tous les jours, je suis impatiente qu'on vive nos prochaines aventures ensemble ! Je vais m'arrêter là, tu sais à quel point je peux dire des choses gênantes ;)

**A mon Hipi,**

Merci pour ton soutien infaillible depuis le début. Présent pour chaque révision et pour la rédaction de la thèse !

# TABLE DES MATIÈRES

---

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

## TABLE DES TABLEAUX

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>2</b>	<b>LES DIFFÉRENTES BORRÉLIOSES</b> .....	5
2.1	La borréliose de Lyme, maladie à transmission vectorielle.....	5
2.1.1	Caractéristiques bactériologiques de Borrelia.....	5
2.1.2	En termes de phylogénie.....	5
2.1.3	Pathogénicité.....	7
2.1.4	Le vecteur.....	8
2.2	Transmission de la borréliose de Lyme.....	9
2.2.1	Transmission de la borréliose de Lyme par piqûre d'une tique.....	10
2.2.2	Autres modes de transmission de la borréliose de Lyme.....	11
2.2.2.1	Voie materno-fœtale.....	11
2.2.2.2	Lait maternel.....	11
2.2.2.3	Voie sexuelle.....	11
2.2.2.4	Produits sanguins labiles.....	12
2.2.2.5	Suite à des greffes d'organes, de tissus et de cellules.....	12
2.3	Prévention des piqûres de tique.....	13
2.3.1	Prévention primaire.....	13
2.3.1.1	Protection mécanique.....	13
2.3.1.2	Répulsifs sur les vêtements.....	13
2.3.1.3	Répulsifs cutanés.....	14
2.3.1.4	La vaccination.....	16
2.3.2	Prévention secondaire.....	18
2.3.2.1	Retrait de la tique.....	18
2.3.2.2	Surveillance.....	19
2.4	Les autres maladies vectorielles à tiques.....	20
2.4.1	Maladies vectorielles à tiques en France.....	20
2.4.1.1	Méningo-encéphalite à tiques.....	20
2.4.1.2	Rickettsioses à tiques (groupe boutonneux).....	21

2.4.1.3	Tularémie.....	22
2.4.1.4	Babésiose.....	23
2.4.1.5	Anaplasmose granulocytaire humaine .....	23
2.4.2	Maladies vectorielles à tiques d'importation .....	24
2.4.2.1	Fièvres récurrentes à tiques .....	26
2.4.2.2	Fièvre à tiques africaines.....	26

### **3 LES TESTS BIOLOGIQUES ET LA CLINIQUE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME.....**

3.1	Tests biologiques de la borréliose de Lyme.....	27
3.1.1	Tests directs de la borréliose de Lyme.....	27
3.1.2	Tests indirects de la borréliose de Lyme.....	27
3.1.2.1	Les tests sérologiques sensibles : Test ELISA et IFA.....	28
3.1.2.2	Les tests sérologiques spécifiques : immunoblot.....	30
3.1.2.3	Synthèse intrathécale d'immoglobulines spécifiques .....	31
3.1.3	Les limites du sérodiagnostic .....	32
3.1.3.1	Les réactions croisées.....	32
3.1.3.2	La période séronégative.....	32
3.1.3.3	Une séropositivité et un Lyme antérieur .....	33
3.1.3.4	La réinfection.....	33
3.1.4	Conclusion sur les tests biologiques .....	33
3.2	La clinique de la borréliose de Lyme .....	35
3.2.1	Forme localisée précoce : l'érythème migrant .....	35
3.2.1.1	Description clinique de l'érythème migrant.....	35
3.2.1.2	Stratégie diagnostique de l'érythème migrant .....	36
3.2.2	Formes disséminées précoces.....	36
3.2.2.1	Érythème migrant à localisations multiples .....	36
3.2.2.2	Lymphocytome borrélien .....	37
3.2.2.3	Les atteintes neurologiques précoces .....	38
3.2.2.4	Formes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques .....	39
3.2.3	Formes disséminées tardives .....	41
3.2.3.1	Forme cutanée tardive : acrodermatite chronique atrophiante .....	41
3.2.3.2	Formes neurologiques tardives.....	43
3.2.3.3	Troubles psychiatriques.....	44

<b>4</b>	<b>LES TRAITEMENTS RECOMMANDÉS PAR LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.....</b>	<b>45</b>
4.1	Les molécules utilisées dans les traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé .....	45
4.1.1	La doxycycline .....	45
4.1.2	L'amoxicilline .....	47
4.1.3	L'azithromycine.....	48
4.1.4	La ceftriaxone.....	49
4.1.5	La pénicilline G .....	50
4.1.6	Les antibiotiques et la réaction de Jarisch Herxheimer .....	51
4.2	Adaptation du traitement en fonction de la clinique.....	52
4.2.1	Traitement après une piqure.....	53
4.2.2	Traitement suite un érythème migrant.....	53
4.2.3	Traitement après un érythème migrant à localisation multiple ou un lymphocytome borrélien.....	54
4.2.4	Traitement suite à des atteintes neurologiques précoces .....	54
4.2.5	Traitement pour les formes articulaires .....	55
4.2.6	Traitement pour les formes cardiaques.....	56
4.2.7	Traitement pour les formes ophtalmiques.....	57
4.2.8	Traitement après une acrodermatite chronique atrophiante.....	57
4.2.9	Traitement suite à des atteintes neurologiques tardives.....	58
4.2.10	Traitement pour une symptomatologie ou syndrome persistant polymorphe..	58
4.2.10.1	Définition et signes cliniques de symptomatologie/syndrome persistant polymorphe .....	58
4.2.10.2	Étiologie de symptomatologie/syndrome persistant polymorphe.....	59
4.2.10.3	Prise en charge des patients d'après la Haute Autorité de Santé.....	60
<b>5</b>	<b>GUIDE DU PARCOURS DE SOINS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ....</b>	<b>61</b>
5.1	Mise en place de centres pour la prise en charge des patients atteints ou suspectés d'avoir une borréliose de Lyme .....	61
5.1.1	Les centres de référence.....	61
5.1.2	Les centres de compétences .....	62
5.1.3	Un réseau ville-hôpital.....	63
5.2	Une prise en charge adaptée au patient.....	63
5.2.1	Prise en charge en soins primaires.....	63
5.2.1.1	Présence d'une exposition aux tiques .....	63

5.2.1.2	Présence d'une piqûre de tique sans érythème migrant .....	63
5.2.1.3	Présence d'une piqûre de tique avec érythème migrant.....	64
5.2.1.4	Présence de signes généraux.....	64
5.2.1.5	Présence de signes articulaires.....	65
5.2.1.6	Présence de signes neurologiques.....	65
5.2.1.7	En présence de troubles fonctionnelles non spécifiques .....	66
5.2.2	Prise en charge en centre de compétences des maladies vectorielles à tiques.....	66
5.2.2.1	Le patient a une borréliose de Lyme disséminée prouvée ou possible .....	67
5.2.2.2	Le patient a des signes cliniques persistants malgré un traitement conforme aux recommandations.....	68
5.2.2.3	Diagnostic différentiel ou associé.....	70
5.2.3	Prise en charge en centre de référence des maladies vectorielles à tiques.....	70
5.2.3.1	Les cas complexes nécessitant une expertise pluridisciplinaire .....	71
5.2.3.2	La recherche médicale.....	72
5.2.3.3	Les associations de patients et les centres de référence des maladies vectorielles à tiques .....	72
5.3	Bilan de la situation du parcours de soins en 2021 .....	74
5.3.1	Information, communication et coordination du parcours de soins .....	75
5.3.2	Le premier niveau, les médecins généralistes .....	77
5.3.3	Le deuxième niveau, les centres de compétences.....	78
5.3.4	Le troisième niveau, les centres de référence.....	81
<b>6</b>	<b>LES TRAITEMENTS NE SUIVANT PAS LES RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ .....</b>	<b>85</b>
6.1	Une molécule utilisée avec un traitement antibiotique.....	85
6.2	Le cocktail de molécules.....	86
6.3	Phytothérapie et aromathérapie.....	89
6.4	La médecine holistique .....	91
<b>7</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>ANNEXE .....</b>	<b>105</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

<i>Figure 1</i> Arbre phylogénique de <i>Borrelia</i> (Talagrand-Reboum et al).....	6
<i>Figure 2</i> Carte de France représentant des cas de piqûres de tiques, en rouge par <i>Ixodes</i> et en bleu par d'autres espèces (CiTIQUE) .....	9
<i>Figure 3</i> Les différents stades de la tique (HCSP) .....	10
<i>Figure 4</i> Retrait d'une tique (Préfecture des Hautes-Pyrénées) .....	19
<i>Figure 5</i> Carte montrant la répartition mondiale de la borréliose de Lyme (en orange) et des fièvres récurrentes (en hachuré vert) (Capizzi, communication personnelle) .....	24
<i>Figure 6</i> Schéma représentant le fonctionnement d'un test ELISA (BiOutils) .....	28
<i>Figure 7</i> Schéma représentant la procédure d'un test Western Blot (BioLegend) .....	30
<i>Figure 8</i> Présentation d'érythème migrant (Le Quotidien du pharmacien).....	35
<i>Figure 9</i> Présentation de lymphocytomes borréliens (antibioest).....	37
<i>Figure 10</i> Patient souffrant d'une acrodermatite chronique atrophiante (S Blaise et al).....	42
<i>Figure 11</i> Molécule de l'antibiotique doxycycline (ChemSpider) .....	45
<i>Figure 12</i> Molécule de l'antibiotique amoxicilline (ChemSpider) .....	47
<i>Figure 13</i> Molécule de l'antibiotique azithromycine (ChemSpider).....	48
<i>Figure 14</i> Molécule de l'antibiotique ceftriaxone (ChemSpider) .....	49
<i>Figure 15</i> Molécule de l'antibiotique Pénicilline G (ChemSpider) .....	50
<i>Figure 16</i> Centres de référence des maladies vectorielles à tiques (crmvf.fr).....	62
<i>Figure 17</i> Centres de compétences des maladies vectorielles à tiques dépendants du centre de référence des maladies vectorielles à tiques Strasbourg/Nancy (crmvf.fr) .....	63
<i>Figure 18</i> Algorithme du parcours de soins des patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme en France d'après le guide la HAS.....	74
<i>Figure 19</i> Répartition des centres de compétence pour les maladies vectorielles à tiques, les chiffres représentent une numérotation des centres (Direction générale de la Santé).....	79

## TABLE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau I Récapitulatif des répulsifs cutanés (Santé Publique France).....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau II répertoriant les maladies vectorielles à tiques d'importation selon leur géographie, les espèces de Borrelia, leur vecteur et leur hôte habituel (publication, www.medecinetropicale.com).....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau III Tableau comparatif des coûts des traitements pour un érythème migrant entre la Haute Autorité de Santé et un protocole du docteur Horowitz (Ghestin, communication personnelle) .....</i>	<i>88</i>
<i>Tableau IV Comparatif des recommandations de traitement pour la maladie de Lyme de plusieurs pays européens (Ghestin).....</i>	<i>105</i>

# 1 INTRODUCTION

---

La maladie de Lyme ou borréliose a été découverte dans les années 1970, dans la ville de Lyme au Connecticut (États-Unis). Certains enfants souffraient de douleurs articulaires ainsi que de « tâches rouges » grandissantes. Des notions de piqûres d'insectes sont recensées, l'hypothèse d'une maladie infectieuse vectorielle est ainsi avancée.

La borréliose de Lyme est la maladie vectorielle la plus fréquente en Europe. C'est une maladie systémique pouvant provoquer différents symptômes comme des manifestations cutanées, des symptômes neurologiques, des symptômes articulaires.

Les manifestations de la maladie peuvent survenir précocement après quelques jours ou tardivement après plusieurs semaines, mois voire années. (1)

Les agents responsables de la maladie de Lyme sont des bactéries du genre *Borrelia* transmis par des tiques. La maladie de Lyme est la maladie transmise par les tiques la plus courante dans le monde, le nombre de cas de borréliose de Lyme augmente constamment en Europe (65 000 cas en 2009) et en Amérique du Nord (300 000 cas en 2013). Le nombre d'infections en Europe est en dessous de la réalité car certains pays européens n'ont pas fait de la maladie de Lyme une maladie à déclaration obligatoire.(2) D'après les données de Santé publique France, il y aurait entre 25 000 et 68 530 cas par an de borréliose de Lyme de 2009 à 2020. En 2020, 60 033 cas sont estimés selon Santé publique France.(3)

La plupart des cas humains sont causés par *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. bavariensis*. Le principal vecteur en France est *Ixodes ricinus*. Le vecteur *Ixodes ricinus* est présent sur tout le territoire métropolitain. Le taux d'infestation du vecteur *Ixodes ricinus* par *Borrelia* est de 20% pour les tiques adultes femelles et 15% pour les nymphes (4) mais il existe des disparités régionales importantes ainsi qu'entre les forêts d'une même région. Par exemple, en 2007 en Bretagne, l'infestation des nymphes est semblable au taux d'infestation national soit 5% mais ce taux d'infestation varie en fonction des différentes forêts allant de 1,6% à 18,5%.(5)

Mais ce vecteur *Ixodes ricinus* infecté par *Borrelia* a besoin d'un hôte pour vivre, sans hôte le vecteur ne peut réaliser ses repas sanguins et donc entretenir le cycle de *Borrelia*. *Ixodes*

*ricinus* infecté par *Borrelia* est donc dépendant lui d'hôtes compétents et on retrouvera majoritairement des vecteurs infectés par *Borrelia* dans des territoires où se trouvent ces hôtes compétents. Les principaux hôtes compétents pour *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* et *B. garinii* sont de petits mammifères comme le mulot sylvestre, le mulot à collier, le campagnol roussâtre. Pour *B. garinii*, les hôtes compétents sont des oiseaux, qui permettent le passage d'un continent à un autre pour les oiseaux marins. Et plus généralement, *B. burgdorferi sensu lato* a aussi comme hôte des cervidés comme les cerfs et les chevreuils. Par exemple, dans la forêt de Rambouillet en région parisienne, une évaluation a montré que 28% des cervidés et 54% des petits rongeurs sont porteurs de *Borrelia*.(5)

L'incidence de la maladie de Lyme en France est estimée grâce à un réseau de médecins généralistes et un système de codage des séjours hospitaliers. Entre 2009 et 2017, l'incidence serait stable avec une estimation de 53 cas /100 000 habitants/an avec un pic en 2016 avec 84 cas/100 000 habitants. La maladie de Lyme cause 1,3 hospitalisation/100 000 habitants/an. Les autres maladies vectorielles à tique sont plus rares en France. En 2008, 6000 cas de borréliose de Lyme et 360 cas de neuroborréliose sont recensés. En 2016, un quart des français vivant en métropole déclarait avoir été piqué par une tique au moins une fois dans leur vie. Pour rappel, 60 000 cas par an sont estimés par le réseau sentinelle, l'incidence de la maladie de Lyme est de 200 cas/100 000 habitants en 2020. L'épidémiologie de la borréliose de Lyme est liée à l'écologie des tiques et à leur répartition. La majorité des patients sont diagnostiqués ou hospitalisés entre mars et novembre.(6)

La maladie de Lyme est présente dans toutes les régions de France métropolitaine. L'alsace, la Lorraine, l'Auvergne et le Limousin ont le plus de victimes de la borréliose de Lyme à contrario de la région méditerranéenne qui a le taux d'incidence le plus faible parmi les autres régions françaises. Le vecteur *Ixodes ricinus* ne se retrouve pas également en altitude au-dessus de 1500 mètres. L'institut national de veille sanitaire a estimé une incidence de 200 cas de borréliose de Lyme pour 100 000 habitants par an et 10 cas de neuroborréliose pour 100 000 habitants par an en Alsace. Pour les territoires d'outre-mer, aucun cas de borréliose de Lyme n'a été déclaré ce qui est en corrélation avec les conditions climatiques qui ne sont pas propices au vecteur. La France est donc considérée comme étant un pays à risque modéré pour la borréliose de Lyme hors mis les régions précédemment citées qui sont des zones à risque fort comme certains pays du nord-est de l'Europe.(5)

La borréliose de Lyme touche principalement les personnes de plus de 60 ans et les enfants de moins de 15 ans qui eux sont fréquemment hospitalisés pour la neuroborréliose. Les travailleurs de plein air sont des sujets à risque de maladie de Lyme, l'incidence de la borréliose de Lyme en milieu professionnel est peu documentée et certainement sous-estimée. La borréliose de Lyme fait partie de la liste des maladies professionnelles applicables en France. En 2015, 48 cas de maladies professionnelles ont été déclarés.(6)

La maladie de Lyme est un sujet à controverse sur plusieurs niveaux : épidémiologique, clinique, biologique et réglementaire. Cette controverse autour de la borréliose de Lyme se retrouve en France et dans plusieurs autres pays comme aux États-Unis. Autour de la maladie de Lyme se mêlent des scientifiques en opposition sur les termes à employer ou même l'existence de certaines formes de Lyme, des cliniciens suivant des recommandations pour traiter leurs patients, des cliniciens traitant leurs patients grâce à leur constatation lors de leur pratique, des « guérisseurs » tentant d'aider des patients en souffrance et certainement malheureusement des « guérisseurs » ne cherchant que du profit, des associations de patients en colère et principalement des patients en souffrance et en errance médicale.

En France, la controverse débute dans les années 2000. En 2006, une conférence de consensus « *Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives* » organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) dans le but d'harmoniser la prise en charge est fortement critiquée par les associations de patients. Cette conférence illustre pour les associations de patients une vision étroite et rigide de la maladie et n'apporte pas de solution aux patients en errance. En 2014, le rapport du Haut Conseil de la santé publique dresse un tableau de la situation. La situation est conflictuelle et un dialogue est souhaité entre les différents acteurs de santé. En juillet 2016, « L'appel des 100 », une tribune cosignée par plus de 100 médecins, lance un appel d'urgence au Gouvernement pour alerter sur l'existence d'une maladie de Lyme chronique qui est non reconnue par le système de soins. En septembre 2016, la ministre de la Santé Mme Marisol Touraine annonce la mise en place du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques. Cette annonce est bien accueillie par les associations de patients qui se sentent alors enfin entendues. La Haute Autorité de santé est mandatée pour élaborer un protocole national de diagnostic et de soins en s'associant avec la SPILF et la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT). Lors de la rédaction deux sujets ont bloqué l'adoption globale de ces recommandations : la pratique d'une sérologie en deux temps en

utilisant un test ELISA jugé non fiable par la FFMVT et la reconnaissance d'un syndrome persistant polymorphe avec possible piqûre de tique non reconnu par la SPILF. La HAS publie donc ses recommandations en juin 2018, recommandations non signées par les participants au groupe de travail. En juin 2019, la SPILF publie ses propres recommandations, recommandations qui ont été adoptées par 24 sociétés savantes mais les associations de patients ainsi que la FFMVT n'ont pas été conviés pour la rédaction de ces recommandations. Les associations de patients dénoncent alors la non reconnaissance de la forme chronique de la maladie de Lyme pour les sociétés savantes tandis qu'elle était reconnue dans les recommandations de l'HAS. Ceci conduit à des plaintes comme celle de l'association France Lyme au mois d'août 2019.(7) L'atmosphère est tendue, les recommandations de la HAS ne sont pas soutenues par la majorité de la communauté médicale, les recommandations de la SPILF semblent être concurrentes à celles de la HAS. La HAS a réuni un nouveau groupe de travail pour actualiser les recommandations de 2018 et le directeur général de la santé M. Jérôme Salomon a annoncé que le comité de pilotage du plan Lyme allait se réunir. Une atmosphère plus constructive semble se mettre en place. Mais en juillet 2021, le rapport de l'Assemblée nationale sur le Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques dénonce une mise en œuvre décevante ainsi qu'une confiance qui s'érode entre les associations de patients et le ministère de la santé. Suite à ce rapport, la HAS publie en mars 2022 un guide du parcours de soins dont l'objectif est une meilleure prise en charge des patients.

La maladie de Lyme est un sujet de discorde entre les autorités françaises, les sociétés savantes, les associations de patients et les patients. Cette thèse a pour but de faire le point sur les dernières recommandations publiées de la HAS ainsi que les difficultés rencontrées pour leurs mises en place. Aucune prise de partie ne sera faite.

## 2 LES DIFFÉRENTES BORRÉLIOSES

---

### 2.1 La borréliose de Lyme, maladie à transmission vectorielle

#### 2.1.1 Caractéristiques bactériologiques de *Borrelia*

*Borrelia burgdorferi sensu lato* est l'agent responsable de la maladie de Lyme. *Borrelia burgdorferi sensu lato* appartient à la famille des *Borreliaceae* et se sont des spirochètes. Elles ont une taille de 8 à 30  $\mu\text{m}$  de longueur et font 0,2 à 0,5  $\mu\text{m}$  de large. *Borrelia burgdorferi* est apparenté au Gram- mais elle est non visible au microscope optique après coloration de Gram car les borrélios ne possèdent pas de membrane externe de lipopolysaccharide. *Borrelia* est dotée de 7 à 20 endoflagelles sous la membrane externe, autour du cylindre protoplasmique. Ces endoflagelles leur confèrent une mobilité. Le cylindre protoplasmique se compose d'une couche de peptidoglycane et d'une membrane interne qui encercle les composants internes de la cellule.

*Borrelia* a un métabolisme très limité ce qui la rend très dépendante de son hôte ou de son vecteur. Sa culture est difficile et lente. *Borrelia* est présentée comme étant microaérophile ou anaérobie. *Borrelia* a besoin de milieux riches contenant de la N-acétylglucosamine et des acides gras saturés ou insaturés à longue chaîne.

Le génome de *B. burgdorferi sensu lato* est de 1,5 millions de paires de bases. Pour exemple, *B. burgdorferi sensu stricto* B31 a un chromosome linéaire de 910 kilobases, 9 plasmides linéaires et 12 circulaires. Le chromosome bactérien est très conservé entre les espèces pour les espèces du complexe *B. burgdorferi sensu lato* mais les plasmides ont une variabilité importante. Cela peut expliquer la diversité clinique de la maladie en fonction des espèces.(1)

#### 2.1.2 En termes de phylogénie

Le genre *Borrelia* se divise en deux clades, les borrélios responsables de maladie de Lyme et apparentées et les espèces de *Borrelia* donnant de fièvres récurrentes.

Pour les borrélioses responsables de borréliose de Lyme et les espèces apparentées, il existe 22 espèces trouvées à ce jour. Elles sont regroupées sous le nom de complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* dont certaines n'ont jamais été trouvées chez l'humain.

Pour les borrélioses causant des fièvres récurrentes, elles sont classées en fonction de leur vecteur et de leur géographie. 22 espèces ont été trouvées. Ces borrélioses sont transmises par des poux et des tiques molles majoritairement et elles se retrouvent notamment en Afrique et en Amérique. Pour l'instant une seule espèce est retrouvée dans une tique dure du genre *Ixodes* : *B. myomotoi*. *Ixodes* étant aussi le vecteur de la maladie de Lyme. (1)

L'arbre phylogénique (figure 1) présente différentes espèces de *Borrelia* ainsi que leurs vecteurs, leurs localisations et les hôtes potentiels. Nous nous intéresserons par la suite principalement aux trois dernières espèces de l'arbre phylogénique qui peuvent causer des borrélioses de Lyme.(8)

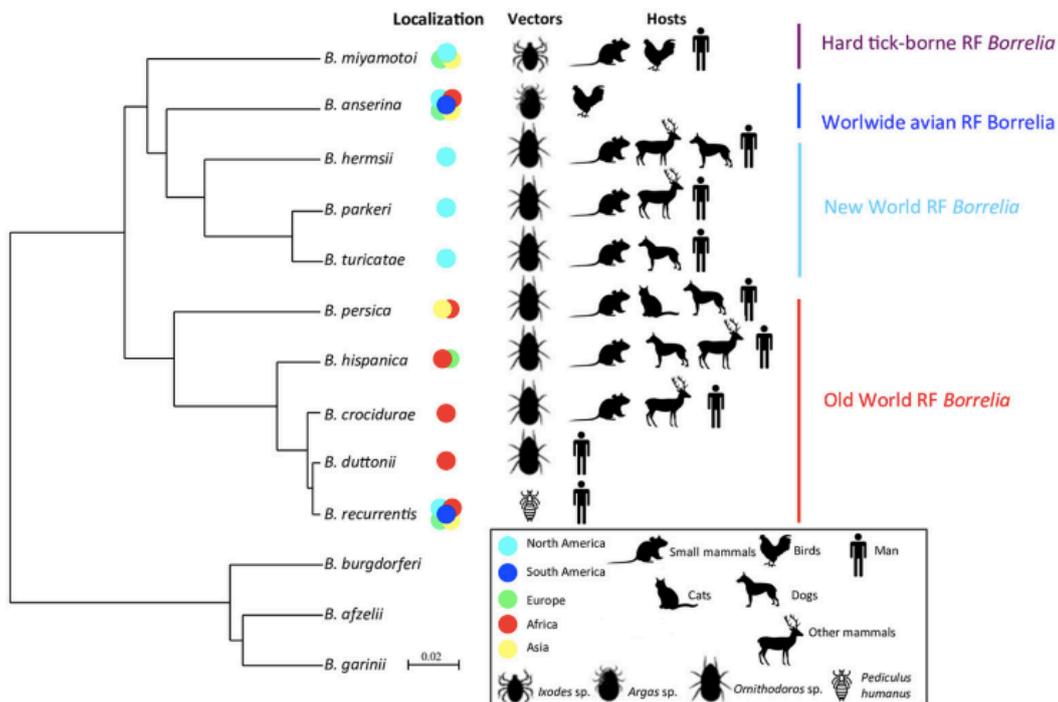


Figure 1 Arbre phylogénique de *Borrelia* (Talagrand-Reboum et al)

### 2.1.3 Pathogénicité

En Europe il existe plusieurs génoespèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato*, dont certaines peuvent engendrer une borréliose de Lyme. Les génoespèces les plus souvent retrouvées sont :

- *Borrelia burgdorferi sensu stricto*
- *Borrelia burgdorferi afzelii*
- *Borrelia burgdorferi garinii*
- *Borrelia burgdorferi bavariensis*

D'autres génoespèces sont parfois retrouvées mais dans des proportions moindres et leurs pathogénicités n'ont pas été clairement établies :

- *Borrelia burgdorferi bissettae*
- *Borrelia burgdorferi lusitaniae*
- *Borrelia burgdorferi spielmanii*
- *Borrelia burgdorferi valaisiana*

Dans une méta-analyse européenne, Strnad et al (2017) ont regroupé les données de prévalence existante chez les tiques *Ixode ricinus*. Les auteurs ont montré que les tiques adultes étaient statistiquement plus porteuses de *Borrelia burgdorferi sensu lato* que les nymphes. Ils montrent que la première génoespèce retrouvée est *B afzelii*, suivi de *B garinii* puis de *B valaisiana* et enfin de *B burgdorferi sensu stricto*. Les auteurs soulèvent une question : Comment *B valaisiana* peut être retrouvée en troisième position des plus fréquentes mais à la fois très peu associée à une infection humaine. Cela peut s'expliquer par le fait que le système immunitaire humain serait capable d'éliminer *B valaisiana*.(4) Une étude *in vitro* a démontré que les génoespèces présentent des résistances et des sensibilité différentes en fonction des hôtes.(9)

Selon certains articles, les génoespèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* auraient des effets différents :

- *Borrelia afzelii* serait plus souvent retrouvée dans les problèmes de peau chronique comme les acrodermatite chronique atrophiante.
- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* serait le plus souvent à l'origine des problèmes d'arthrite et de neuroborréliose chez les patients.
- *Borrelia garinii* quant à elle serait à l'origine de neuroborréliose.(4,10)

Selon le docteur Horowitz, *Borrelia* a plusieurs moyens à sa disposition permettant d'augmenter sa résistance :

- La formation de biofilm composé de cellules et de substance polymère extracellulaire permet de protéger *Borrelia* face à un traitement antibiotique court.
- *Borrelia* peut aussi éviter la surveillance immunitaire par évasion immunitaire car elle modifie les protéines de sa surface externe en recombinaison des gènes, ce qui lui permet de se mettre dans des tissus mal accessibles aux antibiotiques.
- La bactérie possède aussi une longue période de réplication, ce qui peut nécessiter pour l'éradiquer des traitements de longue durée.
- Elle peut éviter le système du complément et former des kystes au niveau intracellulaire.
- *Borrelia* pourrait survivre aux antibiotiques et rester sous forme quiescente pendant quelque temps puis induire une rechute malgré un premier traitement lors d'une nouvelle activation. (11)

Mais cela est controversé dans d'autres études. De plus, les études du docteur Horowitz ont été réalisées *in vitro*, aucune étude *in vivo* à ce jour ne confirme l'avis du docteur Horowitz.

#### **2.1.4 Le vecteur**

Le vecteur de *Borrelia* en France sont les tiques du genre *Ixodes* (tique dure). Ce sont des acariens et il existe plusieurs espèces capables de transmettre la borreliose, on retrouve différentes espèces en fonction du territoire. Il y a majoritairement des tiques *Ixodes ricinus*. En 2021, CiTIQUE (12), programme de recherche participative mêlant chercheurs et citoyens, a réalisé une carte des piqûres de tiques en France en regroupant des données de géolocalisation issues de l'application « Signalement tiques » et une identification des tiques réalisée par des chercheurs et citoyens. D'après leur carte, 96% des piqûres de tiques sont causées par *Ixodes*, 3% par *Dermacentor* et 1% par d'autres espèces. (Figure 2)

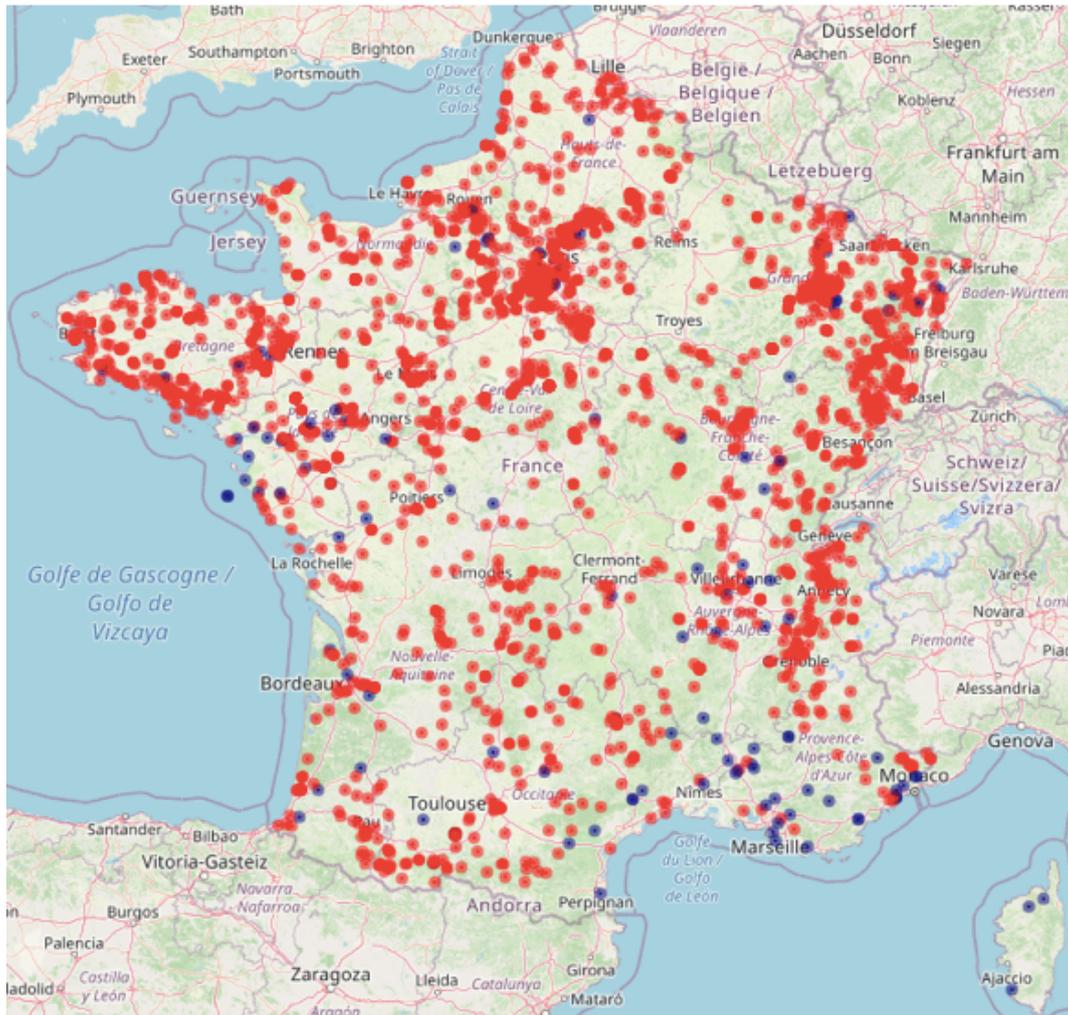


Figure 2 Carte de France représentant des cas de piqûres de tiques, en rouge par *Ixodes* et en bleu par d'autres espèces (CiTIQUE)

Les tiques évoluent au cours de leur vie qui peut durer jusque trois ans. Il existe 3 stades : larve, nymphe et tique adulte. Entre chaque stade, la tique fait un seul repas sur un hôte différent. En France, les larves et les nymphes se nourrissent principalement sur les rongeurs et les oiseaux. Le lieu d'habitat du vecteur est principalement les forêts et les milieux humides. Les tiques adultes réalisent leur repas sur de plus grand mammifères comme les cervidés. L'humain est un hôte accidentel.(13)

## 2.2 Transmission de la borréliose de Lyme

La maladie de Lyme ne se transmet pas entre personnes ou par contact direct avec des animaux. Elle ne peut se transmettre non plus par voie alimentaire ou par piqure d'autres insectes.

### 2.2.1 Transmission de la borréliose de Lyme par piqûre d'une tique

La transmission à l'humain peut se faire uniquement par une tique infectée à *Borrelia burgdorferi*. Pendant le repas de la tique, les bactéries qui se trouvent au niveau de son tube digestif se multiplient et migrent jusqu'à ses glandes salivaires. La tique pourra alors transmettre *Borrelia burgdorferi* via la piqure.(14)

Le pourcentage de transmission de la bactérie augmente avec la durée de contact entre la tique et l'humain. Les données actuelles estiment que le risque d'infection augmente après un attachement de plus de 24 heures.(15)

Dans une revue de Cook (2014), l'auteur regroupe toutes les données de temps de fixation d'une tique et de son risque d'infection. Il montre qu'une infection à *Borrelia burgdorferi* ne peut être exclue même après une morsure de courte durée. Cook montre également que le temps nécessaire pourrait être différent suivant les espèces de borrélioses.(15)

A chaque stade, la tique peut effectuer un repas sur l'humain, mais la nymphe apparaît comme le stade qui infecte le plus les humains car c'est le stade où la tique se voit le moins et peut donc rester le plus longtemps sur l'hôte. Une nymphe fait entre 1 et 1,7 mm alors qu'une tique adulte peut atteindre les 5 mm. (Figure 3)(16)



Figure 3 Les différents stades de la tique (Collection Philippe Parola)

## **2.2.2 Autres modes de transmission de la borréliose de Lyme**

Les modes de transmission de certaines pathologies peuvent être la voie materno-fœtale, le lait maternel, la voie sexuelle, les produits sanguins labiles ainsi que les greffes. Par la suite sont détaillés ces différents modes de transmission concernant la maladie de Lyme.

### **2.2.2.1 Voie materno-fœtale**

La transmission de *Borrelia burgdorferi* a été mise en évidence en 1985 par Schlesinger et al.(17). Ils rapportent que des femmes enceintes ayant présentées un érythème migrant, ont donnée naissance à des nourrissons présentant des malformations. Ces nourrissons étaient porteurs de *Borrelia burgdorferi*.

Dès la fin des années 90, les chercheurs travaillent sur le risque tératogène d'une infection à *Borrelia burgdorferi* car les articles précédents mentionnaient un risque malformatif pour le fœtus. Ils concluent que l'infection ne présente pas de grave danger envers le fœtus si la femme est traitée.(18)

Les récentes études montrent des données rassurantes dans la borréliose de Lyme chez la femme enceinte. Surtout chez la femme enceinte qui observe un traitement antibiotique rapidement comme le rappelle Lakos et Solymosi dans une étude (2010)(19). Pour les femmes enceintes, il est contre-indiqué d'utiliser de la doxycycline en raison d'une possible coloration des dents et de troubles dans la formation osseuse du fœtus.(19,20)

### **2.2.2.2 Lait maternel**

Actuellement aucune preuve d'infection par le lait maternel n'a été montrée. La société allemande des maladies infectieuses pédiatriques a cependant émis une recommandation de stopper temporairement l'allaitement chez les femmes présentant une borréliose de Lyme. Cette recommandation se base sur une étude où des PCR ont mis en évidence la présence d'ADN de *Borrelia burgdorferi* dans le lait maternel.(21)

### **2.2.2.3 Voie sexuelle**

Selon les Centers for Disease Control and Prevention, aux Etats-Unis, la transmission vectorielle la plus importante est la maladie de Lyme. Les chercheurs estiment que le taux de transmission de *Borrelia burgdorferi* est beaucoup plus important que le taux de pique de

tique. Ils se posent donc la question d'un autre moyen de contamination qui pourrait être la transmission par voie sexuelle.(22)

Rudenko et Golovchenko ont essayé de regrouper des études afin d'amener une réponse.(23) Ils expliquent que la borréliose de Lyme présente des caractéristiques identiques à certaines autres maladies humaines telles que la syphilis vénérienne. Les auteurs rappellent que sur les 22 espèces de *Borrelia burgdorferi*, 10 pourraient être pathogène chez l'humain avec des tropismes différents et donc des transmissions préférentielles. Ils concluent qu'une confirmation expérimentale doit être effectuée afin de répondre à cette question : Est-ce que la borréliose de Lyme est une infection sexuellement transmissible ?

#### **2.2.2.4 Produits sanguins labiles**

Selon l'Établissement français du sang, le produit sanguin labile est : « le produit issu d'un don de sang et destiné à être transfusé à un patient ».

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a établi un avis en juin 2017. Dans cet avis il rappelle que pour qu'une transmission soit possible il faut que le patient soit dans la phase bactériémie de la maladie. C'est-à-dire la phase pendant laquelle il y a la présence de la bactérie dans le sang circulant du patient. Cependant dans la borréliose de Lyme cette phase correspond à la phase symptomatique avec un érythème migrant par exemple. Cette phase peut durer entre quelques jours et un mois. Le HCSP présente donc ce risque comme un risque théorique possible mais aucun cas de contamination n'est connu à ce jour.(24)

Ceci peut s'expliquer par le formulaire à remplir avant chaque don du sang qui exclut tout donneur présentant des signes cliniques en faveur d'une infection. Le HCSP explique que même si le donneur est asymptomatique, sa charge bactérienne serait trop faible pour pouvoir infecter le patient receveur.

En 2016, le Haut Conseil de la Santé Publique estimait que la transmission par voie sexuelle, par le lait maternel ou via les produits sanguins labiles et les greffes n'étaient pas documentées.(24,25)

#### **2.2.2.5 Suite à des greffes d'organes, de tissus et de cellules**

Dans ce même rapport de l'HCSP, les auteurs montrent qu'aucun article bibliographique ne présente d'infection à la suite d'une transplantation d'organes, tissus ou cellules.(24,25)

## **2.3 Prévention des piqûres de tique**

Il existe deux types de préventions possibles : primaire et secondaire

- La prévention primaire consiste à tout mettre en œuvre pour éviter une piqûre de tiques
- La prévention secondaire consiste à éviter de contracter une borréliose de Lyme après une piqûre.

### **2.3.1 Prévention primaire**

Dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de Santé Publique France de juin 2022(26), les auteurs présentent des recommandations sanitaires pour les voyageurs. Parmi ces recommandations, ils présentent celles pour éviter les piqûres de tiques. Les auteurs recommandent comme prévention primaire :

- L'utilisation des vêtements couvrants.
- L'utilisation de répulsifs pour les parties non couvertes du corps.

#### **2.3.1.1 Protection mécanique**

L'utilisation de vêtements couvrants permet d'éviter à la tique d'atteindre une zone cutanée de l'Homme et d'effectuer un repas. Il est recommandé de porter des pantalons et T-shirt longs. On peut même conseiller de rentrer le pantalon dans les chaussettes. Ces vêtements sont conseillés de couleur claire afin de plus facilement repérer la présence d'une tique. On peut conseiller l'utilisation d'un couvre-chef pour une protection optimale.(26)

#### **2.3.1.2 Répulsifs sur les vêtements**

Il existe la possibilité d'utiliser des vêtements imprégnés avec de la perméthrine. La perméthrine est un insecticide qui est stable à la lumière et avec une longue durée d'action. Les vêtements imprégnés peuvent avoir un effet durant 6 semaines malgré des lavages. Néanmoins, l'utilisation de perméthrine semble controversée. L'Inserm a publié dans un rapport de 2021 des données recensées dans la littérature scientifique. Les auteurs concluent en un possible toxicité après des expositions chroniques (exposition professionnelle) et même

ponctuelle surtout chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. Cela pourrait avoir comme conséquence des troubles du développements neuropsychologique chez l'enfant.(26)

### 2.3.1.3 Répulsifs cutanés

L'utilisateur peut utiliser des répulsifs cutanés pour les parties du corps qui ne sont pas couvertes. Parmi les répulsifs cutanés disponibles, il existe le DEET, le IR3535, l'icaridine ou huile d'*Eucalyptus citriodora*. (Tableau 1)

Les répulsifs cutanés peuvent être toxiques et concernant le citridiol les études de toxicités sont en cours.

Tableau I Récapitulatif des répulsifs cutanés (Santé Publique France)

Molécules ou substances actives	Concentrations usuelles [concentration efficace min]	Arthropodes ciblés (ordre alphabétique)	Avantages	Inconvénients	Enfants* (concentrations)	Femmes enceintes (concentrations)
<b>Produits disposant d'une AMM (présence du numéro d'AMM sur l'étiquette) et un RCP</b>						
<b>DEET</b> (N,N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50% [10-25%]	Aoûtats Culicoïdes Moustiques Phlébotomes Simulies Tiques dures	Recul quant à son utilisation	Huileux Altère les plastiques Irritant pour les yeux	10% entre 1 et 2 ans 30% et plus à partir de 2 ans	≤30% Zone à risque élevé
<b>IR3535</b> (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35% [10-20%]	Aoûtats Culicoïdes Moustiques Phlébotomes Stomoxes Tiques dures	Faible odeur Non huileux N'altère pas les plastiques Efficace contre les tiques	Durée d'efficacité sur <i>Anopheles</i> parfois moindre que le DEET aux concentrations ≤20%	10 à 20% à partir de 6 mois	≤20%
<b>Produits en cours d'évaluation au niveau européen</b>						
<b>Icaridine ou picaridine ou KBR3023</b> (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1)	20 à 25% [10-20%]	Aoûtats Culicoïdes Mouches piqueuses Moustiques Puces Tiques dures	Large spectre d'activité N'altère pas les plastiques Faible odeur	Pas aussi efficace que le DEET contre les tiques, certains anophèles et les culicoïdes	10% à partir de 24 mois	≤20%
<b>Huile d'<i>Eucalyptus citriodora</i>, hydratée, cyclisée</b> (produit naturel, le PMD ou para-menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse)**	10 à 30%	Culicoïdes Mouches piqueuses Moustiques Tiques dures	Large spectre d'activité	Évaluation partielle Moindre durée d'efficacité Forte odeur Très irritant pour les yeux	Pas chez les enfants de moins de 3 ans***	≤10%

#### - Le DEET

Le DEET ou le N,N-diéthyl-m-toluamide est un répulsif disposant d'une AMM. Il fonctionnerait en bloquant les cellules olfactives des insectes ne leur permettant plus de localiser sa proie. Les concentrations usuelles se situent entre 30 et 50% dans les produits

existants. Son utilisation semble efficace mais toxiques. Ces produits ne sont pas recommandés chez la femme enceinte sauf dans des zones à risque élevée.(26)

- L'IR 3535

L'IR3535 ou le N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle est un répulsif qui dispose, dans la majorité des produits en contenant, d'une AMM. Il dispose d'un spectre d'action aussi large de le DEET mais ne présente pas d'odeur et n'altère pas les plastiques. Les concentrations usuelles se trouvent entre 20 et 35%. Très peu d'effets toxiques ont été rapportés ce qui en fait un produit conseillé. Son utilisation peut se faire dès 6 mois et chez la femme enceinte avec des concentrations adaptées.(26)

- L'icaridine

L'icaridine ou la picaridine ou KBR3023 est un répulsif qui ne dispose pas encore d'AMM mais dont son action est reconnue. Il ne présente pas d'odeur. Néanmoins il semble être moins efficace que le DEET dans la prévention des piqûres de tiques.(26)

- L'huile d'*Eucalyptus citriodora*

L'huile d'*Eucalyptus citriodora* et sa forme synthétique PMD (para-menthane-3,8 diol) ou citridiol est un produit naturel qui agit comme un répulsif. Cette huile d'*Eucalyptus citriodora* contient du citridiol (PMD). Son efficacité semble proche du DEET mais son utilisation est encore en cours d'évaluation au niveau européen. Cette huile est très irritante pour les yeux et ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 3 ans.

Il existe dans la littérature ou dans certains articles disponibles sur internet d'autres produits avec des allégations d'efficacité. Néanmoins ils ne sont pas conseillés car aucune étude ne garantit leur sécurité ni leur efficacité.

Quant à l'utilisation des répulsifs cutanés il faut rappeler au patient (26):

- de respecter les conditions d'utilisation du produit, surtout lié à l'âge en fonction de la concentration de la substance active.
- de préférer les crèmes ou lotions plutôt que des aérosols, surtout chez les enfants car les aérosols peuvent engendrer des irritations par inhalation.

- d'appliquer le produit que sur des zones cutanées qui sont exposés, sauf pour les chevilles qui se trouvent sous la chaussette mais qui peut être le premier accès pour une tique.
- d'appliquer le produit sur une peau qui est non lésée, non irritée et d'éviter les zones sensibles ou les muqueuses telles que la bouche et les yeux.
- d'appliquer en premier la protection solaire puis le répulsif lors d'une utilisation concomitante de crème solaire, il est recommandé.

#### **2.3.1.4 La vaccination**

De nos jours, c'est l'utilisation d'acaricides qui permet de lutter contre les tiques et donc de défendre l'humain contre différents pathogènes transmissibles par les tiques. La hausse de borréliose de Lyme soulève le problème de tiques qui deviennent résistantes aux acaricides et de la pollution de l'environnement.

La chimioprophylaxie avec de la doxycycline en monodose dans les 72 heures après le retrait de la tique obtient comme résultats aux États-Unis : 1 patient sur 235 traités a développé un érythème migrant contre 8 patients sur 247 ayant eus un placebo. Le risque de développer la maladie de Lyme semble diminué mais la question de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques peut être soulevé et n'est pas recommandée.(2) La balance bénéfice/risque doit être prise en compte et ne semble pas favorable donc ce cas (1 patient ayant un érythème migrant avec une chimioprophylaxie antibiotique *versus* 8 patients ayant un érythème migrant sans chimioprophylaxie).

La vaccination reste le moyen de prévention le plus efficace et peut concerner les animaux sauvages et domestiques ainsi que l'humain. Mais pour l'instant, il n'existe pas de vaccin contre la maladie de Lyme pour l'humain. Actuellement, un seul programme de vaccin est en cours de développement clinique.

La borréliose de Lyme est causée par de nombreuses bactéries spirochètes du genre *Borrelia*, comprenant une vingtaine d'espèces. Les contaminations humaines sont principalement dues à *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. bavariensis*. Cela explique la complexité de la mise en place d'un vaccin.

Deux stratégies vaccinales sont possibles soit un vaccin agissant contre *Borrelia*, soit un vaccin agissant contre le vecteur qui est la tique.

### **Stratégie vaccinale dirigée contre *Borrelia* :**

Pour l'instant les vaccins dirigés contre *Borrelia* contiennent l'antigène OspA, une protéine A de surface externe. Le mode d'action de ces vaccins est d'inhiber la migration des spirochètes de l'intestin de la tique à ses glandes salivaires en liant les spirochètes aux cellules de l'intestin moyen en utilisant TROSPA qui est un récepteur présent chez la tique. Ce mode d'action n'est pas coutumier car il intervient dans le vecteur et non chez l'hôte vacciné.

D'autres molécules de surface sont étudiées comme DbpA (protéine A de liaison à la décorine), BBK32 (protéine de liaison à la fibronectine), OspC (protéine C de la surface externe). Elles pourraient présenter un intérêt mais pour l'instant aucun vaccin n'est en développement clinique avec ces molécules car les résultats ne sont pas probants mais la recherche s'oriente vers des vaccins combinés de ces molécules pour plus d'efficacité.(2)

LYMERix a été le premier vaccin homologué avec près de 80% d'efficacité après trois doses mais il est retiré du marché américain en 2002, quatre années après sa mise sur le marché. LYMERix n'est plus commercialisé à cause d'effets indésirables plus ou moins grave survenus (douleur ou réaction au site d'injection, douleurs articulaires et musculaires, maux de tête). Ces effets indésirables hypothétiquement causés par l'antigène vaccinal OspA est arthritogène car il agit comme un auto-antigène. Plusieurs études ont réfuté les réactions vaccinales indésirables, la raison du retrait du vaccin par son fabricant est en fait économique. Ce vaccin était un vaccin recombinant monovalent, ciblant la bactérie OspA de sérotype 1 dérivée de *B. burgdorferi sensu stricto*. Ce vaccin était donc valable uniquement en Amérique du Nord et non pour l'Europe.(2)

VLA15 est le programme de vaccination en développement clinique. L'objectif est d'augmenter son efficacité et surtout que le vaccin puisse être utilisable mondialement. En Europe, on trouve au moins six sérotypes d'OspA chez *B. burgdorferi sensu lato* :

- *B. burgdorferi sensu stricto* : OspA sérotype 1
- *B. afzelii* : OspA sérotype 2
- *B. garinii* : OspA sérotype 3, 5 et 6
- *B. bavariensis* : OspA sérotype 4

Le vaccin pour être efficace doit au moins avoir deux ou trois variants. VLA15 contient les six variants les plus courants.(2)

### **Stratégie vaccinale dirigée contre le vecteur :**

Cette stratégie a pour avantage de cibler le vecteur et donc de ne pas être spécifique uniquement à *Borrelia* ce qui présente un intérêt car le vecteur est porteur de pleins d'autres pathogènes (*Rickettsia*, *Babesia*, encéphalite à tiques...).

Les recherches portent notamment sur le facteur de libération d'histamine (tHRF) présent dans la salive de la tique. En l'inhibant, le repas de la tique est altéré et les spirochètes seront moins transmissibles chez la souris.(2)

La protéine Salp15 présente aussi dans la salive de la tique protège *Borrelia*. En se liant à OspC le spirochète échappe au système immunitaire de l'hôte. De plus, cette protéine Salp15 inhibe l'activation des lymphocytes T CD4 de l'hôte.

Les recherches concernant cette stratégie s'approfondissent. Le vaccinogène doit être fortement immunogène et durable, il doit être en lien avec une fonction vitale de la tique et efficace sur les différentes espèces de tiques et à des moments différents du cycle du vecteur.(2)

## **2.3.2 Prévention secondaire**

La prévention secondaire permet de limiter la survenue de borréliose ou les autres maladies vectorielles à tiques suite à une pique de tique.

### **2.3.2.1 Retrait de la tique**

Le retrait de la tique se fera le plus tôt possible car il existe une corrélation entre le temps d'attachement de la tique et la transmission de pathogènes.(13)

Pour le retrait il est recommandé d'utiliser un tire-tique. On peut s'en procurer en pharmacie. Le tire-tique est un dispositif vétérinaire.

Le retrait à l'aide du tire-tique est réalisé en effectuant une rotation-traction perpendiculairement à la peau.(27)(Figure 4)

Après le retrait, il est conseillé de désinfecter le site de la pique.(13,28)



Figure 4 Retrait d'une tique (Préfecture des Hautes-Pyrénées)

### 2.3.2.2 Surveillance

Malgré l'utilisation de répulsifs et d'une protection mécanique comme des vêtements couvrants il est recommandé de procéder à une inspection minutieuse de l'ensemble du corps après chaque sortie. Il est important de porter une attention particulière à certaines zones comme derrière les oreilles, sous les aisselles, derrière les genoux ou encore au niveau du cuir chevelu. Une tique peut tout à fait se situer dans ces zones et sa détection est alors beaucoup moins facile.

Cet examen du corps doit se faire le plus tôt possible après une sortie, dans l'idéal dès le retour au domicile. Pour rappel, plus la durée de la pique est courte plus le taux de transmission est faible. Il est conseillé de réaliser un second examen le lendemain afin d'éviter une zone oubliée et car la tique pourrait être plus grosse après son repas et donc plus facilement repérable.

Suite à une pique de tique, il est recommandé de surveiller plusieurs facteurs :

- Surveillance de l'évolution de la pique (érythème migrant, tache noire...). La prise de photographies pour suivre l'évolution peut être une bonne idée.
- Surveillance de signes cliniques comme une douleur, de la fièvre, une asthénie, des problèmes dermatologiques, articulaires ou neurologiques.

Il est conseillé de noter dans son dossier médicale la date de la pique ainsi que le lieu de la pique et la localisation géographique.

Suite à une morsure de tique, il est déconseillé d'utiliser un autotest en vente libre car ils ne sont pas fiables.

Si un érythème migrant apparaît ou d'autres symptômes évocateurs des maladies vectorielles à tique il est nécessaire de consulter son médecin.(13,28)

## **2.4 Les autres maladies vectorielles à tiques**

### **2.4.1 Maladies vectorielles à tiques en France**

#### **2.4.1.1 Méningo-encéphalite à tiques**

La méningo-encéphalite à tiques est provoquée par le virus TBE (Tick Borne Encephalitis). Ce virus est transmis par les tiques du genre *Ixodes*.

Cette maladie est présente principalement en Europe centrale et de l'Est. En France, il y a peu de cas, les cas recensés se trouvent majoritairement dans l'Est du pays.

Cette maladie est sous diagnostiquée, elle est souvent découverte uniquement par les cas sévères nécessitant une hospitalisation.(29,30)

La méningo-encéphalite à tique est une maladie à déclaration obligatoire.

Pour la clinique, certains patients sont asymptomatiques, ou après un période d'incubation de plusieurs semaines des patients souffrant dans un premier temps d'un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, maux de tête et frissons. A la suite d'une période d'amélioration certains patients rentrent alors dans une seconde phase où ils peuvent avoir des signes méningés et encéphaliques (confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, déficit focalisé, troubles du langage et tremblements) accompagnés parfois de myélites.(29)

Le diagnostic se fait avec une IRM cérébrale et une ponction lombaire qui montrent la présence d'une méningite lymphocytaire. Les IgM spécifique de la pathologie sont détectables avec un test ELISA, les IgM sont présents de J0 à J6 après les premiers symptômes. Les IgG peuvent quant à eux être présent jusque 10 mois après l'infection. La méningo-encéphalite à tique est une maladie immunisante.(29)

Le traitement est uniquement symptomatique, il n'existe pas d'antiviraux pour cette pathologie.

L'évolution est plutôt favorable. Cependant dans 10% des cas des patients ont des séquelles neurologiques. La mortalité est de 0,5 à 2% et il n'existe pas de forme chronique. Mais il existe un vaccin qui est recommandé pour les personnes exposés ou les voyageurs. Les noms commerciaux sont Encepur® ou Ticovac®.(29)(30)

#### **2.4.1.2 Rickettsioses à tiques (groupe boutonneux)**

Les rickettsioses à tiques font partie d'un groupe de maladies provoquées par des rickettsies qui sont des bactéries intracellulaires transmises par les tiques, puces, poux ou acariens. Les rickettsies transmises par les tiques dures du genre *Ixodes* font partie du groupe « des fièvres boutonneuses » car elles causent des éruptions cutanées.

Il y a 3 principales rickettsioses dues aux tiques en France :(29)

- Fièvre boutonneuse méditerranéenne
- Le scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite
- Le lymphangitis Associated Rickettsiosis

Pour la clinique, le patient peut avoir au niveau de la piqûre des escarres d'inoculation, de la fièvre et des éruptions cutanées.

Le diagnostic est difficilement réalisable par culture car ce sont des bactéries intracellulaires. On réalise plutôt une sérologie à deux semaines du commencement des symptômes ou une PCR du gène *gltA* qui code la citrate synthase qui est sensible et spécifique (à réaliser sur un échantillon de l'escarre d'inoculation).

Le traitement se fera par doxycycline pour les adultes et les enfants de plus de 8 ans. Pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans on préférera un macrolide comme l'azithromycine.

L'évolution est souvent favorable. Pour les fièvres boutonneuses méditerranéennes, 6% évoluent en forme sévères avec un tiers de décès principalement chez les patients présentant des comorbidités. (29)

#### **2.4.1.3 Tularémie**

La tularémie est causée par une bactérie intracellulaire *Francisella tularensis* dont il existe deux espèces A et B. L'espèce A se trouve majoritairement en Amérique et peut causer des décès tandis que l'espèce B se trouve plutôt dans l'hémisphère Nord et les décès sont rares.

Pour la clinique, dans un premiers temps un syndrome pseudo-grippal est présent puis des ulcères apparaissent au niveau du site d'inoculation et des adénopathies après une incubation de 1 à 14 jours.

L'infection est accidentelle avec des animaux porteurs (par voie cutanée, ingestion ou aérosols) ou avec des arthropodes comme les tiques ou avec l'environnement. Les vecteurs en Europe pour les tiques sont *Dermacentor marginatus* et *reticulatus* ou *Ixodes ricinus*.

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire.

Le diagnostic se fait par identification des facteurs de risque et la clinique. Une sérologie sanguine ou PCR sur la lésion peuvent permettre de faire le diagnostic.

Le traitement se fait avec la prise de ciprofloxacine (500mg 2x/jour) ou par doxycycline (200mg/jour) pendant 14 jours. En présence d'une forme grave, le rajout d'aminoside est possible. (29)

#### **2.4.1.4 Babésiose**

La babésiose est provoquée par un parasite qui est en Europe majoritairement *Babesia divergens*. La babésiose infecte les hématies et son vecteur est principalement le tique *Ixodes ricinus*.

Pour la clinique, on trouve pour les immunocompétents de la fièvre, des céphalées, des myalgies. Sans traitement, la maladie peut devenir sévère avec des atteintes médullaires, hépatiques, des anémies hémolytiques, des ictères ou une hémoglobinurie. Pour les patients aspéliniques, la babésiose est plus sévère avec une mortalité élevée avec notamment des hémolyses avec CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ou des atteintes neurologiques. Chez les immunodéprimés des formes persistantes sont possibles avec des fièvres cycliques et une parasitémie mesurable par un frottis sanguin.(29)

Le traitement se fait par azithromycine et atovaquone pendant 7 à 10 jours, plus longtemps pour les patients immunodéprimés.(29)

#### **2.4.1.5 Anaplasmose granulocytaire humaine**

L'anaplasmose granulocytaire humaine est causée par une bactérie intracellulaire *Anaplasma phagocytophilum* transmise par les tiques *Ixodes ricinus* en Europe.

Pour la clinique, une arthromyalgie fébrile, des céphalées, des frissons souvent accompagnés d'une thrombocytopenie et/ou leucopénie et/ou une augmentation des enzymes hépatiques peuvent être présents. Le diagnostic se fait par PCR ou sérologie (s'il y a une séroconversion le taux d'anticorps est multiplié par 4). La culture est compliquée car il s'agit d'une bactérie intracellulaire.(29)

Le traitement est de la doxycycline à 200mg/jour pour les adultes et à 4mg/kg/jour pour les enfants pendant 10 jours. L'anaplasmose granulocytaire humaine est traitée au bout d'une trentaine de jours, il existe quelques formes sévères avec des défaillances multi-viscérales. (29)

## 2.4.2 Maladies vectorielles à tiques d'importation

La borréliose de Lyme et les maladies vectorielles à tiques d'importation n'ont pas la même répartition géographique car leur répartition dépend de la présence de leurs vecteurs. D'après la carte mondiale de la figure 5, on retrouve principalement des borrélioses de Lyme en Europe, en Asie et en Amérique de l'Est. Tandis que par exemple, les fièvres récurrentes sont situées majoritairement sur les côtes africaines, en Inde et en Amérique central et de l'Ouest.

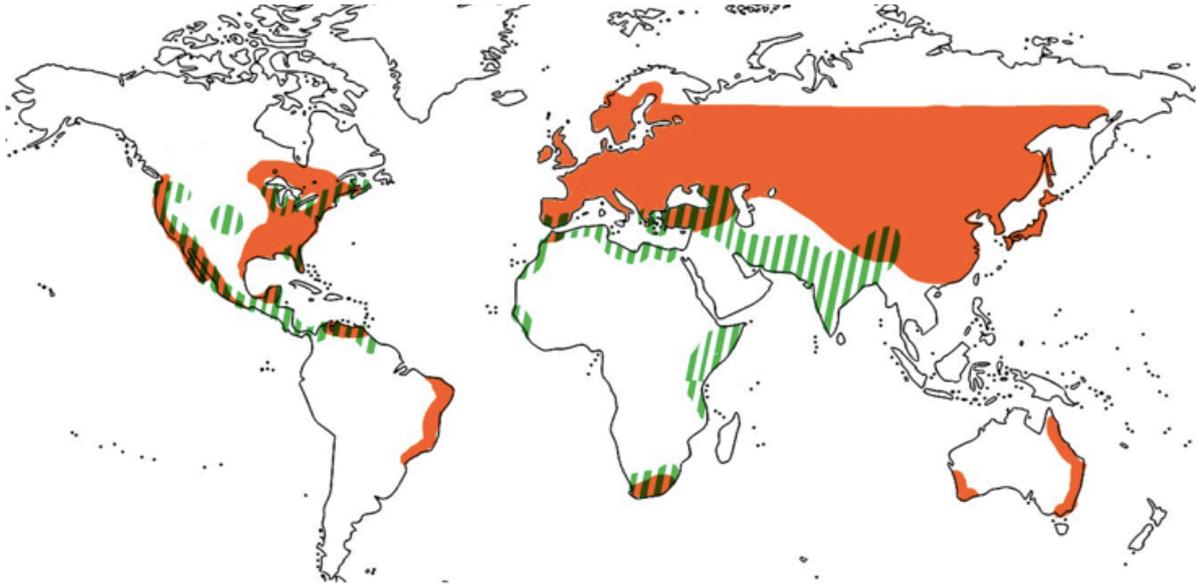


Figure 5 Carte montrant la répartition mondiale de la borréliose de Lyme (en orange) et des fièvres récurrentes (en hachuré vert) (Capizzi, communication personnelle)

Le tableau 2 montre que le vecteur habituel des maladies vectorielles d'importation est principalement une tique molle du genre *Ornithodoros* qui est présent dans l'hémisphère Sud en majorité.(31)

Tableau II répertoriant les maladies vectorielles à tiques d'importation selon leur géographie, les espèces de *Borrelia*, leur vecteur et leur hôte habituel (publication, [www.medecinotropical.com](http://www.medecinotropical.com))

Maladie	Géographie	Espèce de <i>Borrelia</i>	Vecteur Habituel	Hôte habituel
Epidemic relapsing fever	Afrique Pérou	<i>B. recurrentis</i>	<i>Pédiculus humanus humanus</i>	Humains
East african tick fever	Afrique (centre, est, sud)	<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Humains
Fièvre récurrente dakaroise	Maroc, Libye, Egypte, Iran, Turquie, Sénégal, Gambie, Kenya, Tchad	<i>B. crocidurae</i>	<i>O. erraticus sourai</i>	Rongeurs
Fièvre récurrente hispano-nord-africaine	Péninsule ibérique, Afrique du nord, Grèce, Chypre, Syrie	<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus erraticus</i>	Rongeurs
	Ouest des USA, Canada	<i>B. hermsii</i>	<i>O. hermsi</i>	Rongeurs
	Ouest des USA, Bolivie	<i>B. parkeri</i>	<i>O. parkeri</i>	Rongeurs
	USA (sud-ouest, nord), Canada, Mexique (nord), Bolivie	<i>B. turicatae</i>	<i>B. turicata</i>	Rongeurs
Fièvre à tiques intertropicale nord-américaine	Amérique centrale et du sud	<i>B. venezuelensis</i>	<i>O. rudis</i>	Rongeurs Humains
	Afrique de l'est	<i>B. graingerii</i>	<i>O. graingerii</i>	Rongeurs
	Caucase, Arménie, Iraq, Azerbaïdjan, Géorgie	<i>B. caucasica</i>	<i>O. verrucosus</i>	Rongeurs
	Asie centrale, pays de l'ex-URSS, Iran	<i>B. latyschewii</i>	<i>O. tartarkovski</i>	Rongeurs, tortues
Fièvre récurrente moyen-orientale	Ex-URSS, ouest de la Chine et Kahsmir à l'Iran, Egypte, Syrie, Israël, Inde	<i>B. persica</i>	<i>O. tholozani</i>	Rongeurs, chacals
	Sud des USA, Mexique, Guatemala, Amérique centrale et du sud	<i>B. mazzotii</i>	<i>O. talaje</i>	Rongeurs, chauvesouris oiseaux
	Afrique du sud	<i>B. tillae</i>	<i>O. zumpti</i>	Rongeurs

#### **2.4.2.1 Fièvres récurrentes à tiques**

La fièvre récurrente à tiques peut être causée par plusieurs espèces : *Borrelia crocidurae* ou *hispanica* (transmises par des tiques molles du genre *Ornithodoros*) ou *Borrelia miyamotoi* (transmise par des tiques dures du genre *Ixodes*).

La clinique se présente avec une fièvre, des frissons, des céphalées et des courbatures cédant au bout de 3 jours. Sans la prise de traitement, plusieurs cycles de fièvre sont possibles (jusqu'à 10 ou 15 cycles).

Le diagnostic se fait par PCR spécifique. Il n'existe pas à ce jour de sérologie pouvant l'identifier. (29)

#### **2.4.2.2 Fièvre à tiques africaines**

La fièvre à tiques africaines est causée par une rickettsie du groupe boutonneux (*Rickettsia africae*). Elle est transmise par des tiques du genre *Amblyomma*, principalement en Afrique du Sud.

La clinique ressemble au paludisme. Il a y présence d'escarres d'inoculation, de fièvre et d'éruptions maculo-papuleuses.

Le traitement est de la doxycycline à 200mg/jour pour les adultes ou à 4mg/kg/jour pour les enfants pendant 7 jours. (29)

## 3 LES TESTS BIOLOGIQUES ET LA CLINIQUE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

---

### 3.1 Tests biologiques de la borréliose de Lyme

#### 3.1.1 Tests directs de la borréliose de Lyme

La maladie de Lyme consécutive à une infection localisée comme l'érythème migrant a une bactériémie très modérée et de courte durée surtout en Europe. De plus, cette bactériémie arrive au début de la dissémination ce qui empêche la réalisation de diagnostic direct sanguin contrairement à la fièvre récurrente qui peut entraîner une bactériémie massive lors des fièvres ce qui permet dans ce cas de réaliser un diagnostic direct par microscopie, culture ou PCR sur un échantillon biologique.(32)

*Borrelia burgdorferi sensu lato* a besoin d'être cultivée dans un milieu complexe pendant 8 à 12 semaines avant de pouvoir conclure que la culture est négative, cette approche est inadaptée en clinique. L'utilisation de la PCR pour confirmer l'isolement de la bactérie améliore la sensibilité par rapport à l'utilisation de la microscopie.(33)

#### 3.1.2 Tests indirects de la borréliose de Lyme

Le diagnostic direct ayant des limites concernant les délais, la complexité technique et la sensibilité pour la maladie de Lyme, les diagnostics indirects sont à privilégier. Le diagnostic indirect repose sur une réponse ou non réponse du système immunitaire du patient.(33)

La méthodologie à deux niveaux est recommandée en Europe et en Amérique.(32) Cette méthodologie repose sur l'utilisation dans un premier temps d'un test sensible, qui si il est positif ou douteux amène à la réalisation d'un second test spécifique. Cette stratégie permet d'augmenter les performances des tests de laboratoire. En Europe, une étude de Branda et al a montré que la sensibilité de la méthodologie à deux niveaux est estimée à 55% au stade de l'érythème migrant ( $IC_{95\%} = 32-77\%$ ), 87% au stade de neuroborréliose ( $IC_{95\%} = 60-98\%$ ), 93% au stade d'arthrite causée par la maladie de Lyme ( $IC_{95\%} = 68-100\%$ ) et 100% dans l'acrodermatite chronique atrophique ( $IC_{95\%} = 77-100\%$ ).(34) Concernant la spécificité de cette méthodologie, des études montrent qu'elle atteint plus de 99%.(34,35)

Les tests sensibles sont réalisés par ELISA (Enzyme Linked ImmunoAssay) ou quelques fois par test IFA (Indirect ImmunoFluorescence Assay). Les tests spécifiques utilisent la méthode d’empreinte immunologique (Western-blot, line-blot ou dot-blot) et permettent de confirmer ou infirmer le premier test.(36)

### 3.1.2.1 Les tests sérologiques sensibles : Test ELISA et IFA

Concernant les tests sérologiques sensibles, le plus couramment utilisé est le test ELISA. Les antigènes *Borrelia* sont mis dans des puits, puis présence d’anticorps contre *B. burgdorferi* dans l’échantillon du sang du patient, des complexes antigènes-anticorps se forment. Ces complexes sont ensuite fixés avec un conjugué d’anticorps anti-IgG ou IgM couplé à une enzyme. Puis un substrat colorimétrique est ajouté pour révéler la présence de complexes. La réaction enzymatique est ensuite arrêtée et la densité optique du puits est mesurée à l’aide d’un spectrophotomètre.(36,37) (figure 6)

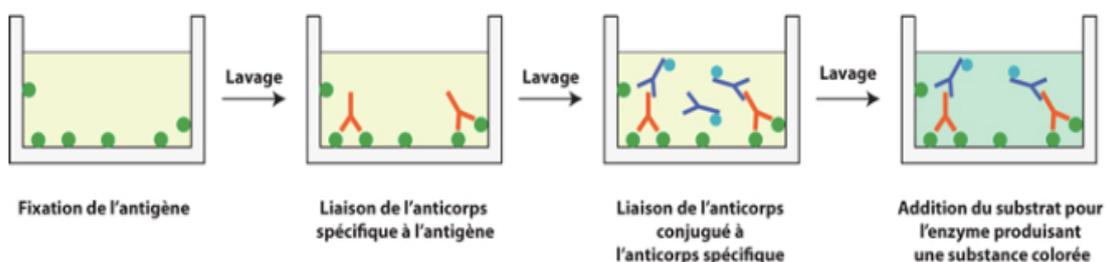


Figure 6 Schéma représentant le fonctionnement d'un test ELISA (BiOutils)

D’autres tests comme celui utilisant la technologie MMIA (Multiplexed Microbead ImmunoAssay) très récente peuvent aussi être utilisés. La technologie MMIA utilise des microbilles de polystyrène recouvertes d’antigènes *Borrelia* qui peuvent détecter les anticorps spécifiques. L’intérêt de cette méthode est qu’elle permet de détecter plusieurs isotypes d’anticorps dans un même puit. Lors de la formation de complexes antigènes-anticorps un signal est émis et ce signal est mesuré par comptage des microbilles fluorescentes à l’aide d’un cytomètre.(38)

Il existe de nombreuses espèces de *Borrelia* pouvant transmettre la maladie de Lyme, ce qui engendre une difficulté pour analyser les diagnostics sérologiques. La préparation des tests ELISA peut être différente. En effet, certains tests ELISA sont à base de cellules entière

obtenues à partir de culture de *B. burgdorferi*, d'autres tests ELISA sont élaborés à partir d'antigènes natifs purifiés, tandis que d'autres tests ELISA se composent d'antigènes recombinants (OspA, OspC...)(39) ou de peptides synthétiques.(40) Certains tests ELISA mélangent même différentes préparations (par exemple des antigènes entiers et des antigènes recombinants) tout cela dans le but d'améliorer la sensibilité et la spécificité du test.(41) La plupart des tests ELISA ou équivalents utilisés en Europe sont préparés avec un mélange d'antigènes des trois principales espèces que présentes en Europe : *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. burgdorferi ss.*(36)

Dans une méta-analyse européenne de 2016 de Leeftang, la sensibilité des tests ELISA commerciaux sur sérum est de 54% au stade de l'érythème migrant ( $IC_{95\%} = 44-64\%$ ), 81% au stade de neuroborréliose ( $IC_{95\%} = 70-89\%$ ), 96% au stade d'arthrite causée par la maladie de Lyme ( $IC_{95\%} = 93-100\%$ ) et 97% dans l'acrodermatite chronique atrophiante ( $IC_{95\%} = 94-99\%$ ). De plus, dans cette méta-analyse, il est montré que la sensibilité des IgM est inférieure à celle des IgG si le patient souffre d'arthrite de Lyme ou d'acrodermatite chronique atrophiante. Par contre, la sensibilité des IgM est plus importante que celle des IgG au stade d'érythème migrant. Dans une autre méta-analyse américaine de 2016, Waddell et *al* obtiennent des résultats similaires concernant la sensibilité des tests ELISA. Pour la spécificité des tests ELISA commerciaux les deux méta-analyses l'estiment entre 90 à 97% chez des témoins non infectés.(33,35) En conclusion les tests ELISA ou équivalents ont une sensibilité élevée mais uniquement lorsque la borréliose de Lyme est disséminée et le processus automatisé permet d'obtenir des résultats de tests fiables et reproductibles.(36)

Un autre test qui peut être utilisé est le test IFA (Indirect ImmunoFluorescence Assay). L'antigène *Borrelia* est mis dans un puits puis il est incubé avec du sérum humain et lavé. Un anticorps anti-immunoglobuline humaine est ajouté, cet anticorps est marqué à la fluorescéine. La lecture se fait ensuite à l'aide d'un microscope à fluorescence.

D'après Hunfeld et *al* (2002), les tests IFA ne sont pas automatisables, la lecture du test est soumise à interprétation humaine et la reproductibilité entre les laboratoires est inférieure à celle des tests ELISA. Les tests IFA sont donc moins utilisés que les tests ELISA.(42)

### 3.1.2.2 Les tests sérologiques spécifiques : immunoblot

Les tests d'empreintes immunologiques ou immunoblot sont pratiqués après un test ELISA ou IFA positif ou douteux. Dans ces tests, différents antigènes séparés sont fixés sur un support solide, puis le sérum du patient est utilisé pour former des complexes antigène-anticorps. Des anticorps anti-humains IgG ou IgM liés à une enzyme sont ajoutés et permettent de détecter les complexes antigène-anticorps si ils sont présents grâce à un substrat chromogène.(43) (figure 7)(44).

Les antigènes fixés sur le support solide peuvent être préparés selon différentes méthodes :

- des antigènes provenant de protéines séparées par électrophorèse selon leur poids moléculaire venant de cellules entières : Western blot
- des antigènes provenant de protéines purifiées : Line blot
- des antigènes provenant de protéines recombinantes : Dot blot
- un mélange d'antigènes natifs et de protéines recombinantes

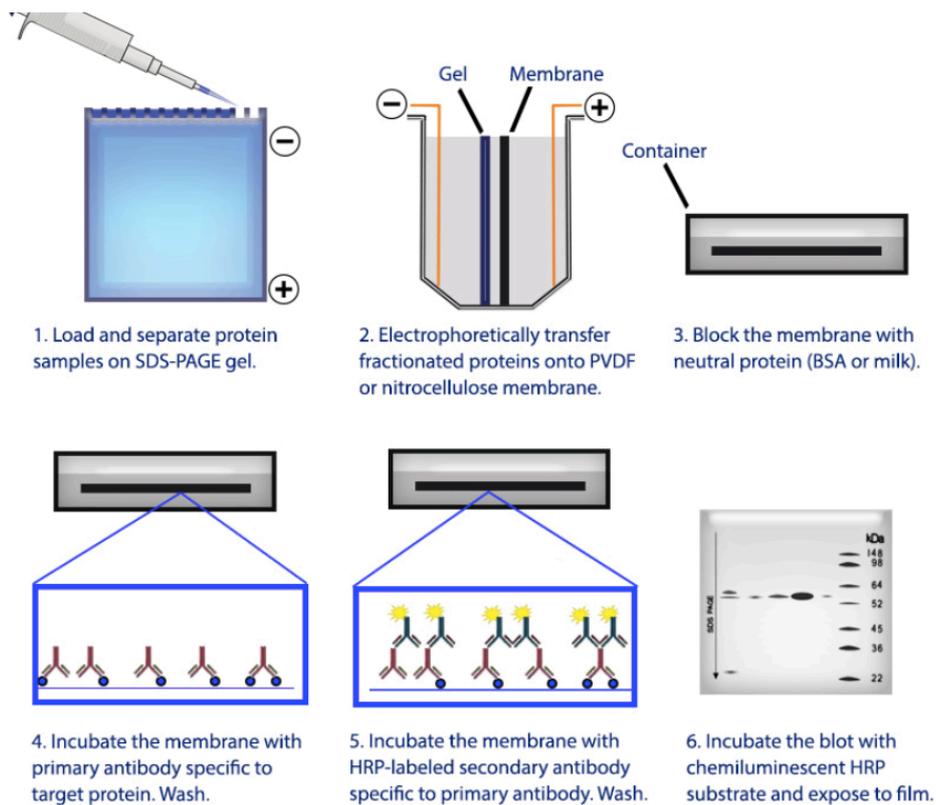


Figure 7 Schéma représentant la procédure d'un test Western Blot (BioLegend) 1. Charger et séparer les échantillons de protéines sur le gel SDS-PAGE, 2. Transférer par électrophorèse des protéines fractionnées sur une membrane en PVDF ou en nitrocellulose, 3. Bloquer la membrane avec une protéine neutre (BSA ou lait), 4. Incuber la membrane avec un anticorps primaire spécifique à la protéine cible. Lavage, 5. Incuber la membrane avec un anticorps secondaire marqué au HRP spécifique à l'anticorps primaire. Lavage, 6. Incuber le blot avec un substrat HRP chimiluminescent et exposer au film.

Les multiples espèces de *Borrelia* présentes en Europe contrairement aux États-Unis imposent l'utilisation de tests immunoblot composés d'antigènes recombinants provenant de plusieurs espèces. Les espèces choisies sont les plus pathogènes en Europe : *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi ss* qui peuvent être associées à d'autres espèces comme à *B. bavariensis* et *B. spielmanii*.(36) Les tests immunoblot sont complexes à préparer ainsi qu'à réaliser mais les avancées technologiques permettent de les préparer et de les utiliser plus facilement et d'augmenter leur fiabilité. Les tests immunoblot nécessitent une meilleure standardisation pour la préparation des antigènes ainsi que pour leur interprétation.(36) Deux méta-analyses de Leeflang et al (en Europe) et de Waddell et al (aux États-Unis) datant de 2016, montrent que la sensibilité des tests immunoblot n'est pas meilleur que celle des tests ELISA et concernant la spécificité des tests immunoblot, elle varie de 85 à 97% en fonction du test utilisé.(33,35)

Les tests immunoblots sont donc à réaliser après un test sensible comme un test ELISA pour avoir la confirmation de la spécificité des anticorps dans le sang. Les tests immunoblot ne sont pas recommandés sur le liquide céphalorachidien, car ils sont moins standardisés que sur le sérum et les tests nécessitent aussi de grande quantité de liquide céphalorachidien. Il est préférentiel d'identifier une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques dans le cas de neuroborréliose.(45,46)

### 3.1.2.3 Synthèse intrathécale d'immoglobulines spécifiques

Si chez un patient on suspecte une neuroborréliose, les tests ELISA et immunoblot sont insuffisants pour amener à un diagnostic de neuroborréliose. Dans le cas d'une neuroborréliose datant de moins de 6 semaines sans dépasser 3 mois, la sérologie des IgG peut être négative alors qu'elle sera positive dans le liquide céphalorachidien.(47–49)

La ponction lombaire est indiquée dans le cas d'une suspicion de neuroborréliose à la recherche de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti-*Borrelia*. Cette synthèse d'anticorps débute dans les 2 à 6 semaines après le début de la maladie.(49) Lors d'une neuroborréliose la production d'IgG anti-*Borrelia* est importante dans le compartiment intrathécal.(50) Mais la seule détection des IgG anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien est insuffisant pour établir le diagnostic de neuroborréliose. En effet, les anticorps anti-*Borrelia* peuvent parfois venir du sérum par transsudation car la barrière hématoencéphalique est devenue perméable lors d'une inflammation. Pour faire la différence entre un passage des

anticorps anti-*Borrelia* du sang vers le liquide céphalorachidien et une production des anticorps anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien, un index de synthèse intrathécale est calculé.

$$Index_{\text{synthèse intrathécale d'IgG anti-Borrelia}} = \frac{\text{titre LCR} \times \text{IgG totales sérum}}{\text{titre sérum} \times \text{IgG totales LCR}}$$

*titre : taux d'anticorps anti-Borrelia*

Les taux d'IgG anti-*Borrelia* sont mesurés dans le liquide céphalorachidien et le sang puis comparés par rapport aux concentrations en IgG totales des deux compartiments.(51)

La ponction lombaire permet aussi de constater si il y a présence d'une pléiocytose lymphocytaire, ce qui est fréquent en cas de neuroborréliose.(47)

### **3.1.3 Les limites du sérodiagnostic**

#### **3.1.3.1 Les réactions croisées**

Des réactions croisées peuvent survenir entre les tests sérologiques utilisés lors d'une suspicion de borréliose de Lyme et d'autres spirochètes, ou des pathologies inflammatoires ou certains virus.(51–53) Marangoni et *al* (2008) et Molins et *al* (2017) ont notamment montré des réactions croisées chez les patients atteints de syphilis, mononucléose infectieuse et de polyarthrite rhumatoïde.(41,54)

#### **3.1.3.2 La période séronégative**

Après une piqûre de tique, la réponse immunitaire adaptative se met en place après 2 à 4 semaines.(55) Le patient peut donc être atteint de la borréliose de Lyme mais les tests sérologiques peuvent être négatifs si ils sont réalisés trop tôt. Dans la méta-analyse de Leeftang et *al* (2016), la sensibilité des tests montrent qu'elle dépend du stade de la maladie : 50% au stade d'érythème migrant, 77% au stade de neuroborréliose.(35) Le temps de séroconversion influe donc sur les résultats des tests, principalement dans les stades précoces de la maladie de Lyme, un érythème migrant survient généralement 2 à 30 jours après une piqûre de tique. Un résultat négatif obtenu lors de la phase précoce n'exclue par la borréliose de Lyme, un second test peut être réalisé 3 semaines après pour montrer une séroconversion.

### **3.1.3.3 Une séropositivité et un Lyme antérieur**

Les tests sérologiques peuvent être positifs car les IgM et IgG spécifiques de la borréliose de Lyme sont toujours présents dans le sang mais l'infection n'est pas forcément active. Les IgM et IgG sont capables de persister plusieurs années après une première piqûre de tique.(56) Les tests sérologiques ne peuvent donc pas être utilisés dans le cadre d'un suivi suite à un traitement.

La sérologie positive seule n'indique pas le besoin de traiter le patient, les symptômes doivent être pris en compte. Les tests sérologiques ne peuvent être utilisés en dépistage. Comme le montre l'étude de Fahrner *et al* (1998) en Suisse, 305 patients ont eu une séroconversion avec un test sérologique IgG positif, après 7 ans 95% des patients étaient encore asymptomatiques.(57)

### **3.1.3.4 La réinfection**

Après un traitement correctement effectué, il n'y aurait pas de rechute de maladie de Lyme. Par contre, le patient peut être à nouveau infecté suite à une nouvelle piqûre de tique. Comme écrit dans le paragraphe précédent les anticorps peuvent persister dans le corps humain plusieurs années, il est donc complexe pour les cliniciens d'analyser un nouveau sérodiagnostic suite à une potentielle réinfection. Les résultats sont donc à analyser avec prudence.(58,59)

## **3.1.4 Conclusion sur les tests biologiques**

Les tests sérologiques concernant la maladie de Lyme sont indiqués uniquement si le patient a été exposé aux piqûres de tiques et si il y a présence de signes cliniques évoquant une borréliose de Lyme : érythème migrant, lymphocytome, méningo-radculite, arthrite, acodermatite chronique atrophiante...

Les tests sérologiques concernant la maladie de Lyme ne sont pas indiqués pour un dépistage car la présence d'anticorps est le signe d'une exposition à *Borrelia* et non forcément une maladie active.

Les tests sérologiques ne sont pas indiqués :

- pour les patients asymptomatiques piqués par une tique car une séroconversion asymptomatique est possible, les patients dans ce cas n'ont pas besoin de traitement,
- dans le suivi des patients souffrant de la maladie de Lyme car la sérologie peut être positive pendant plusieurs années,
- lors du stade de l'érythème migrant car le stade est encore trop précoce, le résultat peut être négatif faussement.

Pour la lecture des tests, une revue datant de 2019 décrit les directives internationales européennes et américaines (60):

- Un test sérologique ayant des IgM positifs isolés de plus de 6 semaines est considéré comme étant un faux positif.
- Un test sérologique montrant l'absence d'IgG pour *Borrelia* à un stade disséminé tardif de la borréliose de Lyme doit soulever la question d'un diagnostic différentiel ainsi que les cas exceptionnels d'une sérologie faussement négative.
- Une sérologie positive après un traitement bien conduit n'est pas le signe de la nécessité d'une mise en place d'un second traitement. La sérologie ne peut pas être utilisée dans le cadre d'un suivi post-traitement.
- Pour les neuroborrélioses, il est conseillé d'effectuer une sérologie dans le sérum et le liquide céphalorachidien dans le but d'obtenir l'index de synthèse intrathécale d'IgG anti-*Borrelia*.

D'autres tests sont à l'étude pour améliorer le diagnostic de la borréliose de Lyme. Raffetin et *al* (2019), se sont intéressés à 40 études sur des tests non conventionnels. Raffetin et *al* rapportent un risque élevé de biais pour 25 des 40 études ainsi qu'une incertitude sur l'applicabilité du test pour 32 études sur les 40.

Ces nouveaux tests peuvent être classés selon 3 types (61):

- Des tests explorant les réponses inflammatoires et auto-immunes
- Des tests explorant l'immunité cellulaire
- Des tests microbiologiques directs

## 3.2 La clinique de la borréliose de Lyme

### 3.2.1 Forme localisée précoce : l'érythème migrant

#### 3.2.1.1 Description clinique de l'érythème migrant

L'érythème migrant se caractérise par un diamètre de plus de 5 cm et a une croissance centrifuge. L'érythème migrant est caractérisé par une papule érythémateuse ou une macule avec en son centre une partie éclaircie. L'érythème migrant est normalement indolore et non prurigineux mais peut parfois s'accompagner de brûlures et de démangeaisons. Son délai d'incubation est de 2 à 30 jours. S'il est présent avec d'autres signes cliniques l'atteinte est dite disséminée. La localisation de l'érythème migrant est préférentiellement l'aisselle, le pli inguinal et le creux des genoux pour les adultes. Pour les enfants l'érythème migrant peut aussi se trouver sur le cou ou la nuque. Sans traitement, cet érythème migrant disparaît après plusieurs semaines ou moins. Avec des antibiotiques, l'érythème migrant régresse en quelques jours.(62) La figure 8 illustre quelques cas d'érythème migrant.(63)



Figure 8 Présentation d'érythème migrant (Le Quotidien du pharmacien)

### **3.2.1.2 Stratégie diagnostique de l'érythème migrant**

Le diagnostic est uniquement clinique, la sérologie ou le test PCR de *Borrelia burgdorferi* *s.l* ont une mauvaise valeur prédictive négative, ce qui peut écarter le diagnostic d'une borréliose, car la séroconversion se fait dans la plupart des cas après l'apparition d'un érythème migrant. Si un doute persiste, il est conseillé de mesurer l'érythème puis de le mesurer à nouveau deux ou trois jours plus tard, si la taille augmente cela est suffisant pour confirmer le diagnostic. Une lésion d'hypersensibilité peut apparaître suite à la piqure d'une tique, à ne pas confondre avec l'érythème migrant, la lésion d'hypersensibilité peut s'agrandir pendant 72 heures mais pas après contrairement à l'érythème migrant.(62,64)

## **3.2.2 Formes disséminées précoces**

Les formes disséminées précoces apparaissent entre 0 et 6 mois après l'apparition des premiers symptômes. Il existe plusieurs formes dont l'érythème migrant à localisations multiples, le lymphocytome borrélien, des atteintes neurologiques précoces ainsi que des formes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques.

### **3.2.2.1 Érythème migrant à localisations multiples**

#### **3.2.2.1.1 Description clinique d'un érythème migrant à localisation multiples**

L'érythème migrant à localisations multiples est rare et se caractérise à l'identique que l'érythème migrant unique mais il est observé sur différentes parties du corps. L'érythème migrant multiple se traduit parfois par une lésion ovale, triangulaire ou linéaire. L'érythème migrant à localisations multiples montre une dissémination de la maladie et peut donc être accompagné d'autres symptômes (fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs).(62,64)

#### **3.2.2.1.2 Stratégie diagnostique d'un érythème migrant à localisation multiples**

Le diagnostic est uniquement clinique, la sérologie n'est pas conseillée comme pour l'érythème migrant unique, la sérologie est souvent encore négative à l'apparition d'un érythème migrant multiple. Il faut inspecter l'aspect des lésions et leur croissance centrifuge.(62)

### 3.2.2.2 Lymphocytome borrélien

#### 3.2.2.2.1 Description clinique d'un lymphocytome borrélien

Le lymphocytome borrélien arrive rarement. Le lymphocytome borrélien se caractérise par une inflammation provoquée par les lymphocytes B. Il se présente sous forme de nodule ferme ou de plaque souvent rouge ou violacée indolore. Le lymphocytome borrélien est retrouvé principalement sur le lobe de l'oreille, l'auréole mammaire, le scrotum. Il est aussi retrouvé sur le tronc, le visage ou les membres pour certains patients. Le lymphocytome borrélien peut s'accompagner de démangeaisons, de douleurs ou de symptômes systémiques. Le lymphocytome borrélien apparaît souvent après l'apparition d'un érythème migrant ou après la disparition de l'érythème migrant. Le lymphocytome borrélien arrive environ dix mois après la piqûre d'une tique. Avec des antibiotiques, le lymphocytome borrélien guérit après six semaines environ. La figure 9 illustre des cas de lymphocytome borrélien.(65)



*Figure 9 Présentation de lymphocytomes borréliens (antibioest)*

#### 3.2.2.2.2 Stratégie diagnostique d'un lymphocytome borrélien

Si un lymphocytome borrélien est suspecté, un test ELISA est réalisé dans un premier temps. Si le résultat est incertain ou positif il faut réaliser un Western Blot. La sérologie est négative dans 10% des cas, un contrôle 3 semaines après peut être envisagé.

Si le doute persiste et que la sérologie est négative, une biopsie cutanée avec analyse histologique et un test PCR recherchant *Borrelia burgdorferi* *sl* est envisagé.(62)

### **3.2.2.3 Les atteintes neurologiques précoces**

#### 3.2.2.3.1 Description clinique des atteintes neurologiques précoces

Les atteintes neurologiques précoces sont présentes chez 5% des gens ayant eu un érythème migrant. Les atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose peuvent toucher le système nerveux périphérique et central.

La forme la plus présente est une atteinte radiculaire douloureuse avec des anomalies du liquide cérébro-spinal. Cette radiculite peut se produire 1 à 12 semaines après la pique de tique. L'atteinte radiculaire entraîne souvent des paresthésies, des hypoesthésies et des diminutions des réflexes ostéo-tendineux. Ce réflexe est souvent diminué au niveau de la morsure de la tique. La radiculite disparaît spontanément 5 à 6 mois après son apparition. Les nerfs crâniens peuvent être atteints donnant une paralysie faciale, cela est fréquemment retrouvé en cas d'atteinte nerveuse par Lyme. Cette paralysie faciale régresse après 1 à 2 mois.

Les atteintes des méninges se voient le plus souvent suite à la ponction lombaire. Dans certains cas, une manifestation par une méningite aiguë ou des céphalées montrant une hypertension intracrânienne peuvent être un signe de l'atteinte du système nerveux central. Ces dernières se retrouvent principalement chez l'enfant.(62,64)

#### 3.2.2.3.2 Stratégie diagnostique des atteintes neurologiques précoces

Le diagnostic peut être complexe car les anticorps ne sont pas toujours présents et qu'il n'y a pas eu forcément l'apparition d'un érythème migrant précédant l'atteinte neurologique. Une ponction lombaire peut être recommandée ainsi qu'une sérologie pour une borréliose (ELISA dans un premier temps puis un Western Blot si le premier résultat est positif ou douteux) en sachant que la sérologie peut être négative en phase précoce. En cas de neuroborréliose, la ponction lombaire montrera une pléiocytose lymphocytaire, des protéines augmentées, le glucose normal ou légèrement diminué et la présence de borréliées après une analyse PCR réalisée sur le liquide céphalorachidien.(62,64)

### **3.2.2.4 Formes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques**

#### 3.2.2.4.1 Atteintes articulaires

##### *3.2.2.4.1.1 Description clinique des atteintes articulaires*

Les atteintes articulaires peuvent apparaître 4 jours à plusieurs années après un érythème migrant. La dissémination des borrelies peut entraîner des symptômes grippaux avec des douleurs migrantes passagères dans les articulations, les bourses, les tendons et les os. Une atteinte articulaire précoce touche principalement l'articulation du genou mais peut impacter aussi les autres grosses articulations. L'articulation qui est la plus proche du site de piqûre de la tique est préférentiellement atteinte. Les atteintes articulaires se manifestent par des poussées inflammatoires résolutive en quelques semaines, ces poussées inflammatoires peuvent être accompagnées d'épanchement articulaire. Avec un traitement antibiotique adapté les patients sont majoritairement guéris mais certaines arthralgies peuvent persister et cela n'est pas le signe d'une infection persistante. D'après Weber et *al* (2005), il est conseillé d'attendre 3 mois avant une nouvelle évaluation du patient avant de parler d'échec thérapeutique. Une nouvelle PCR suite à une nouvelle ponction articulaire permet de d'établir si il y a un échec thérapeutique car la PCR restera positive si c'est le cas.(62,64)

##### *3.2.2.4.1.2 Stratégie diagnostique des atteintes articulaires*

Une ponction articulaire peut être recommandée ainsi qu'une sérologie pour une borrelie (ELISA dans un premier temps puis un Western Blot si le premier résultat est positif ou douteux). Si le patient souffre d'une monoarthrite ou d'une oligoarthrite 6 mois après une piqure de tique, le diagnostic repose sur une piqure de tique récente, un érythème migrant récent ou une sérologie positive. Le diagnostic peut ensuite être évoqué dans ces cas :

- La sérologie est positive et la PCR sur le liquide articulaire est négative mais il n'y pas d'autre cause.
- La sérologie est positive et la PCR sur le liquide articulaire n'a pas été réalisée mais il n'y a pas d'autre cause.
- La PCR sur le liquide articulaire est positive.(62,64)

### 3.2.2.4.2 Atteintes cardiaques

#### 3.2.2.4.2.1 Description clinique des atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques provenant de la maladie de Lyme concernent souvent le bloc auriculo-ventriculaire et sont rares en Europe (0,3 à 4% comme incidence). Les atteintes cardiaques sont souvent liées à d'autres symptômes de Lyme (érythème migrant, symptômes articulaires ou neurologiques). Elles apparaissent 4 jours à 7 mois après la pique de la tique, le plus souvent aux alentours de 3 semaines. Elles surviennent dans toutes les structures cardiaques hormis les valves.

Le patient souffrant d'une atteinte cardiaque ressent des vertiges, des douleurs thoraciques, des palpitations, une dyspnée, voire des syncopes. Les atteintes cardiaques touchant principalement le bloc auriculo-ventriculaire, sur l'électrocardiogramme des troubles de la conduction du bloc auriculo-ventriculaire ou des troubles du rythmes peuvent être découverts.(62,64)

#### 3.2.2.4.2.2 Stratégie diagnostique des atteintes cardiaques

Le diagnostic peut être fait à l'aide d'une sérologie recherchant des borrelies si la clinique est compatible (ELISA dans un premier temps puis un Western Blot si le premier résultat est positif ou douteux). Le test effectué est sensible dans 80% des cas.(62,64)

### 3.2.2.4.3 Atteintes ophtalmologiques

#### 3.2.2.4.3.1 Description clinique des atteintes ophtalmologiques

Les atteintes ophtalmologiques sont rares. Les atteintes peuvent toucher toutes les structures de l'œil et causer une baisse de l'acuité visuelle, une diplopie, des douleurs oculaires et des troubles de l'accommodation. Les atteintes ophtalmologiques sont souvent des uvéites ou des neuropathies optiques mais cela peut être aussi des conjonctivites, des kératites, des rétinopathies, des épisclérites.(62,66)

#### 3.2.2.4.3.2 Stratégie diagnostique des atteintes ophtalmologiques

Le diagnostic peut être difficile à poser. Dans un premier temps une sérologie sanguine est réalisée avec un test ELISA. Si le résultat est incertain ou positif il faut réaliser un Western Blot. Une PCR dans l'humeur aqueuse à la recherche de *Borrelia* ainsi qu'une recherche d'anticorps dans le liquide cébrospinal peuvent être réalisés en seconde intention si un doute persiste pour le diagnostic.(62)

### 3.2.3 Formes disséminées tardives

Les formes disséminées tardives apparaissent 6 mois après l'apparition des premiers symptômes. Il existe la forme cutanée tardive (acrodermatite chronique atrophiante), les formes neurologiques tardives et des troubles psychiatriques.

#### 3.2.3.1 Forme cutanée tardive : acrodermatite chronique atrophiante

##### 3.2.3.1.1 Description clinique d'une acrodermatite chronique atrophiante

L'acrodermatite chronique atrophiante survient plusieurs mois ou années après une piqure de tique (6 mois à 8 ans). L'acrodermatite chronique atrophiante touche principalement les personnes de plus de 50 ans. Elle débute par une phase inflammatoire suivie d'une phase atrophique.

Dans un premier temps, l'acrodermatite chronique atrophiante provoque un érythème violacé qui peut être œdémateux, nodulaire ou en forme de plaque, situé principalement sur la face dorsale des extrémités et au niveau des surfaces articulaires, le plus couramment sur un seul membre. Cette première phase peut durer des semaines ou des années. Puis lorsque l'acrodermatite chronique atrophiante évolue, c'est la phase chronique de la maladie et elle provoque une atrophie cutanée, la peau est fine et luisante, on observe un effet « papier à cigarette » de la peau ainsi qu'un réseau veineux très apparent. Le patient peut souffrir de desquamation ainsi que d'une hyper ou hypopigmentation de la peau. Cette évolution peut être liée à des douleurs d'allure neuropathique du même côté ainsi qu'à un prurit et des paresthésies. Les articulations et les tendons peuvent aussi être troublés si aucun traitement n'est débuté.

Après un traitement, les lésions guérissent lentement surtout si les symptômes sont anciens. L'inflammation disparaît plusieurs mois après le début du traitement. Quant à la douleur

neuropathique elle peut complètement régresser ou persister même si les lésions sont guéries. La figure 10 (67) est un exemple d'acrodermatite chronique atrophiante.(62,64)



*Figure 10 Patient souffrant d'une acrodermatite chronique atrophiante (S Blaise et al)*

#### 3.2.3.1.2 Stratégie diagnostique d'une acrodermatite chronique atrophiante

Dans un premier temps une sérologie sanguine est réalisée avec un test ELISA. Si le résultat est incertain ou positif il faut réaliser un Western Blot. En Europe, une étude de Branda et *al* a montré que la sensibilité de la méthodologie à deux niveaux est estimée à 100% dans l'acrodermatite chronique atrophiante ( $IC_{95\%} = 77-100\%$ ).<sup>(34)</sup> Concernant la spécificité de cette méthodologie, des études montrent qu'elle atteint plus de 99%.<sup>(34,35)</sup> Si la sérologie est négative, il est peu probable que le patient souffre d'une acrodermatite chronique atrophiante, il faut mieux rechercher des diagnostics différentiels. Un avis dermatologique est recommandé si un doute persiste, une recherche de *Borrelia* par PCR sur une biopsie cutanée est réalisée.<sup>(62,64)</sup>

### 3.2.3.2 Formes neurologiques tardives

#### 3.2.3.2.1 Description clinique des formes neurologiques tardives

Les formes neurologiques tardives sont rares chez les patients traités. La neuroborréliose chronique se développe 1 à 3 ans après la piqûre de la tique. Les formes neurologiques tardives sont dites chroniques lorsqu'elles perdurent plus de 6 mois.

Elles impactent le système nerveux central et/ou périphérique. Elles sont de deux types :

- Les patients souffrent de symptômes comme une encéphalomyélite progressive avec une paraparésie spastique, une ataxie, une parésie des nerfs crâniens, une dysfonction vésiculaire et des déficits cognitifs.
- Les patients peuvent aussi avoir une polyneuropathie se traduisant par des douleurs radiculaires et des paresthésies distales. Les formes neurologiques tardives sont souvent accompagnées d'une acrodermatite chronique atrophiante.

A l'opposé de la neuroborréliose précoce, la neuroborréliose tardive ou chronique ne disparaît pas sans traitement le plus souvent. Après un traitement, le patient doit attendre 2 à 6 mois pour constater une amélioration. La réponse thérapeutique doit être objectivée par une ponction lombaire, une pléiocytose du liquide céphalorachidien se normalise après 6 mois.

Les formes neurologiques de Lyme ont un fort impact sur la vie des patients avec notamment des arrêts de travail provisoires ou définitifs, des invalidités, des problèmes scolaires nécessitant des aménagements, une réadaptation du patient dans sa vie journalière. La neuroborréliose chronique a donc aussi un fort impact psychosocial.(62,64)

#### 3.2.3.2.2 Stratégie diagnostique des formes neurologiques tardives

Dans un premier temps une sérologie sanguine est réalisée avec un test ELISA. Si le résultat est incertain ou positif il faut réaliser un Western Blot. En Europe, une étude de Branda et *al* a montré que la sensibilité de la méthodologie à deux niveaux est estimée à 87% au stade de neuroborréliose ( $IC_{95\%} = 60-98\%$ ).(34) Concernant la spécificité de cette méthodologie, des études montrent qu'elle atteint plus de 99%.(34,35)

Lors d'une forme neurologique tardive, l'observation du liquide céphalorachidien est primordial et permet de poser le diagnostic. Cette observation révèle des anomalies comme une pléiocytose lymphocytaire, des protéines augmentées, un glucose normal voire augmenté, des anticorps intrathécaux obligatoirement. L'analyse à l'aide d'une PCR peut révéler la présence de borrelies mais pas dans tous les cas.

Dans le cas d'une polyneuropathie axonale isolée la numération ne révèle pas d'anomalie donc il n'y a pas de pléiocytose lymphocytaire, ni de changement pour la quantité de protéines ou pour le glucose. Dans le cas d'une atteinte du système nerveux périphérique uniquement, il n'y a pas de production d'anticorps intrathécaux.

L'utilisation d'une imagerie à résonance magnétique nucléaire cérébrale et médullaire permet de visualiser des lésions au niveau de la substance blanche mais ces lésions ne sont pas spécifiques d'une borreliose de Lyme.(62,64)

### **3.2.3.3 Troubles psychiatriques**

#### 3.2.3.3.1 Description clinique des troubles psychiatriques

Aucune étude de bon niveau de preuve n'a été trouvée, il existerait quelques cas cliniques de patients souffrant de manifestations psychiatriques qui sont principalement des troubles anxieux et de l'humeur, très rarement des troubles psychotiques.

Le traitement est identique à une forme neurologique tardive de borreliose de Lyme.(62)

#### 3.2.3.3.2 Stratégie diagnostique des troubles psychiatriques

Si le tableau psychiatrique est atypique ou débutant et qu'il y a eu une exposition aux tiques et d'autres symptômes, une sérologie sanguine est réalisée avec un test ELISA. Si le résultat est incertain ou positif il faut réaliser un Western Blot. L'avis d'un psychiatre doit être pris.(62)

## 4 LES TRAITEMENTS RECOMMANDÉS PAR LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

### 4.1 Les molécules utilisées dans les traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé

#### 4.1.1 La doxycycline

La doxycycline est un antibiotique faisant partie de la famille des tétracyclines (figure 11)(68). Cet antibiotique fonctionne en inhibant la synthèse protéique des bactéries. La doxycycline exerce cet effet bactériostatique en se fixant sur la sous unité 30S du ribosome. De plus, la doxycycline augmente l'excrétion sébacée, a une action anti-inflammatoire et antilipasique.

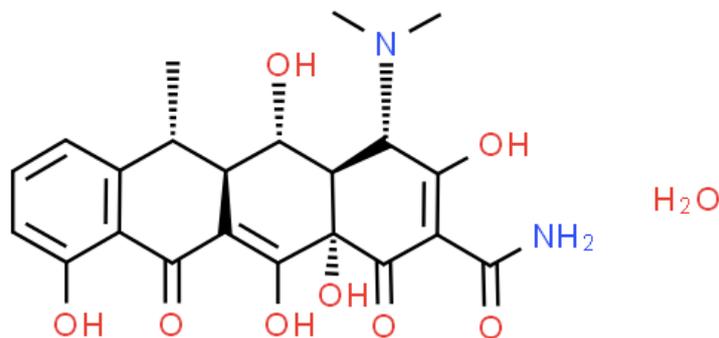


Figure 11 Molécule de l'antibiotique doxycycline (ChemSpider)

La doxycycline a une bonne diffusion tissulaire et cellulaire, ce qui lui permet d'agir sur des bactéries extracellulaires et intracellulaires. Par contre, la diffusion est faible dans le liquide céphalorachidien. La doxycycline est utilisée lors d'infections génitales, respiratoires, acné et lors de brucellose, rickettsioses, pasteurelloses, leptospiroses, choléra et borrélioses.

Les tétracyclines subissent un mécanisme de multirésistance mais habituellement les espèces sensibles sont *Brucella*, *Pasteurella*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, Tréponèmes, *Borrelia*, Leptospores, *Propionobacterium acnes*. D'autres espèces sont inconstamment sensibles comme *N. gonorrhoea* ou *cholerae*.

Concernant la pharmacocinétique de la doxycycline, l'absorption intestinale est diminuée avec les sels de fer et les topiques gastro-intestinaux à cause du phénomène de chélation. L'élimination se fait principalement par voie rénale et biliaire.(69,70)

Des contre-indications existent pour la doxycycline :

- Grossesse lors du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre (71)
- Allaitement
- Enfants de moins de 8 ans.

Ces contre-indications sont présentes du fait d'un risque de coloration jaune définitive des dents ainsi qu'une hypoplasie de l'émail dentaire.

De plus, la doxycycline est contre-indiquée si le patient prend un traitement à base de rétinoïdes ou s'il a une hypersensibilité aux tétracyclines.

Concernant les précautions d'emploi, la doxycycline est photosensibilisante, il faut donc éviter les expositions aux UV ou se protéger. La doxycycline doit se prendre lors d'un repas avec un grand verre d'eau au moins 1 heure avant le coucher pour éviter les cas d'ulcération de l'œsophage.

Les effets indésirables de la doxycycline sont rarement graves :

- coloration des dents, hypoplasie de l'émail dentaire
- photosensibilisation
- troubles gastro-intestinaux
- réaction allergique
- hypertension intracrânienne
- pigmentation
- hépatotoxicité
- ulcération de l'œsophage

### 4.1.2 L'amoxicilline

L'amoxicilline est un antibiotique faisant partie de la famille des bêta-lactamines du groupe des aminopénicillines (figure 12)(68). Les pénicillines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants. Les bêta-lactamines se fixent aux protéines de liaisons des pénicillines et inhibent ainsi la synthèse du peptidoglycane rentrant dans la composition de la paroi bactérienne, ce qui provoque une lyse cellulaire et donc la mort de la bactérie.

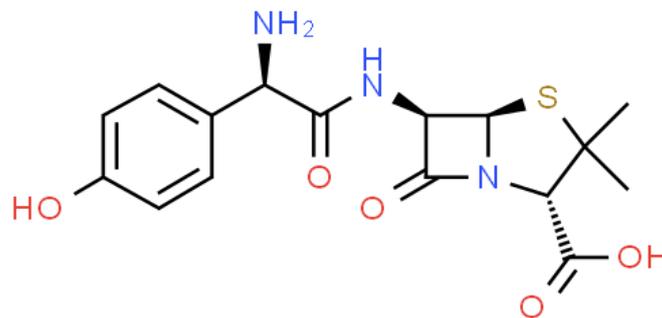


Figure 12 Molécule de l'antibiotique amoxicilline (ChemSpider)

Concernant la pharmacocinétique de l'amoxicilline, la diffusion tissulaire est bonne sauf pour l'œil, la prostate et le liquide céphalorachidien. L'élimination de l'amoxicilline est rapide et par voie rénale, ce qui implique le besoin de faire plusieurs administrations au cours de la journée.(72,73)

La contre-indication à la prise d'amoxicilline est l'allergie aux bêta-lactamines.

Pour les précautions d'emploi, l'amoxicilline demande une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal. L'amoxicilline peut être utilisée chez la femme enceinte et la femme qui allaite.(74)

Il existe quelques interactions médicamenteuses avec l'amoxicilline. Il y a une augmentation du risque de réaction cutanée avec l'allopurinol, une augmentation de la toxicité du méthotrexate provoquée par une diminution de son excrétion. Avec les anticoagulants, il faut augmenter la surveillance de l'INR.

L'amoxicilline peut provoquer des effets indésirables, principalement des troubles gastro-intestinaux. Mais il est possible aussi d'avoir une réaction de Jarisch-Herxheimer ou des éruptions cutanées.

### 4.1.3 L'azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des azalides appartenant à la famille des macrolides (figure 13)(68). L'azithromycine est bactériostatique en se fixant sur le ribosome ce qui perturbe la synthèse protéique. Cet antibiotique a un fort tropisme intracellulaire.

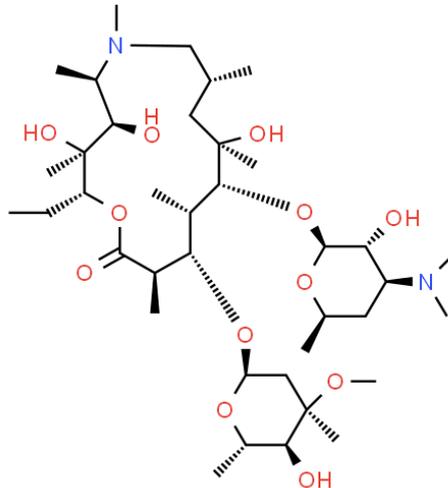


Figure 13 Molécule de l'antibiotique azithromycine (ChemSpider)

Concernant la pharmacocinétique de l'azithromycine, la diffusion est très bonne dans les poumons, le foie, les reins, la bile, les amygdales du fait de sa lipophilie. Mais il n'y pas de diffusion dans le liquide céphalorachidien. L'azithromycine a une élimination par la bile et est métabolisée par la voie des cytochromes P450.(75,76)

L'azithromycine peut être utilisée chez la femme enceinte à partir du second trimestre voir même pendant toute la grossesse et chez la femme qui allaite. (77)

Les contre-indications générales concernant l'azithromycine sont l'allergie ou l'insuffisance hépatique sévère.

L'azithromycine possède des interactions médicamenteuses du fait de son métabolisme par la voie des cytochromes P450. Il est contre indiqué :

- avec les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ischémie distale)
- avec cisapride, bupropion, mizolastine, pimozide (risque d'arythmie)
- avec certaines statines (risque de rhabdomyolyse)

- avec la colchicine
- avec AVK, ciclosporine, digoxine, ...(risque d'interaction) ce qui demande une surveillance accrue durant la prise d'azithromycine.

Les effets indésirables de l'azithromycine sont rarement graves, ce sont souvent des troubles intestinaux, il peut aussi avoir des cas d'éosinophilie ou d'ototoxicité.

#### 4.1.4 La ceftriaxone

La ceftriaxone est un antibiotique faisant partie de la famille des bêta-lactamines (figure 14)(68), c'est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. La ceftriaxone est administrée par voie parentérale car elle a une faible biodisponibilité par voie orale. Les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants. La ceftriaxone se fixe aux protéines de liaisons des pénicillines et inhibe ainsi la synthèse du peptidoglycane rentrant dans la composition de la paroi bactérienne, ce qui provoque une lyse cellulaire et donc la mort de la bactérie.(72,78,79)

Concernant la pharmacocinétique de la ceftriaxone, la diffusion tissulaire est bonne même pour le liquide céphalorachidien à forte posologie, exceptée pour l'œil et la prostate. L'élimination de la ceftriaxone se fait par voie rénale.

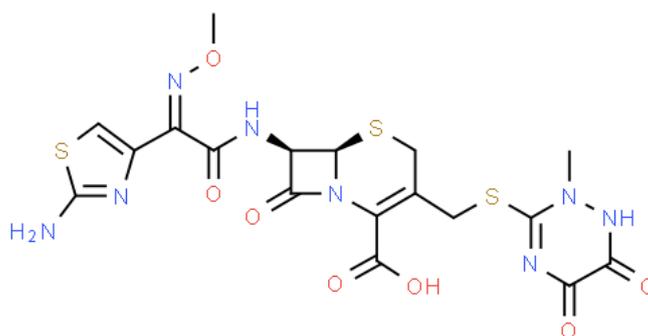


Figure 14 Molécule de l'antibiotique ceftriaxone (ChemSpider)

La contre-indication à la prise de ceftriaxone est l'allergie aux céphalosporines.

Pour les précautions d'emploi, la ceftriaxone ne demande pas une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal ou hépatique, il est conseillé de ne pas dépasser une dose de 2g par jour et de renforcer la surveillance. La ceftriaxone peut être utilisée chez la femme enceinte si

le bénéfice est supérieur au risque et la ceftriaxone peut être utilisée par la femme qui allaite. (80)

Il existe quelques interactions médicamenteuses avec la ceftriaxone. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, il existe un risque de précipitation. L'administration de ceftriaxone concomitante avec anti-vitaminiques K demande d'augmenter la surveillance de l'INR.

La ceftriaxone peut provoquer des effets indésirables, principalement des troubles gastro-intestinaux. Mais il est possible aussi d'avoir une réaction de Jarisch-Herxheimer, des éruptions cutanées, une éosinophilie, une leucopénie, une thrombopénie, ou une augmentation des enzymes hépatiques.

#### 4.1.5 La pénicilline G

La pénicilline G est un antibiotique faisant partie de la famille des bêta-lactamines. La pénicilline G ou benzylpénicilline est la première bêta-lactamine extraite (figure 15)(68). La pénicilline G est administrée par voie parentérale car elle a une faible biodisponibilité par voie orale. La pénicilline G est un antibiotique bactéricide temps-dépendant. La pénicilline G se fixe aux protéines de liaisons des pénicillines et inhibent ainsi la synthèse du peptidoglycane rentrant dans la composition de la paroi bactérienne, ce qui provoque une lyse cellulaire et donc la mort de la bactérie.

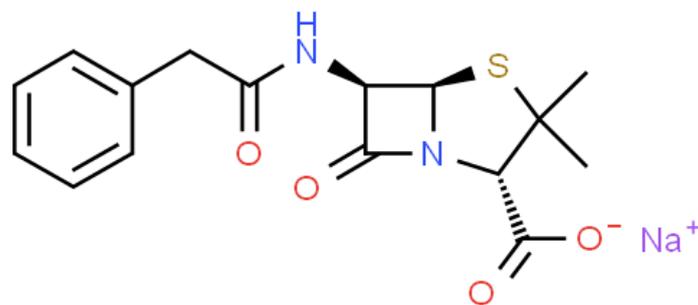


Figure 15 Molécule de l'antibiotique Pénicilline G (ChemSpider)

Concernant la pharmacocinétique de la benzylpénicilline, la diffusion tissulaire est bonne sauf pour l'œil, la prostate et le liquide céphalorachidien mais des posologies élevées augmentent le passage de la barrière méningée. L'élimination de la pénicilline G se fait par voie rénale.(72,81)

La contre-indication à la prise de pénicilline G est l'allergie aux bêta-lactamines.

Pour les précautions d'emploi, la pénicilline G demande une adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, uniquement si les doses sont élevées, en fonction de sa créatininémie ou de sa clairance de la créatinine. La pénicilline G peut être utilisée chez la femme enceinte à tous moments de la grossesse ainsi que pendant l'allaitement sauf si une allergie aux pénicillines chez l'enfant est connue.(82)

Il existe quelques interactions médicamenteuses avec la pénicilline G. La benzylpénicilline peut déséquilibrer l'INR de certains patients, il est recommandé d'augmenter la surveillance de l'INR durant le traitement. La prise de pénicilline G avec la prise de méthotrexate provoque une augmentation de la toxicité du méthotrexate causée par une diminution de son excrétion.

La pénicilline G peut provoquer des effets indésirables, principalement des troubles gastro-intestinaux. Mais il est possible aussi d'avoir des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique par exemple), une éosinophilie, une leucopénie, une thrombopénie, ou une augmentation des enzymes hépatiques.

#### **4.1.6 Les antibiotiques et la réaction de Jarisch Herxheimer**

La réaction de Jarisch Herxheimer est un possible effet indésirable pouvant se produire suite à la prise d'antibiotiques et peut rendre difficile la prise du traitement. De plus pour certains médecins, elle pourrait montrer que leur patient est bien infecté par la borréliose de Lyme.

Le dermatologue Adolf Jarisch fin des années 1800, remarque chez un de ses patients souffrant de syphilis des lésions cutanées après l'introduction d'un traitement par mercure. Puis vers 1900, le dermatologue Karl Herxheimer identifie le même phénomène.(83,84)

La réaction de Jarisch Herxheimer est passagère et se produit chez des patients infectés par des spirochètes et ayant débuté un traitement antibiotique. La réaction se déroule dans les 24 heures suivant la prise de l'antibiotique pour les infections à spirochètes (syphilis, leptospirose, borréliose et fièvre récurrente). La réaction de Jarisch Herxheimer peut entraîner de la fièvre, des frissons, des nausées et vomissements, des myalgies et amplifier les lésions cutanées. La réaction de Jarisch Herxheimer ne doit pas être confondue avec des réactions

allergiques suite à la prise d'antibiotiques ou avec une septicémie, car toutes deux peuvent mettre la vie en danger du patient. La réaction de Jarisch Herxheimer est spontanément résolutive. La récupération du patient est rapide et le traitement peut ensuite être poursuivi.

Certains antibiotiques sont plus susceptibles de provoquer une réaction de Jarisch Herxheimer comme les pénicillines, les tétracyclines et l'érythromycine ainsi que les céphalosporines, la lévofloxacines, la ciprofloxacine, la clarithromycines, le méropénème et l'azithromycine.

Concernant l'épidémiologie de la réaction de Jarisch Herxheimer, les fréquences ne sont pas bien étudiées. Pour la borréliose de Lyme, la réaction de Jarisch Herxheimer est présente pour 7 à 30% des patients selon les différentes études.(83,84)

Le mécanisme de la réaction de Jarisch Herxheimer n'est pas bien connu. La réaction de Jarisch Herxheimer serait provoquée par la dégradation du spirochète suite à la prise d'antibiotique ce qui induirait la libération de toxines et de cytokines. Cette libération cause une réaction inflammatoire et la réaction de Jarisch Herxheimer provoque l'augmentation de cytokines inflammatoires, d'interleuknes-6 et d'interleukines-8 ainsi que du facteur de nécrose tumorale alpha. Ceci provoquant des courbatures, de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées et vomissements et bouffées vasomotrices. Les symptômes débutent 2 heures environ après la prise d'antibiotique et se terminent dans les 24 heures.

La réaction de Jarisch Herxheimer est peu connue et se confond souvent avec l'infection déjà en cours car les symptômes de la réaction de Jarisch Herxheimer sont souvent présents au préalable chez le patient.

Dans certaines études concernant la prévention de la réaction de Jarisch Herxheimer, la prise d'anticorps anti-TNF-alpha et de stéroïdes peut aider à réduire l'importance de la réaction (température, pression artérielle, pouls, concentration sanguine d'interleukine 6 et 8 sont plus faibles). D'autres études montrent que la prise de paracétamol peut diminuer les symptômes et la durée de la réaction de Jarisch Herxheimer.(83,84)

## **4.2 Adaptation du traitement en fonction de la clinique**

Un tableau comparatif des recommandations de traitement pour la maladie de Lyme de plusieurs pays européens est en annexe.

### **4.2.1 Traitement après une piqure**

La Haute autorité de santé (HAS) ne recommande pas la mise en plus d'un traitement suite à une piqûre de tique si aucun symptôme n'est présent. Ce qui semble assez conforme avec les pratiques d'autres pays européens comme en Belgique, en Allemagne et en Suisse. (85)

L'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) aux États-Unis recommande contrairement à la HAS de traiter en prophylaxie les patients ayant eu une tique qui a fait son repas sanguin (gorgée de sang). La tique normalement plate devient ronde après son repas à tous ses stades. Pour eux, cela signifie que la tique est donc restée au moins 24 heures accrochée et donc le risque de transmission est plus élevé.

Le traitement préconisé par l'ILADS est de la doxycycline à 200 mg par jour pendant 20 jours sauf en cas de contre-indication (femme enceinte 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre ou enfant de moins de huit ans), la doxycycline est remplacée par de l'amoxicilline, du céfuroxime ou de l'azithromycine.(86)

### **4.2.2 Traitement suite un érythème migrant**

En première intention traitement par : doxycycline à 200 mg par jour en 1 ou 2 prises ou amoxicilline à 1g 3 fois par jour pendant 14 jours.

En deuxième intention traitement par : azithromycine à 1000 mg le premier jour puis 500 mg pendant 7 jours.(62)

D'après la Société Suisse d'Infectiologie, le traitement d'un érythème migrant recommandé par la HAS est très semblable. On notera comme différence notamment :

- La prise de doxycycline en deux fois par jour uniquement.
- La durée de prise de doxycycline de 10 jours car les études montrent une efficacité suffisante pour cette durée.
- Le dosage d'amoxicilline à 500 mg trois fois par jour pendant 14 à 21 jours.
- Pour les traitements de deuxième intention en plus de l'azithromycine possible, la prise de céfuroxime ou de clarithromycine est aussi envisageable.
- Le dosage de l'azithromycine : pas de dose de charge d'après la Société Suisse d'Infectiologie mais un traitement pouvant durer 7 à 10 jours.(64)

D'après la Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique (SBIMC), le traitement indiqué par la HAS est semblable à ce qu'il propose mais les recommandations belges ressemblent plus à celles de la Suisse au niveau des posologies et des durées de traitement.

Concernant l'azithromycine, les deux sociétés d'infectiologie belge et suisse sont d'accord pour dire qu'un doute règne sur l'emploi de l'azithromycine. Des études se contredisent concernant son efficacité.(64,87)

La société allemande de dermatologie recommande la prise de doxycycline ou d'amoxicilline et est donc en accord avec la HAS concernant le traitement de première intention. En seconde intention, il recommande plutôt comme alternative la céfuroxime, l'azithromycine ou la clarithromycine. Concernant la durée de traitement, la société allemande de dermatologie recommande 10 à 14 jours pour la doxycycline.(88)

### **4.2.3 Traitement après un érythème migrant à localisation multiple ou un lymphocytome borrélien**

En première intention traitement par : doxycycline à 200 mg par jour en 1 ou 2 prises ou amoxicilline 1 à 2 g 3 fois par jour pendant 21 jours.

En deuxième intention traitement par : azithromycine à 1000 mg le premier jour puis 500mg pendant 10 jours.(62)

D'après la société allemande de dermatologie, le traitement du lymphocytome borrélien est choisi en fonction de si il est associé à un érythème migrant ou si il est associé à une acrodermatite chronique atrophiante. Le traitement préconisé est de la doxycycline ou de l'amoxicilline pendant 10 à 14 jours dans le cas d'une association à un érythème migrant, 30 jours si le lymphocytome est associé à une acrodermatite chronique atrophiante.(88)

### **4.2.4 Traitement suite à des atteintes neurologiques précoces**

L'HAS recommande un traitement par ceftriaxone à 2 g par jour par voie parentérale ou doxycycline 200 mg/jour per os pendant 21 jours.(62)

D'après la Société Suisse d'Infectiologie, la doxycycline ou la ceftriaxone peuvent être utilisées. Mais ces recommandations sont faites uniquement dans le cas d'une parésie faciale

isolée avec un traitement durant 14 à 21 jours. Pour une neuroborréliose, la société suisse d'infectiologie préconise plutôt de la ceftriaxone ou de la pénicilline par voie intraveineuse pendant 28 jours et non 21 jours.(64)

La SBIMC indique la prise de doxycycline en première intention en s'appuyant sur des études scandinaves montrant une efficacité semblable entre la doxycycline et la ceftriaxone par voie intraveineuse tout en indiquant que certains experts préconisent de donner plutôt de la ceftriaxone en première intention en attendant de nouvelles études.(87)

D'après les recommandations allemandes, une neuroborréliose précoce doit être traitée par une de ces molécules : doxycycline, ceftriaxone, cefotaxime ou pénicilline G durant 14 jours et non 21 jours comparativement à la HAS. Pour la doxycycline, les recommandations allemandes prévoient de pouvoir donner jusque 300 mg pour jour.(89)

#### **4.2.5 Traitement pour les formes articulaires**

En première intention, l'HAS recommande de la doxycycline à 200 mg par jour en 1 ou 2 prises ou de l'amoxicilline à 1g 3 fois par jour pendant 28 jours.

En deuxième intention, la recommandation est l'utilisation de ceftriaxone à 2 g par jour par voie parentérale pendant 28 jours.(62)

D'après la Société Suisse d'Infectiologie, le traitement d'arthrite recommandé est le même que celui de la HAS pour la molécule employée en première intention : la doxycycline ou amoxicilline par contre la différence se fait sur la durée de traitement, la Société Suisse d'Infectiologie conseille 30 jours ce qui est assez similaire aux recommandations de la HAS mais le traitement peut être prolongé jusqu'à 60 jours tandis que pour la SBIMC 28 jours de traitement sont conseillés à l'instar de la HAS. De plus, le dosage de l'amoxicilline diffère et il est inférieur : 500 mg 3 fois par jour. La Société Suisse d'Infectiologie ne recommande pas l'utilisation de ceftriaxone à l'opposé de la SBIMC qui propose son utilisation à distance du traitement initial si la réponse est incomplète après le premier traitement.(64,87)

Pour les arthrites persistantes après un traitement, la Société Suisse d'Infectiologie et la SBIMC insistent sur le point que les douleurs peuvent persister pendant plusieurs semaines malgré un traitement bien conduit. Donc avant de parler d'échec thérapeutique, la Société

Suisse d'Infectiologie demande d'attendre au moins trois mois avant d'évaluer l'état du patient.(64,87)

La Société Suisse d'Infectiologie, indique aussi qu'une arthrite chronique est possible des mois voire des années après la piqure chez des patients n'ayant pas été traités initialement mais que cela reste rare en Europe contrairement aux États-Unis. Dans ce cas, la discussion d'un traitement, après exclusion de toutes autres pathologies, à l'hydroxychloroquine ou une synovectomie est envisagée.(90) La synovectomie étant l'ablation chirurgicale, partielle ou totale, d'une synoviale (membrane tapissant la cavité des articulations mobiles) atteinte par une affection articulaire.

Pour la SBIMC, une arthrite persistante après 2 mois suivant un traitement de ceftriaxone de 14 jours ou 2 cures orales de 30 jours d'un antibiotique bien conduit, l'arthrite est dite « réfractaire aux antibiotiques », il faut donc passer aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux corticoïdes locaux.(87)

#### **4.2.6 Traitement pour les formes cardiaques**

La HAS recommande de suivre le même traitement initié lors de la découverte des autres symptômes secondaires. Par contre, la HAS différencie la prise en charge en fonction du lieu de la prise en charge du patient.

- Si le patient a besoin d'une surveillance cardiaque et qu'elle est effectuée en milieu hospitalier, on préférera de la ceftriaxone à 2g par jour en parentérale avec un relais per os le plus tôt possible par de la doxycycline à 200 mg/jour ou de l'amoxicilline à 3 g par jour pour un traitement totale de 21 jours.
- Si le patient n'a pas besoin d'une hospitalisation, le traitement sera de la doxycycline ou de l'amoxicilline per os pendant 21 jours.(62)

Pour la Société Suisse d'Infectiologie, la ceftriaxone par voie intraveineuse est utilisée uniquement en cas d'allergie ou de contre-indication à la doxycycline ou l'amoxicilline ou en présence d'une cardite avec le bloc atrioventriculaire III d'impacté. En général, la Société Suisse d'Infectiologie il n'est pas conseillé de forme intraveineuse même si une hospitalisation a lieu. Par contre pour le reste la HAS et la Société Suisse d'Infectiologie ont les mêmes recommandations mise à part pour le dosage de l'amoxicilline qui est réduit de

moitié. Les durées de traitements sont les mêmes. Pour la SBIMC, le traitement à utiliser est la doxycycline sauf en cas d'atteinte sévère l'utilisation de ceftriaxone par voie à parentérale est recommandée.(87,90)

#### **4.2.7 Traitement pour les formes ophtalmiques**

La HAS ne propose pas de protocole spécifique à suivre pour les formes ophtalmiques pour l'instant comme les autres pays européens. La HAS propose de suivre l'antibiothérapie pour une atteinte neurologique soit un traitement par ceftriaxone à 2 g par jour par voie parentérale ou doxycycline per os pendant 21 jours.(62)

#### **4.2.8 Traitement après une acrodermatite chronique atrophiante**

En première intention, la HAS recommande l'utilisation de doxycycline à 200 mg par jour pendant 28 jours.

En deuxième intention, la HAS préconise de la ceftriaxone à 2 g par jour par voie parentérale pendant 28 jours.(62)

Les recommandations de la Société Suisse d'Infectiologie pour le traitement d'une acrodermatite chronique atrophiante recommandé est semblable pour le traitement de première intention de la HAS. On notera comme différence notamment :

- En première intention la Société Suisse d'Infectiologie recommande de la doxycycline ou de l'amoxicilline.
- En deuxième intention les traitements recommandés ne sont pas les mêmes, ils conseillent des formes per os et d'autres molécules : céfuroxime, azithromycine, clarithromycine.(64)

La SBIMC recommande à l'instar de la HAS de la doxycycline en première intention mais durant 21 à 28 jours. Pour le traitement de seconde intention, la SBIMC recommande de la ceftriaxone comme la HAS et non comme la Société Suisse d'Infectiologie qui recommande du céfuroxime, de l'azithromycine ou de la clarithromycine. Et la durée de traitement est seulement de 14 jours pour la SBIMC contre 28 jours pour la HAS.(87)

D'après la société allemande de dermatologie, le traitement de l'acrodermatite chronique atrophiante est de 30 jours avec de la doxycycline ou de l'amoxicilline.(88)

## **4.2.9 Traitement suite à des atteintes neurologiques tardives**

En première intention, la HAS recommande de la ceftriaxone par voie parentérale à 2 g par jour en une seule injection pendant 28 jours.

En deuxième intention, la HAS recommande de la doxycycline à 200 mg par jour pendant 28 jours.

Si besoin, la HAS permet l'utilisation de pénicilline G par voie IV à 24 MUI par jour pendant 28 jours.(62)

La SBIMC est en accord avec les recommandations de la HAS pour le traitement de première intention mais ils n'indiquent aucune autre prise en charge.(87)

Les recommandations allemandes sont semblables à celles de la HAS sauf pour les durées de traitement allant de 14 à 21 jours. L'emploi de céfotaxime est aussi possible et si la pénicilline G est utilisée, les recommandations allemandes prévoient 20 MUI par jour et non 24 MUI par jour comme avec la HAS.(89)

## **4.2.10 Traitement pour une symptomatologie ou syndrome persistant polymorphe**

### **4.2.10.1 Définition et signes cliniques de symptomatologie/syndrome persistant polymorphe**

Le terme de symptomatologie/syndrome persistant polymorphe peut être utilisé après une possible piqûre de tique (SPPT). En l'absence d'un consensus du groupe de travail de la HAS, les deux termes « symptomatologie » et « syndrome » sont gardés. Le groupe de travail s'est néanmoins mis d'accord sur un point, les patients doivent pouvoir avoir un bilan étiologique et une prise en charge adaptée à leurs symptômes.

L'emploi du terme SPPT est possible après une piqûre de tique probable qu'il y ai eu ou non un érythème migrant et si il y a plusieurs fois par semaines depuis au moins 6 mois ces 3 signes cliniques :

- Un syndrome polyalgique comprenant des douleurs musculo-squelettiques pouvant être neuropathiques avec de possibles céphalées.
- Une asthénie avec des capacités physiques amoindries.

- Des troubles cognitifs (baisse de la concentration, troubles mnésiques, lenteur d'idéation).

Un syndrome inflammatoire et de la fièvre ne sont pas spécifiques d'un SPPT et doivent amener à étudier les diagnostics différentiels.(91)

#### **4.2.10.2 Étiologie de symptomatologie/syndrome persistant polymorphe**

Le bilan doit être réalisé en fonction des symptômes, de l'interrogatoire et de l'examen du patient.

Dans un premier temps, un bilan est réalisé pour écarter toutes maladies inflammatoires, pour cela le praticien peut demander : NFS, bilan hépatique, CRP, ionogramme, créatinine, glycémie, CPK, ferritine, TSH et bandelettes urinaires ainsi qu'une sérologie pour écarter d'autres maladies infectieuses (VIH, syphilis, HVC, HVB, EBV, CMV).

Dans un second temps, en fonction des résultats obtenus, le patient peut être amené à aller en centre expert pour réaliser en 2<sup>ème</sup> bilan, pour écarter la babésiose, la fièvre Q, la bartonellose, la brucellose, la rickettsiose, l'ehrlichiose, la paravirus B19 ou la maladie de Whipple.

Pour les patients ayant déjà contracté la borréliose et suivi un traitement anti-infectieux, il faut être vigilant et se demander s'il ne s'agit pas d'une réinfection, ou d'une autre infection transmise par les tiques, ou si ce sont des séquelles suivant la première infection.

Par la suite différents bilans étiologiques peuvent être prescrits pour écarter des pathologies non infectieuses : endocrinien, métabolique, néoplasique, dysimmunitaire, troubles du sommeil, neuro-psychologiques et psychiatriques. Ces bilans ne sont pas à réaliser en totalité, ils sont à adapter en fonction du patient. A noter, que ces diagnostics peuvent être aussi associés au SPPT.

Tous ces bilans permettent de faire un diagnostic différentiel.(91)

#### **4.2.10.3 Prise en charge des patients d'après la Haute Autorité de Santé**

La prise en charge des patients doit être multidisciplinaire.

Prise en charge thérapeutique : avec un traitement anti-infectieux d'épreuve qui est de la doxycycline à 200 mg/jour pour les adultes pendant 28 jours. Si une contre-indication est présente, comme pour la femme enceinte à partir du deuxième trimestre, l'azithromycine sera choisie à 1000 mg en dose de charge le premier jour puis 500 mg/jour pendant 15 jours. Pour les enfants, un avis spécialisé est recommandé.

Prise en charge de la souffrance psychique : cela est important car la souffrance psychique est un facteur aggravant des pathologies. Elle est à réaliser dans un ensemble de mesures prises pour le patient et non seule. Elle ne doit pas être faite en dernier recours lorsque les praticiens ne savent plus quoi faire.

Prise en charge de la douleur : se rapprocher des centres antidouleur.

Prise en charge sociale : Notamment pour les enfants, des aides peuvent être appliquées à l'école. Les patients peuvent aussi faire une demande d'une ALD hors liste, d'allocations ou dans certains cas être reconnus comme travailleur handicapé.(91)

Comparativement, la SBIMC, préconise de s'occuper des symptômes uniquement avec une prise en charge de la douleur, des symptômes cognitifs, de la fatigue avec des interventions multiples comportementales (hygiène de vie, exercice...). La société belge ne recommande aucune antibiothérapie.(87)

D'après les recommandations allemandes il en est de même, aucune antibiothérapie n'est recommandée. Les recommandations allemandes préconisent de traiter les symptômes et de rechercher un diagnostic différentiel.(89)

## **5 GUIDE DU PARCOURS DE SOINS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

---

En mars 2022, la Haute Autorité de Santé publie un guide pour faciliter la prise en charge des patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme.(92)

Ce guide a pour but de faciliter et d'harmoniser la prise en charge des patients atteints de la borréliose de Lyme, d'éviter l'errance médicale et d'assurer une prise en charge adaptée. Le guide du parcours de soins de la HAS est destiné aux patients ainsi qu'aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la borréliose de Lyme.

Le guide du parcours de soins de la Haute Autorité de Santé s'appuie sur une marche à suivre pour la prise en charge du patient que nous allons détailler par la suite. Ce parcours de prise en charge se veut facilité par la mise en place de nouvelles structures.

### **5.1 Mise en place de centres pour la prise en charge des patients atteints ou suspectés d'avoir une borréliose de Lyme**

#### **5.1.1 Les centres de référence**

5 centres de référence de prise en charge pluridisciplinaire des maladies vectorielles à tiques sont désignés par le ministère des Solidarités et de la Santé en juillet 2019.

Ces 5 centres de référence ont pour missions d'effectuer l'expertise clinique (prise en charge tertiaire), la recherche sur les maladies vectorielles à tiques, l'enseignement, la communication et l'harmonisation des prises en charges.

Les cinq centres sont situés dans toutes la France métropolitaine :

- CHU de Rennes
- CHU de Clermont-Ferrand et CHU Saint-Etienne
- CHIV-HU de Mondor

- CHRU de Strasbourg-Nancy
- IHU/AP-HM de Marseille

Cette carte de la France indique les villes où se trouvent les centres de référence. (figure 16)(93)

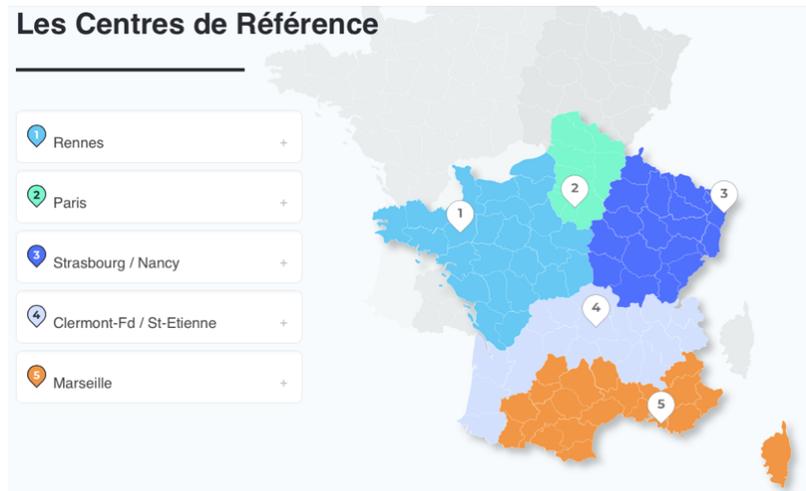


Figure 16 Centres de référence des maladies vectorielles à tiques (crmvf.fr)

### 5.1.2 Les centres de compétences

Une trentaine de centres de compétences sont créés en France et ils sont associés aux centres de références des maladies vectorielles à tiques.

Les centres de compétences ont pour objectif d'assurer la prise en charge secondaire des patients chez qui on suspecte une infection de borréliose de Lyme. Sur la figure 17 sont indiqués les centres de compétences de l'Est de la France.(93)

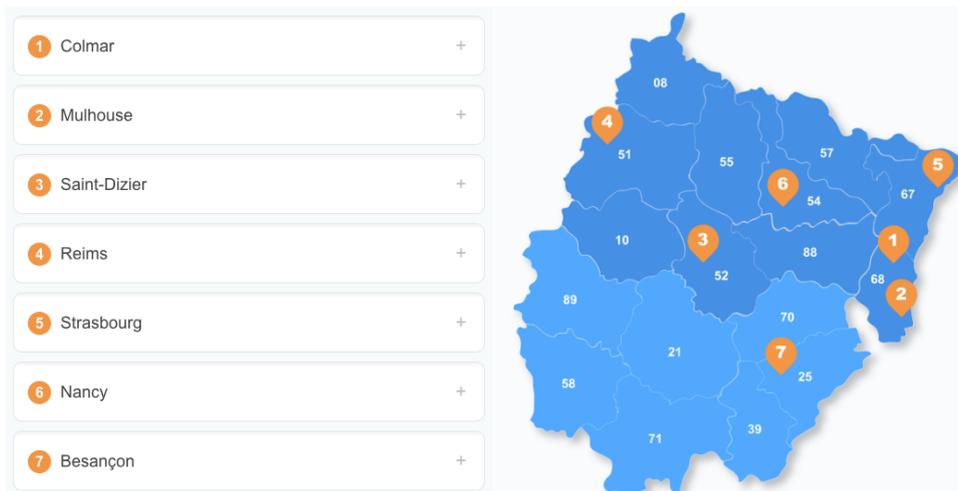


Figure 17 Centres de compétences des maladies vectorielles à tiques dépendants du centre de référence des maladies vectorielles à tiques Strasbourg/Nancy (crmv.t.fr)

### 5.1.3 Un réseau ville-hôpital

Le réseau ville-hôpital autour de ces nouvelles structures (centres de référence et centre de compétences) a pour objectif de s'occuper des soins primaires des patients ayant des formes simples de borreliose ou de prendre en charge les patients ayant des formes plus complexes et donc nécessitant une coordination pour leur parcours de soins par leur médecin traitant.

## 5.2 Une prise en charge adaptée au patient

### 5.2.1 Prise en charge en soins primaires

La prise en charge est variable selon la situation.

#### 5.2.1.1 Présence d'une exposition aux tiques

Les professionnels de santé rappelleront les conseils de prévention et que faire en présence d'une tique accrochée.

#### 5.2.1.2 Présence d'une piqûre de tique sans érythème migrant

Le médecin traitant rappelle les conseils de prévention. Le médecin traitant ne met pas en place de traitement antibiotique, aucune antibioprophylaxie n'est nécessaire.

### **5.2.1.3 Présence d'une piqûre de tique avec érythème migrant**

Il est conseillé de suivre l'évolution de la lésion à l'aide de prise de photographies.

- Si présence d'un érythème au niveau de la piqûre de tique après 7 jours et que son diamètre est supérieur à 5 centimètres, le diagnostic d'érythème migrant est posé. Un traitement antibiotique peut être débuté. Aucune sérologie n'est nécessaire mais une surveillance clinique sera mise en place.
- Si présence d'érythèmes multiples et à distance du lieu de la piqûre de tique, comme précédemment, un traitement antibiotique peut être commencé, aucune sérologie n'est nécessaire, une surveillance clinique sera mise en place.
- Si l'érythème est douloureux, ou ulcéré ou présentant une lésion crouteuse une autre maladie vectorielle à tique doit être suspectée.

Il est rappelé qu'une rougeur dans les jours qui suivent la piqûre de tique accompagnée de démangeaisons évoque une réaction inflammatoire et non un érythème migrant.

Si, il y a présence d'un érythème migrant mais pas de notion de piqûre de tique, l'interrogatoire est très important pour connaître si il y a eu une exposition aux tiques possible.

Si le traitement se révèle inefficace ou que l'érythème migrant est encore présent après un mois de traitement, le diagnostic doit être remis en question et le médecin doit demander un avis spécialisé.

### **5.2.1.4 Présence de signes généraux**

Le médecin traitant analyse l'évolution clinique, les points d'appel infectieux, la présence potentielle d'adénopathie au niveau de la piqûre ainsi que l'aspect de la peau au niveau de la piqûre.

Le médecin traitant doit prendre un avis auprès d'un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques ou auprès d'un spécialiste en maladie infectieuse.

### **5.2.1.5 Présence de signes articulaires**

Le médecin traitant prend l'avis d'un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques ou d'un rhumatologue. Si le patient est un enfant alors le médecin l'oriente vers les urgences.

- En présence d'une mono-arthrite du genou ou d'une oligoarthrite des grosses articulations
  - o avec des signes de sepsis ou fièvre élevée, le médecin traitant demande un avis hospitalier en urgence.
  - o avec une arthrite subaiguë : la borréliose est possible, il faut réaliser une sérologie et orienter le patient vers une infectiologue ou un rhumatologue.
- En présence d'une arthralgie mécanique : Le médecin ne réalise pas de sérologie de borréliose de Lyme, il faut réaliser un diagnostic différentiel.

### **5.2.1.6 Présence de signes neurologiques**

- Les signes sont concordants avec une radiculite : la borréliose de Lyme peut être suspectée, le médecin réalise une sérologie. De plus, il faut rechercher la présence d'un érythème migrant récent.
  - o Si la piqûre de tique est datée de moins de 6 semaines, que la sérologie soit positive ou négative, un avis au centre de compétences des maladies vectorielles à tiques est demandé ou à un spécialiste en infectiologie ou neurologie pour voir la nécessité d'une ponction lombaire.
  - o Si la piqûre est datée de plus de 6 semaines et si le patient ne présente pas d'érythème migrant et que la sérologie est positive alors l'avis au centre de compétences des maladies vectorielles à tiques est demandée ou à un spécialiste en maladies infectieuses ou neurologie, pour réaliser notamment une ponction lombaire.
  - o Si la piqûre est datée de plus de 6 semaines et si le patient ne présente pas d'érythème migrant et que la sérologie est négative, il faut réaliser un diagnostic différentiel.
  - o Si il n'y a pas de notion de piqûre de tique mais un risque élevé d'exposition, le médecin traitant demande un avis auprès du centre de compétences des maladies vectorielles à tiques.

- Autres signes neurologiques : le médecin traitant demande un avis d'un spécialiste en neurologie et le diagnostic sera orienté par l'examen neurologie.

#### **5.2.1.7 En présence de troubles fonctionnelles non spécifiques**

Les troubles fonctionnelles non spécifiques tels que l'asthénie, la douleur, les troubles de concentration par exemple.

Le médecin réalise alors un bilan étiologique en fonction des symptômes du patient et des ressources locales et le médecin évalue au maximum l'état de son patient avec des outils standardisés. Le médecin peut prendre un avis spécialisé si besoin (pédiatre, rhumatologue, neurologue, spécialiste de la douleur, psychologue...).

Le médecin informe son patient sur les signes cliniques de la borréliose de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques. Il prend en charge les symptômes de son patient, mais ne débutera pas de traitement antibiotique ni ne réalisera de sérologie de la borréliose de Lyme. Si besoin, le médecin peut orienter son patient vers le centre de compétences des maladies vectorielles à tiques avec un courrier détaillant les analyses et l'évaluation réalisées.

#### **5.2.2 Prise en charge en centre de compétences des maladies vectorielles à tiques**

Un patient peut être envoyé dans un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques suite aux cas énoncés précédemment. Mais le patient peut aussi avoir recours à un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques lorsque le médecin traitant et les spécialistes de ville ou hospitaliers n'ont pas réussi à établir un diagnostic ou à améliorer la qualité de vie du patient.

Les patients peuvent être adressés à un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques à partir du moment qu'une borréliose de Lyme est suspectée même si elle n'est pas prouvée, quel que soit le résultat de la sérologie pour la borréliose de Lyme,

- si le patient présente des symptômes ne cédant pas à la suite d'un traitement antibiotique suivant les recommandations,
- si une suspicion d'une autre maladie vectorielle à tiques est envisagée,
- pour avoir un diagnostic différentiel.

Le patient peut donc être envoyé à un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques lorsqu'il est traité pour une borréliose de Lyme mais sans amélioration,

- si le patient nécessite un avis complémentaire,
- si le patient a besoin d'examens complémentaires pour confirmer le diagnostic,
- si le patient nécessite une structure pluridisciplinaire pour sa prise en charge avec notamment la possibilité de rechercher des diagnostics différentiels.

Le médecin traitant fait partie intégrante de la prise en charge de son patient même lorsque le patient est adressé à un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques.

Lorsqu'un patient est adressé à un centre de compétences des maladies vectorielles à tiques, le patient remplira un questionnaire de satisfaction sur son parcours de soins. Ce questionnaire peut être rédigé conjointement avec les associations de patients et permet d'améliorer la prise en charge des patients. Le questionnaire sera rempli et envoyé au centre de référence des maladies vectorielles à tiques de rattachement.

#### **5.2.2.1 Le patient a une borréliose de Lyme disséminée prouvée ou possible**

Selon la HAS, une borréliose de Lyme est dite « prouvée » lorsque le patient a été exposé aux tiques et que la clinique est compatible ainsi qu'une sérologie pour la borréliose de Lyme positive.

Selon la HAS, une borréliose de Lyme est « possible » dans un premier cas lorsque le patient a été exposé aux tiques et que la clinique est compatible avec une borréliose de Lyme et que la sérologie soit douteuse ou négative. Ou dans un second cas une borréliose de Lyme est « possible » lorsque le patient a été exposé aux tiques et que la clinique n'est pas conforme à une borréliose et que la sérologie est positive.

Concernant la prise en charge du patient au centre de compétences des maladies vectorielles à tiques, le guide (92) indique d'appliquer les recommandations établies et vues précédemment (donc respecter notamment les molécules et les durées de prescriptions). La HAS recommande de vérifier les contre-indications potentielles et de prévenir le patient des effets indésirables potentiels. Un avis est demandé au centre de référence des maladies vectorielles à tiques de rattachement si les médecins se trouvent devant une borréliose de Lyme possible, ce

qui permet aussi de renseigner ces cas dans la base de données nationale et d'aider la recherche clinique.

Les centres de compétences des maladies vectorielles à tiques proposent un suivi pour tous diagnostics. Le suivi est en lien avec le médecin traitant afin de suivre l'évolution clinique, de continuer les investigations si la maladie évolue de manière défavorable. Le centre de compétence et le médecin traitant se concertent pour décider ensemble de la fréquence et de la durée du suivi en fonction des besoins du patient. Ce suivi en cas de borréliose de Lyme possible ou prouvée se poursuit jusqu'à la fin des symptômes du patient. Si la maladie évolue de façon défavorable après un traitement recommandé et bien pris par le patient, le centre de compétences demande un avis au centre de référence de rattachement, afin de permettre la discussion sur les diagnostics différentiels ou associés mais aussi de l'intérêt d'un deuxième traitement antibiotique. Ce second traitement sera renseigné dans la base nationale par le centre de compétences ou de référence. Dans tous les cas, le suivi se poursuit jusqu'à l'obtention d'un diagnostic et que le patient soit dirigé dans la bonne filière de soins. Lors du suivi, il n'est pas recommandé de faire à nouveau une sérologie pour la borréliose de Lyme.

#### **5.2.2.2 Le patient a des signes cliniques persistants malgré un traitement conforme aux recommandations**

Devant un patient avec des signes cliniques persistants malgré un traitement pris selon les recommandations, quatre facteurs sont à revoir.

- Le diagnostic est vérifié : il peut être remis en cause et les médecins s'assurent que d'autres diagnostics associés n'ont pas été omis (histoire du patient, examen physique, analyse des examens sont étudiés à nouveau). Si le diagnostic initial est modifié, le patient est adressé à un spécialiste adapté.
- Le traitement est vérifié : les molécules utilisées, la posologie, le temps du traitement et l'observance. Si suite à cette vérification, le traitement n'est pas conforme aux recommandations, un nouveau traitement suivant les recommandations peut être initié.
- Des séquelles sont recherchées : les séquelles sont rares mais peuvent diminuer fortement la qualité de vie du patient. Les patients sont informés de l'existence de ces

séquelles et de l'évolution attendue. La prise en charge de ces séquelles doit permettre une amélioration de la qualité de vie du patient et cela est évalué par des questionnaires standardisés. Des traitements symptomatiques médicamenteux et non médicamenteux (rééducation, activité physique...) peuvent être mis en place ainsi qu'une prise en charge pluridisciplinaire. Les traitements anti-infectieux ne sont pas conseillés pour la prise en charge des séquelles. Le centre de compétences des maladies vectorielles à tiques et le médecin traitant choisissent ensemble de la durée et de la fréquence du suivi du patient en fonction des besoins de celui-ci. Le suivi se continue jusqu'à stabilisation des symptômes et que le patient confirme qu'il est bien pris en charge.

- Suite à une symptomatologie fonctionnelle persistante malgré une borréliose de Lyme traitée en suivant les recommandations : cette symptomatologie fonctionnelle peut se manifester par des polyalgies, de l'asthénie, des troubles de la mémoire ou de la concentration notamment. Ces symptômes peuvent être présents plus de 6 mois après le traitement. Lors de la réalisation d'examen complémentaires, si aucune anomalie n'est trouvée, cela ne doit pas mettre en doute les plaintes du patient. La recherche d'un syndrome somatique fonctionnel non lié à la borréliose de Lyme est primordiale en sachant que des symptômes présents avant l'infection peuvent faire suspecter une autre pathologie, en sachant que la borréliose de Lyme peut aussi précipiter une pathologie sous-jacente. La prise en charge doit avoir pour but d'améliorer la qualité de vie du patient et des questionnaires standardisés sont disponibles pour l'évaluation. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et des traitements médicamenteux et non médicamenteux doivent être mis en place. Les traitements anti-infectieux ne sont pas conseillés pour traiter la symptomatologie fonctionnelle persistante. Le centre de compétences des maladies vectorielles à tiques et le médecin traitant choisissent ensemble de la durée et de la fréquence du suivi du patient en fonction des besoins de celui-ci. Ce suivi se continue jusqu'à stabilisation des symptômes et que le patient confirme qu'il est bien pris en charge.

### **5.2.2.3 Diagnostic différentiel ou associé**

Les centres de compétences des maladies vectorielles à tiques peuvent se charger des patients ayant une autre maladie à tiques et des patients suspectés d'en avoir une. Le centre de compétences à ce moment s'occupe du diagnostic, des traitements et du suivi. Le centre de référence dont dépend le centre de compétence peut être sollicité, si besoin, pour le diagnostic ou le traitement du patient.

Les centres de compétences doivent rechercher systématiquement les diagnostics différentiels ou associés. Les centres de compétences des maladies vectorielles à tiques sont normalement des organismes pluridisciplinaires facilitant la prise en charge globale du patient car il a accès à plusieurs spécialités. De plus, les centres de compétences des maladies vectorielles peuvent à tout moment avoir recours au centre de référence dont ils dépendent, lors par exemple, d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le centre de compétences des maladies vectorielles à tiques et le médecin traitant doivent travailler conjointement lors de la recherche des diagnostics du patient.

### **5.2.3 Prise en charge en centre de référence des maladies vectorielles à tiques**

Les centres de référence sont également des centres de compétences des maladies vectorielles à tiques. Les centres de référence des maladies vectorielles à tiques travaillent conjointement avec l'ensemble des centres de compétences dont ils dépendent. Il travaille également avec les médecins traitants et les spécialistes. De plus, les centres de références de toute la France ont pour but d'harmoniser les prises en charges des patients sur tout le territoire.

Les centres de références des maladies vectorielles à tiques proposent une prise en charge pluridisciplinaire selon les besoins du patient (pédiatre, infectiologue, rhumatologue, neurologue, cardiologue, dermatologue, psychologue ou psychiatre, médecin spécialisé dans la douleur, médecin de réadaptation physique, neuropsychologue, avis obstétrical pour les femmes enceintes).

Le centre de référence peut être sollicité suivants plusieurs cas :

- Pour prendre en charge un patient nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire que le centre de compétences des maladies vectorielles à tiques ne peut fournir.

- Pour expertiser les cas complexes (évaluation pluridisciplinaire sur site des patients ou du dossier médical en réunion de concertation pluridisciplinaire).
- Pour des avis médicaux demandés par des médecins généralistes ou spécialistes ou après une consultation auprès d'une infectiologue d'un centre de compétences ou dans le centre hospitalier (ou exerçant en libéral proche de la demeure du patient).
- Pour discuter de la mise en place d'une seconde ligne d'antibiothérapie ou d'une antibiothérapie d'épreuve.
- Pour une inclusion dans un protocole de recherche du centre de référence des maladies vectorielles à tiques.
- Pour partager les outils de prise en charge avec les centres de compétences des maladies vectorielles à tiques (questionnaire de satisfaction, logiciel de consultation spécifique à la borréliose de Lyme, fiche de demande de réunion de concertation pluridisciplinaire...).

Lorsqu'un patient est adressé à un centre de référence des maladies vectorielles à tiques, le patient doit remplir un questionnaire de satisfaction sur son parcours de soins. Ce questionnaire peut être rédigé conjointement avec les associations de patients et permet d'améliorer la prise en charge des patients.

### **5.2.3.1 Les cas complexes nécessitant une expertise pluridisciplinaire**

Les centres de références des maladies vectorielles à tiques proposent des réunions de concertation pluridisciplinaire. Elles se font suite à la demande d'un médecin et avec l'accord du patient. Lors de ces réunions de concertation pluridisciplinaire, les dossiers des patients complexes sont discutés en groupe. Les dossiers médicaux des patients sont transmis avant la réunion sur une adresse e-mail ou une plateforme sécurisée. Le médecin adressant son patient (provenant du centre de compétence ou autre) et le médecin traitant peuvent assister à la réunion de concertation pluridisciplinaire en présentiel ou en visioconférence. La décision prise suite à la réunion de concertation pluridisciplinaire est expliquée au patient par le médecin qui a adressé le patient.

Les centres de référence des maladies vectorielles à tiques réalisent une évaluation ainsi qu'une prise en charge clinique pluridisciplinaire. Les patients adressés au centre de référence

des maladies vectorielles à tiques sont des cas complexes où les explorations diagnostiques et les prises en charges initiales n'ont pas permis de conclure. La discussion de la mise en place d'un second traitement antibiotique se fait avec le centre de référence des maladies vectorielles à tiques car ce choix est pris à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et permet de déterminer les conditions de prescription. Ces cas seront tracés dans la base de données nationales des centres de référence des maladies vectorielles à tiques. Une synthèse médicale avec l'avis du centre de référence des maladies vectorielles à tiques est transmise au patient, au médecin traitant et aux autres médecins correspondants.

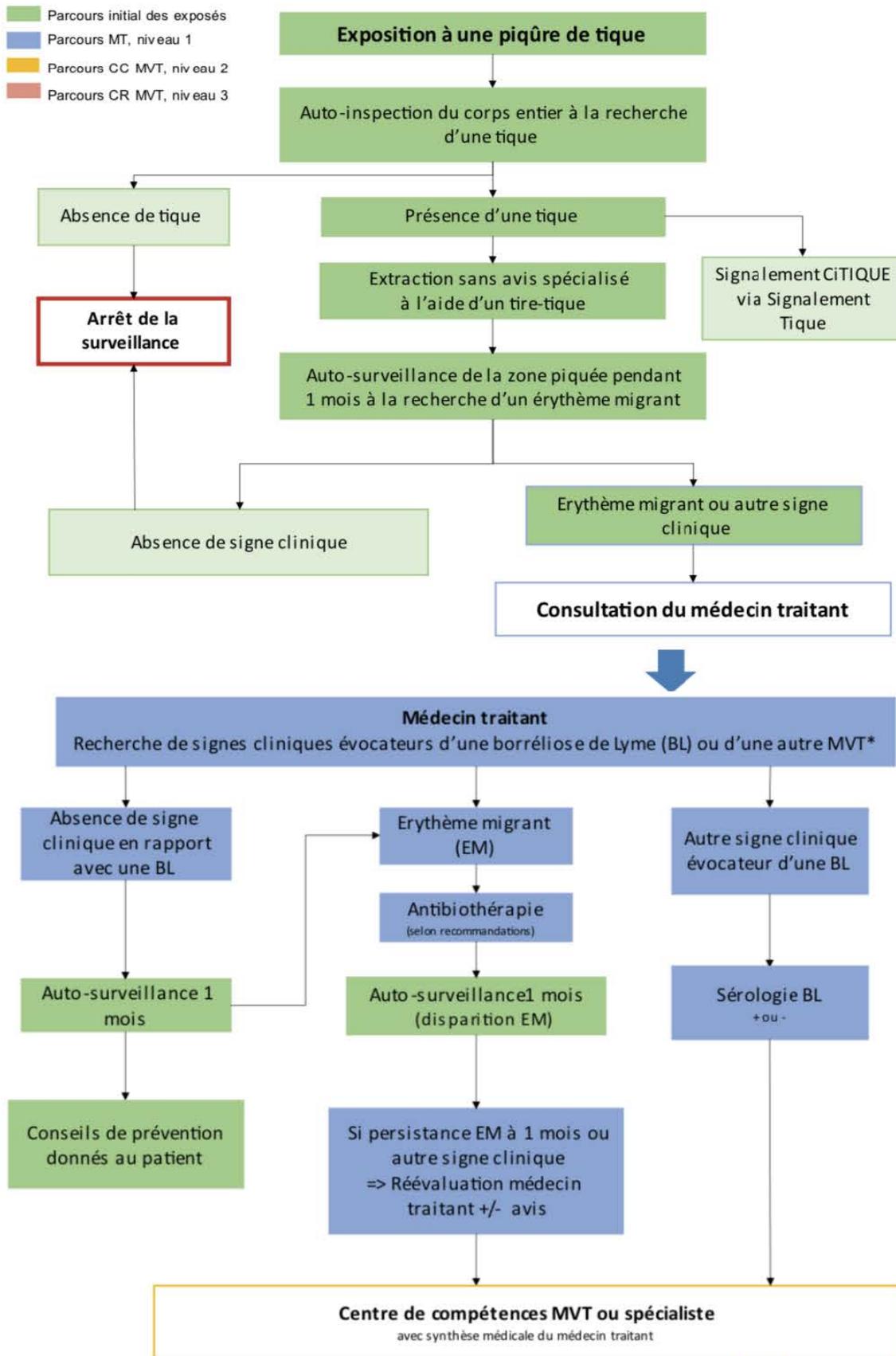
#### **5.2.3.2 La recherche médicale**

Les centres référence des maladies vectorielles à tiques ont pour but de participer à la recherche médicale. Ils ont pour objectif de développer des protocoles de recherche sur la borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques. Ces protocoles peuvent être réfléchis avec les associations de patients et les patients-experts inclus dans le fonctionnement des centres de référence et de compétences des maladies vectorielles à tiques.

#### **5.2.3.3 Les associations de patients et les centres de référence des maladies vectorielles à tiques**

Les centres de référence des maladies vectorielles à tiques et les associations de patients sont en relation pour favoriser un échange régulier afin de recueillir les retours d'expérience du parcours de soins et les attentes afin de mieux prendre en charge les patients et d'améliorer l'information des patients.

La figure 18 illustre le parcours proposé par la HAS dans son guide.(92)



\* En cas de signe clinique évocateur d'une autre MVT, le patient sera directement adressé en CC -MVT +/- CR-MVT

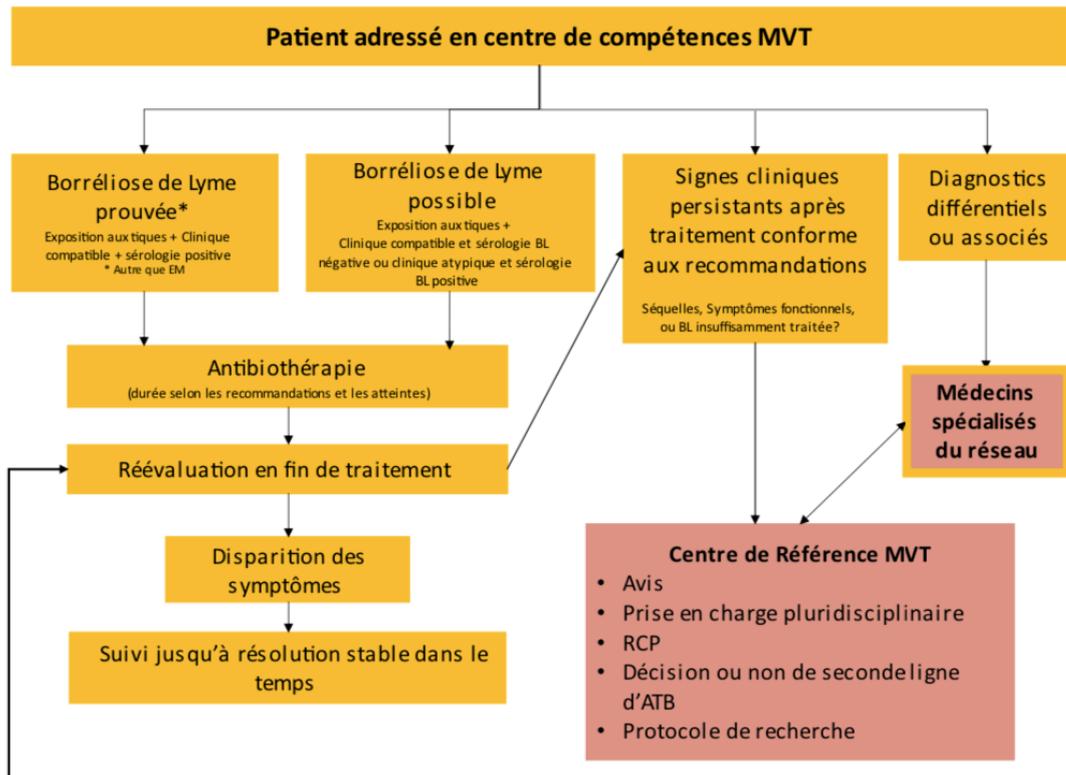


Figure 18 Algorithme du parcours de soins des patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme en France d'après le guide la HAS

### 5.3 Bilan de la situation du parcours de soins en 2021

Dans un premier temps, la crise sanitaire a ralenti la mise en place du parcours de soins. La pandémie a submergé les différents services d'infectiologie en France. Mais d'autres facteurs comme les moyens financiers et humains pour investir dans ce parcours de soins ainsi que la polémique suscitée autour de la maladie de Lyme ralentissent son bon fonctionnement.

D'après le rapport de l'Assemblée nationale de juillet 2021, il existe des problèmes pour le parcours de soins à tous les niveaux. Les médecins généralistes sont en difficultés, les centres de compétences ne sont pas vraiment existants et les centres de référence commencent seulement à exister et leurs résultats sont inégaux. De plus, dans ce rapport il est pointé le manque d'information, de communication et de coordination sur le parcours de soins.

Ce rapport détaille les problèmes rencontrés et propose de solutions pour renforcer le parcours de soins. Ces problèmes et les solutions proposées sont détaillés par la suite.(94)

### **5.3.1 Information, communication et coordination du parcours de soins**

Lors de leur enquête, il est mis en évidence un manque d'information sur le parcours de soins. En février 2021, il était uniquement possible d'obtenir la liste des centres de références sans autres informations. Il était compliqué de connaître le médecin coordonnateur ainsi que la façon d'être prise en charge par le centre. Depuis juin 2021, certains centres de référence ont créé des pages internet pour donner plus d'information sur leur mission. Mais à cette date aucune information n'est disponible pour le centre de Strasbourg ni celui de Clermont-Ferrand. Depuis la publication du rapport, à la date du 4 septembre 2022, le centre de Strasbourg possède une page internet mais le site de Clermont-Ferrand est toujours inexistant. Une partie des sites sont consultables à partir du site CRMVT.fr mais certains ne sont pas rattachés à ce site de référence alors qu'ils existent.

Concernant les centres de compétences, d'après rapport de l'Assemblée nationale de 2021, il est compliqué d'obtenir une liste de ces centres. Quelques agences régionales de santé peuvent fournir une liste mais toutes ne l'ont pas. Certains centres de référence indiquent la liste de centres de compétences que leurs sont attachés.

L'Assemblée nationale dresse comme bilan qu'aucune information n'est claire et facile d'accès et pointe une non harmonisation au niveau national.

Après le manque d'information, la communication laisse aussi à désirer. Les médecins généralistes ne peuvent dans ces conditions orienter convenablement leurs patients vers les centres de compétences ou demander un avis à ceux-ci.

Parallèlement, les centres de référence et de compétences accueillent des patients non adressés par leur médecin généraliste ce qui montre un manque de coordination entre les trois niveaux de prise en charge. Coordination qui est d'autant plus compliquée quand le centre de référence d'un patient peut être aussi le centre de compétence d'un autre patient lorsque son lieu d'habitation est plus près. Les tâches qui doivent normalement être différentes entre un centre de compétence et un centre de référence ne sont pas assez précisées.

Dans le rapport de l'Assemblée nationale, il est rappelé la grande polémique concernant la maladie de Lyme et que toute cette non organisation ne fait que renforcer l'errance des patients alors que le parcours de soins a pour but de faciliter leur prise en charge.

Suite à ces constatations, l'Assemblée nationale a émis des recommandations pour favoriser la communication et l'information :

« Désigner un pilote au sein des agences régionales de santé sur la problématique des maladies vectorielles à tiques. Ce pilote serait en charge de l'information des usagers sur les maladies à tiques, les mesures de prévention, le fonctionnement des tests diagnostiques et le parcours de soins gradués mis en place. »

Les agences régionales de santé (ARS) ont effectivement une place de choix, elles structurent les offres de soins sur leur territoire, préviennent les abus, s'occupent de la santé publique et régule l'offre de soin.

« Accélérer la mise à disposition du site internet commun aux centres de référence sur les maladies vectorielles à tiques, pour dispenser une information claire, harmonisée et accessible sur ces maladies et leur prise en charge au sein du réseau de soins. »

Il est effectivement primordial et urgent que les patients et les médecins puissent accéder facilement à ces informations. De plus, si les informations sont plus faciles à obtenir cela engendrera une prise en charge des patients plus harmonieuse.

« Fournir une information claire et complète aux patients, via les ARS, sur les risques et coûts pouvant être associés à des prises en charge non validées scientifiquement, en France et à l'étranger. »

Il existe de nombreuses dérives suite à des prises en charge non validées scientifiquement, les patients doivent être avertis des risques encourus pour leur santé ainsi que des coûts. Certaines personnes n'hésitent pas à escroquer des patients en errance médicale qui sont alors plus vulnérables car ils n'ont pas de réponses à leurs maux.

### **5.3.2 Le premier niveau, les médecins généralistes**

Les médecins généralistes sont mal informés du parcours de soins comme vu précédemment alors qu'ils sont les praticiens les mieux placés pour commencer le parcours de soins d'un patient présentant des symptômes polymorphes à contrario de spécialistes consultés pour un symptôme particulier. Les médecins généralistes peuvent réaliser la synthèse du dossier médical du patient et adresser par la suite son patient à un centre de compétences si besoin.

Mais comme le dit le rapport de l'Assemblée nationale, cela demande du temps médical important. Temps que la plupart des médecins généralistes déjà surchargés ne peuvent accorder à leur patient. Les médecins « de campagne » situés dans des déserts médicaux sont surchargés alors qu'ils sont certainement confrontés plus fréquemment à la maladie de Lyme car la densité des tiques est plus élevée. Même les médecins « de ville » situés dans des villes dotées de médecins et non des déserts médicaux ne peuvent consacrer des consultations longues alors qu'une consultation standard est de 15 minutes.

Pour cela, l'Assemblée nationale recommande de « prévoir une consultation longue à rémunération majorée pour les médecins généralistes, sur le modèle des consultations complexes et très complexes de l'assurance maladie, pour prendre en charge les patients potentiellement avec la maladie de Lyme avec des symptômes polymorphes et non attribués. »

Effectivement, l'assurance maladie rémunère les médecins pour des consultations complexes et très complexes dans le cadre de pathologies complexes et instables ou dans des situations où l'enjeu de santé publique est important. Les patients en errance médicale souffrant potentiellement de la maladie de Lyme rentrent parfaitement dans ces 2 concepts. Cette recommandation est importante car elle soulève l'égalité d'accès aux soins pour les patients modestes, car sans cette réforme, uniquement les médecins de secteur 2 proposeront de les prendre en charge et donc uniquement les patients pouvant régler des dépassements d'honoraire seront pris en charge.

Une autre problématique pour les médecins généralistes est que face à la polémique de la maladie de Lyme, ils ont une crainte de prendre en charge ces patients. De plus, les médecins sont des fois en manque de formation concernant les maladies vectorielles à tiques. La

reconnaissance d'un érythème migrant ne leur pose pas de problème mais les connaissances scientifiques sur ces maladies étant limitées et en cours, les médecins généralistes ont besoin d'aide pour les formes disséminées.

L'Assemblée nationale émet une deuxième recommandation pour aider les médecins généralistes : « diffuser aux médecins généralistes un questionnaire diagnostique permettant d'assister et d'harmoniser leur prise en charge de patients complexes avec une suspicion de maladie vectorielle à tiques ».

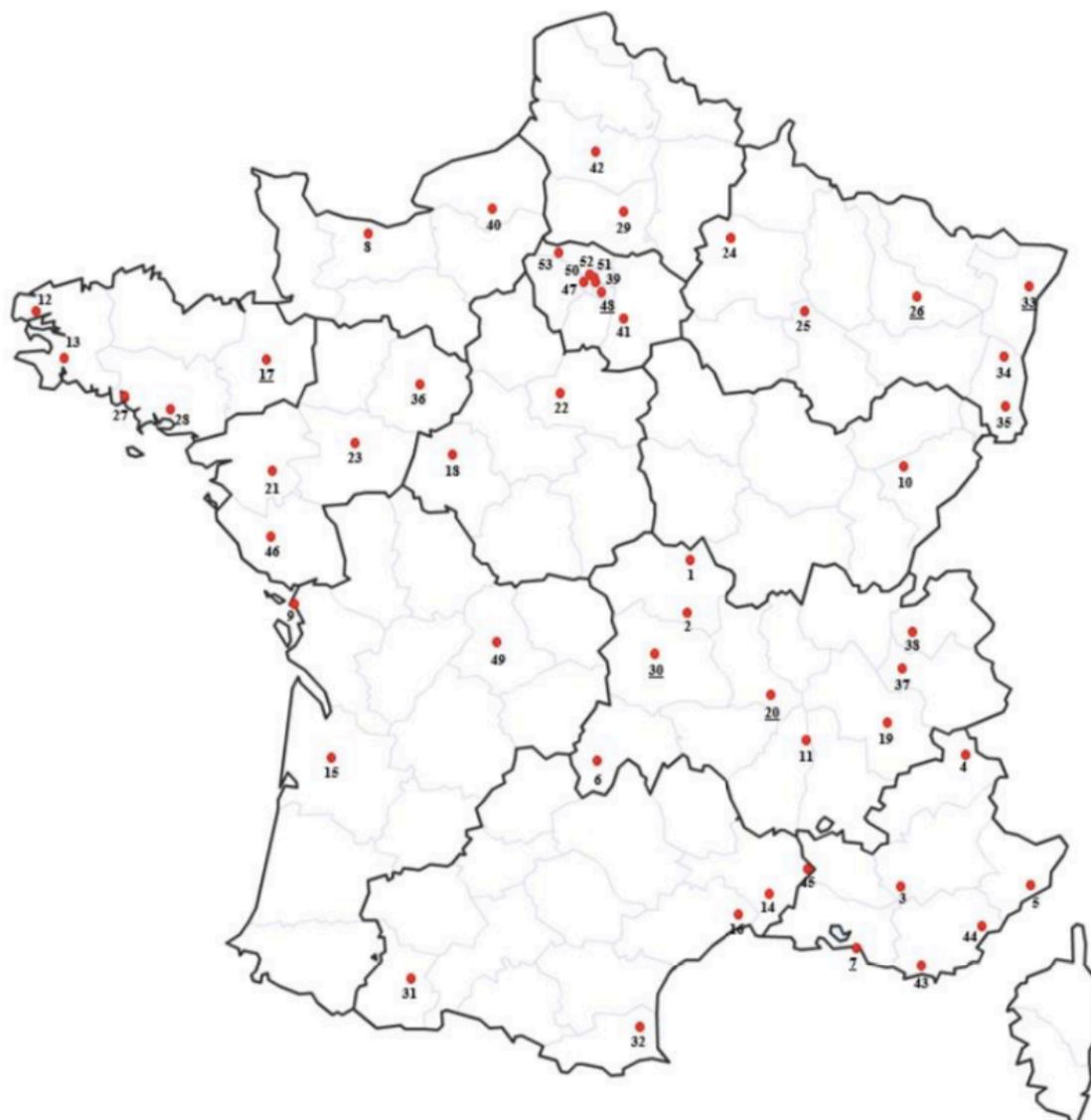
En effet, les médecins généralistes se trouvent isolés face à des patients dont le diagnostic peut être complexe. Un questionnaire diagnostique permettrait d'harmoniser les prises en charges et le recours aux centres de compétence et de faciliter le travail du médecin. De plus, le patient ne serait pas pris en charge différemment qu'un patient dans la ville voisine suivi par un autre médecin, cela pourrait les rassurer.

La dernière recommandation de l'Assemblée nationale pour aider les médecins généralistes est d'« accélérer le déploiement de la base de données TACTIQ afin qu'elle bénéficie sans délai à la médecine de ville, dans le but de guider la prise en charge des patients potentiellement Lyme et de maximiser la remontée de données dès le premier recours. »

La base de données TACTIQ est développée par le centre de référence de Villeneuve-Saint-Georges. Cette base de données consultée par les médecins de ville permettra une harmonisation des prises en charges. De plus, l'avantage d'une base de données est quelle est facilement mise à jour et consultable aisément au cabinet du médecin ou lors d'une consultation à domicile si besoin. Le plus pourrait être de la proposer en application pour être très facilement consultable par tous les professionnels de santé.

### **5.3.3 Le deuxième niveau, les centres de compétences**

Le problème des centres de compétences selon le rapport de l'Assemblée nationale est qu'ils ont une existence plus ou moins fictive. En juillet 2021, une cinquantaine de centres de compétences sont répertoriés. On les retrouve dans la figure 19 (94):



*Figure 19 Répartition des centres de compétence pour les maladies vectorielles à tiques, les chiffres représentent une numérotation des centres (Direction générale de la Santé)*

Nous remarquons que la répartition des centres est disparate. Pour la région Grand Est, nous constatons la présence de peu de centres par rapport à l’Île-de-France alors que la région est fortement touchée par la borréliose.

Ce manque de centres de compétences en région est multifactoriel. Cela est dû à un manque de financement, un manque de temps médical, un manque de secrétaire, un manque de locaux, un manque de spécialités permettant une prise en charge pluridisciplinaire. Au départ, les centres de compétences sont censés pouvoir fonctionner avec la tarification à l’activité mais les centres ont besoin de plus de moyens pour pouvoir s’installer et mettre en place les consultations Lyme dans de bonnes conditions.

Certains centres de compétences existent uniquement sur le papier, il est impossible de les contacter en tant que médecin ou patient et il est impossible d'obtenir de consultations longues dédiées à la borréliose de Lyme. A l'opposé, d'autres centres de compétences se sont investis et s'appuient sur les centres de référence. Ce sont souvent des services d'infectiologie déjà fortement impacté par la maladie de Lyme avant la mise en place du parcours de soins à trois niveaux.

Une autre problématique rencontrée est qu'en fonction du centre de compétences les prises en charge sont différentes. Ce qui n'est pas le but de la mise en place du parcours de soins. Les associations de patients conseillent les patients en les dirigeant vers tel ou tel centre de compétences car les traitements et la prise en charge sera différente. Ceci est un échec de l'harmonisation des prises en charge prévues et reflète la situation controversée des scientifiques. En plus des traitements qui peuvent différer d'un centre à l'autre, les prises en charge aussi sont différentes. Certains centres acceptent de recevoir les patients sans une lettre du médecin traitant alors que d'autres centres la demande. D'autres centres accueillent des patients ne dépendant pas de leur secteur. L'égalité d'un accès aux soins et d'une prise en charge standardisée n'est pas encore possible pour les patients.

L'Assemblée nationale reproche en quelque sorte aussi le manque de transparence des centres de compétence, combien de patients ont-ils reçus ? combien de réunions pluridisciplinaires ont eu lieu ? quels sont les retours des patients sur la prise en charge ? Beaucoup de questions qui restent sans réponses car pour répondre à ces questions il faut du temps, du temps que les professionnels de santé n'ont pas et le manque de financement des centres n'a pas permis d'engager des secrétaires pour collecter les différentes informations et les transmettre. Certains centres de compétences arrivent à fournir ces informations mais le plus souvent c'est parce qu'ils sont aussi centre de référence.

Pour remédier à ces problématiques l'Assemblée nationale émet plusieurs recommandations.

« Accorder sur dossier une dotation aux centres de compétences prouvant leur engagement dans la prise en charge des patients avec une suspicion de maladie vectorielle à tiques, afin de les aider à développer cette activité. »

Le montant de la dotation n'est pas indiqué mais le montant nécessaire est dépendant de chaque centre de compétences en fonction de ses besoins. Cette dotation est un avantage supplémentaire à la tarification à l'activité et permettrait aux centres de compétences de s'investir plus grandement.

« Stabiliser la liste des centres de compétences au premier semestre 2022 au plus tard, et conduire une démarche de labellisation des centres sélectionnés. »

Les ARS demandent une exigence aux centres de compétences et donc des résultats. En échange, les centres bénéficieront d'une dotation. Cette labélisation permettra aussi de mieux identifier les centres de compétences. Cette labélisation permettrait de répondre à la problématique d'obtenir une liste stable des centres de compétences et de pouvoir la faire connaître aux intéressés qui sont les médecins généralistes et les patients.

« Veiller à ce que le maillage géographique des centres de compétences soit cohérent avec la file active des patients, de façon à garantir un délai de prise en charge inférieur à deux mois sur tout le territoire. »

Le territoire français est touché de façon disparate par la maladie de Lyme, ce qui signifie que certaines régions ont besoin de plus de centres de compétences que d'autres. Ces patients en errance médicale ne peuvent pas attendre de longs mois pour avoir une consultation dans un centre de compétences. Cette recommandation est donc importante pour la bonne prise en charge des patients dans un temps raisonnable.

#### **5.3.4 Le troisième niveau, les centres de référence**

Pour rappel, il existe 5 centres de référence. Les centres de référence ont pour mission : l'expertise, d'animer le réseau et de coordonner le réseau. De plus, les centres de référence doivent collecter des données et les faire remonter pour améliorer les connaissances sur les symptômes, leurs causes et les traitements envisageables.

Pour l'instant, d'après le rapport de l'Assemblée nationale ces données ne sont pas disponibles.

Après avoir auditionné les 5 centres, l'Assemblée nationale remarque que les centres se sont déployés de façon très hétérogène.

Certains centres de référence comme celui de Villeneuve-Saint-Georges, ont des locaux spécifiques utilisés pour les consultations Lyme et des consultations pluridisciplinaires sont organisées. A l'inverse, à Strasbourg le centre de référence est fusionné avec les consultations externes d'infectiologie. Les patients sont reçus par un infectiologue et non par une équipe pluridisciplinaire. La situation n'est pas claire pour les patients et les professionnels de santé.

Une autre problématique est de distinguer les patients dits complexes des patients dits très complexes qui normalement ne doivent pas avoir la même prise en charge. Les patients complexes sont adressés aux centres de compétences alors que les patients très complexes dépendent des centres de référence. Pour l'instant les centres de référence sont aussi des centres de compétences et certains centres de compétences n'envoient pas leur patient vers les centres de référence. La situation n'est pas limpide et aucune distinction n'est faite. Cela montre encore une fois la non harmonisation du mode de fonctionnement entre les différents centres.

Concernant l'intégration des associations de patients aux centres de référence, elle est quasi inexistante. La maladie de Lyme est complexe et au cœur d'une polémique, créant un climat non constructif entre les centres de référence et les associations de patients. Le centre de référence de Villeneuve-Saint-Georges et l'association France Lyme font figure d'exemple, ils collaborent ensemble et l'association devrait intégrer le conseil scientifique du centre prochainement.

Les centres de référence ont aussi pour but d'amplifier la recherche sur la borréliose de Lyme et ses symptômes. Une fois de plus, le rapport de l'Assemblée nationale pointe une lenteur dans ce domaine. Le développement du logiciel TACTIQ par le centre de référence de Villeneuve-Saint-Georges cité précédemment, est une initiative attendue mais isolée. Ce logiciel a pour mission de recenser les patients consultants les centres afin de créer une base de données recueillant leur parcours médical, leurs symptômes, leurs traitements dans le but d'homogénéiser les prises en charge et d'être mis à disposition à tous les centres de référence, les centres de compétences et des médecins généralistes.

Dans le rapport de l'Assemblée nationale, il est énoncé des recommandations pour tenter de résoudre les problèmes rencontrés par les centres de référence vus précédemment.

« Réaliser, en lien avec les associations de patients, un recueil des bonnes pratiques pour la prise en charge des patients au sein des centres de référence, et s'en servir comme base pour harmoniser les pratiques à l'échelle nationale. »

Effectivement harmoniser les prises en charge est primordial et les associations de patients doivent avoir un rôle à jouer conjointement aux centres de référence.

« Obtenir que chaque centre de référence définisse un niveau minimal de consultations dédiées aux MVT pour garantir, comme pour les centres de compétences, des délais de consultation inférieurs à 2 mois. »

Chaque territoire français n'a pas les mêmes besoins car le taux d'incidence de la maladie de Lyme n'est pas le même sur le territoire. Les centres de référence peuvent organiser un nombre défini de consultations à la semaine pour répondre aux besoins des patients dépendent de leur territoire.

« Adopter à l'échelle nationale, dans une logique de co-construction avec les associations de patients, un questionnaire de satisfaction pour la prise en charge dans le parcours de soins des MVT. Ce questionnaire inclura des critères relatifs à l'amélioration de la qualité de vie des patients au terme de la prise en charge et sera généralisé dans les centres de référence et de compétence d'ici la fin de l'année 2021. »

Le climat est tendu entre les professionnels de santé et les associations de patients, il faut que les associations de patients soient prises en comptes. Ce questionnaire permettra d'ajuster les prises en charge si elles ne correspondent pas aux besoins des patients et de vérifier l'homogénéité des prises en charge sur le territoire national.

« Organiser et systématiser le suivi à échéances régulières des patients consultant en centre de référence, afin de disposer de données sur les effets à plus long terme de la prise en charge proposée. »

Ce point est important car un patient satisfait de sa consultation du jour c'est positif pour le centre. Mais l'important et le but de tout l'ensemble de ce parcours de soins est que le patient aille mieux sur du long terme donc les interroger au fil des mois permet de recueillir des informations pour constater si la prise en charge est efficace ou non, et donc la possibilité de se rendre compte s'il faut modifier la prise en charge ou non.

« Conduire une première évaluation externe de l'activité des centres de référence dès la fin de l'année 2021, afin d'objectiver certaines données relatives à leur fonctionnement et d'inciter les centres moins avancés à accélérer le déploiement de leurs missions. »

Le cahier des charges n'est pas rempli pour la plupart des centres, cette évaluation permettra peut-être d'accélérer le fonctionnement des centres et donc qu'ils remplissent leurs missions.

### **En résumé**

De bonnes initiatives sont prises par certains centres de référence et de compétences mais il manque cruellement d'une harmonisation au niveau national. Un manque de financement et d'engagement par les autres centres est remarqué. Les associations de patients ne font pas encore partie intégrante du mode de fonctionnement des centres. D'après les constats faits précédemment il y a encore beaucoup d'améliorations à faire. On peut noter quand même l'amélioration de certaines structures de prise en charge, la reprise des travaux de la Haute Autorité de Santé avec l'actualisation de ses recommandations de 2018 et la publication de son guide du parcours de soins. La Covid 19 a permis aussi de mettre en lumière les formes longues suite à des infections et donc de mobiliser la recherche, des financements devraient aussi être octroyés pour aider la recherche et le bon fonctionnement des centres. Il faut poursuivre les efforts pour l'intérêt des patients.

## 6 LES TRAITEMENTS NE SUIVANT PAS LES RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

Les prises en charge vues par la suite ne sont pas recommandées par la Haute Autorité de Santé mais beaucoup de patients ou de médecins se tournent vers ces pratiques ou traitements. Les patients ayant subis un échec suite à un traitement antibiotique ou ayant un mauvais diagnostic et des symptômes persistants sont dans la quête de trouver une solution à leurs problèmes. Par la suite, il sera exposé différents traitements répertoriés dans la littérature.

### 6.1 Une molécule utilisée avec un traitement antibiotique

D'après différents articles, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) permet d'obtenir de bons résultats avec des dosages faibles. Les réactions de Jarisch-Herxheimer sont moindres et moins violentes.

Ces réactions découvertes par les Dr Jarisch et Herxheimer, sont provoquées par la prise d'antibiotiques. Cette réaction engendre une augmentation des symptômes.

Les antibiotiques en tuant les bactéries provoqueraient la libération de toxines qui causent des symptômes.(83,84)

Le traitement par hydroxychloroquine est initié par un demi-comprimé par jour pendant 15 jours. Une augmentation du dosage à un comprimé par jour est possible, correspondant à 200 mg par jour. Le traitement peut être aussi d'un quart de comprimés par jour dans le cas de réactions de Jarisch-Herxheimer trop importantes.

L'hydroxychloroquine est connue pour sa toxicité ophtalmologique, un suivi est donc conseillé mais cette toxicité est présente pour des dosages plus élevés (2 à 3 comprimés par jour) et si la prise est longue (plus d'un an voire plusieurs années).

D'après l'étude *in vitro* de Brorson et Brorson (2002), l'hydroxychloroquine en tant qu'anti-infectieux potentialise les effets des macrolides et permettrait de mieux traiter les formes kystiques et serait donc adaptée au traitement des formes chroniques de Lyme.(95)

## 6.2 Le cocktail de molécules

Le Docteur Richard Horowitz est un médecin américain et un membre fondateur de l'ILADS (International Lyme disease and associated diseases society).

Pour le D. Horowitz, le traitement de Lyme repose sur sa forme : spiralée, kystique, intracellulaire. Il est donc nécessaire pour lui de renouveler les traitements antibiotiques pour que les antibiotiques puissent agir sur le cycle entier de *Borrelia*. D'après le D. Horowitz, les traitements par tétracycline ne sont pas toujours efficaces car la borréliose de Lyme souvent liées à d'autres infections simultanées, provoque une dépression du système immunitaire ce qui rendrait les tétracyclines moins efficaces.

Selon le D. Horowitz, le traitement traditionnel à base de doxycycline ou de céfuroxime pendant 3 semaines est suffisant pour traiter 80% de patients souffrant d'érythème migrant non compliqué. Le D. Horowitz préconise donc un autre traitement pour les érythèmes migrants non compliqués pour être plus efficace que 80% :

- Le premier mois il conseille l'administration d'hydroxychloroquine à 200mg 2x/jour, de doxycycline à 100 mg 2 comprimés 2x/jour, de nystatine à 500 000 UI 2 x 2/jour et de métronidazole ou tinidazole 3x/semaine (750mg/jour si poids<60kg, 1000 mg/jour si 61<poids<75kg, 1500mg/jour si poids>75kg).
- Le deuxième mois il conseille l'administration d'hydroxychloroquine à 200mg 2x/jour, de cefdinir à 300 mg 2x/jour, d'azithromycine 250mg 2x/jour pendant 4 jours d'affilés par semaine avec du métronidazole ou tinidazole les 3 autres jours de la semaine, de nystatine à 500 000 UI 2 x 2/jour.
- Lorsque le patient est asymptomatique pendant deux mois consécutif le traitement antibiotique peut être arrêté et le docteur Horowitz recommande alors de passer à de la phytothérapie pendant plusieurs mois pour éviter toute rechute.

Le D. Horowitz préconise l'ajout d'hydroxychloroquine pour potentialiser l'effet des antibiotiques. Le métronidazole ou le tinidazole sont des antiinfectieux et antiparasitaires et ils sont utilisés dans le but d'éradiquer les formes kystiques. La nystatine est un antibiotique-antifongique, utilisée dans ce cas d'après le docteur Horowitz pour lutter contre une candidose, car selon lui énormément de patients souffrent d'une candidose en même temps qu'une maladie de Lyme. Cette candidose selon le docteur Horowitz peut survenir suite à la

nombreuse prise d'antibiotiques pendant de longues durées mais aussi provoquée par un système immunitaire défaillant à cause de la borréliose de Lyme.

Pour le deuxième mois de traitement, le docteur Horowitz préconise un changement d'antibiotiques notamment en introduisant une céphalosporine pour agir sur les formes spiralées de la bactérie. Ce changement d'antibiotiques pour le docteur Horowitz permet d'atteindre toutes les formes de *Borrelia* et d'éviter son installation dans une forme persistante.(96)

Ces protocoles de traitements semblent très expérimentaux, sans appuis d'autres études hormis celles du docteur Horowitz lui-même pour confirmer l'efficacité de ces prises en charge. Nous pouvons rappeler que dans cet exemple, il s'agit d'un simple érythème migrant non compliqué. Dans d'autres protocoles pour des stades plus grave de borréliose de Lyme du docteur Horowitz, il conseille l'utilisation encore d'autres molécules à ajouter au traitement initial. Cela est très loin des recommandations de la HAS.

Il semble aussi intéressant de comparer les coûts d'un tel traitement dans le cas de l'exemple d'un érythème migrant non compliqué. (tableau 3)

Tableau III Tableau comparatif des coûts des traitements pour un érythème migrant entre la Haute Autorité de Santé et un protocole du docteur Horowitz (Ghestin, communication personnelle)

<p>Traitement recommandé par la Haute Autorité de Santé</p>	<p>Traitement de 1<sup>ère</sup> intention          Doxycycline 200 mg/jour pendant 14 jours → 6,11€          ou          Amoxicilline 1g 3x/jour pendant 14 jours → 12,27€          ou          Traitement de 2<sup>ème</sup> intention          Azithromycine 1000mg le 1<sup>er</sup> jour puis 500 pendant 7 jours          → 22,02 €</p>
<p>Traitement du docteur Horowitz pour deux mois au minimum</p>	<p>Hydroxychloroquine 200mg 2x/jour pendant 60 jours minimum → 6,80€          +          Doxycycline 200 mg/jour pendant 30 jours → 12,22€          +          Nystatine à 500 000 UI 2 x 2/jour pendant 60 jours → 10€          +          Métronidazole 3x/semaine à 1000mg si le patient pèse entre 61 et 75kg pendant 60 jours → 11,60€          ou          Tinidazole 3x/semaine à 1000mg si le patient pèse entre 61 et 75kg pendant 60 jours → 37,44€          +          Cefdinir n'a pas d'équivalent en France donc remplacé par une autre céphalosporine : Céfixime 200 mg 2x/jour pendant 30 jours → 50,56 €          +          Azithromycine 4x/semaine 250mg 2x/jour pendant 30 jours → 44,34€</p>

En suivant les recommandations de la HAS, un traitement pour soigner un érythème migrant non compliqué coûterait entre 6,11€ et 22,02€.

En France, le coût du protocole du docteur Horowitz coûterait entre 135,52€ et 161,36€ pour soigner un érythème migrant non compliqué chez un patient pesant entre 61 et 75 kg, si le patient pèse plus de 75 kg le traitement sera plus onéreux. De plus, le coût est calculé pour deux mois de traitement, en sachant que le docteur Horowitz préconise l'arrêt du protocole lorsque le patient n'a plus de symptômes pendant deux mois consécutifs ce qui voudrait dire que dès le premier jour de prise du traitement le patient n'a plus de symptômes ce qui est impossible donc le coût prévu est forcément un peu plus élevé que la valeur estimée précédemment. Le traitement mise en place par le docteur Horowitz coûte environ sept fois plus chère que le traitement préconisé par la HAS.

## 6.3 Phytothérapie et aromathérapie

Le Dr Orth, guérisseur propose une cure se composant de 5 mesures.(97)

- La prise 2 fois par jour de 5 comprimés de Multiplasan® H 33 et de Multiplasan® GL17 accompagné d'une grande quantité de liquide. Il est recommandé lors de la cure de boire beaucoup. Ces comprimés sont pris dans le but de stimuler le foie.

Le Multiplasan® H33 est composé de : genièvre (antiseptique et diurétique), arrête-bœuf ou bugrane (diurétique), ortie (drainante et évacuatrice de chlorures et d'urée), menthe poivrée (antispasmodique, désinfectante et cholagogue), acore (calmante, sudorifique, antipyrétique et stimule la fonction pancréatique), anis vert (antispasmodique, anti-ballonnement et stimule les glandes pour la bile) , carvi (stimule les glandes digestives, antispasmodique et carminative), fenouil (fluidifie les mucus, expectorant, antispasmodique, carminatif, diurétique cholagogue et antibactérien), sulfate de sodium (laxatif), bicarbonate de sodium (antiacide), carbonate de magnésium (antiacide et laxatif) et chlorure de sodium. A tout cela s'ajoute des sels minéraux pour stabiliser l'équilibre électrolytique et le pH sanguin autour de 7,35. Le Multiplasan® H 33 a une action diurétique, dépurative et stimulante du métabolisme.(98)

Le Multiplasan® GL 17 est composé de : pissenlit (diurétique, stimule la digestion, protecteur du foie et stimule la bile et le pancréas), aigremoine eupatoire (astringente et antiinflammatoire), chardon-Marie (remède pour le foie et les troubles de la vésicule biliaire), chardon béni (production de bile, de salive et de sucs gastriques et remède pour le foie), angélique (stimule la digestion, antispasmodique et immunomodulatrice), artichaut (action antioxydante sur le foie, diminue les triglycérides et le cholestérol), menthe poivrée (antispasmodique, désinfectante et cholagogue), achillée millefeuille (guérit les troubles hépatiques et les spasmes biliaires, diurétique, stimule l'immunité et antivirale), chélideine (remède hépatique, guérit les crampes et les encombrements muqueux des voies biliaires), fenouil (fluidifie les mucus, expectorant, antispasmodique, carminatif, diurétique cholagogue et antibactérien), ményanthe (stimule les sucs digestifs et le métabolisme hépatique), matricaire (antiinflammatoire, cicatrisante, antibactérienne et antispasmodique), gentiane (stimule l'appareil digestif), acore (calmante, sudorifique, antipyrétique et stimule la fonction pancréatique), valériane (calme les nervosités et les crampes au niveau de l'estomac et l'intestin), glucose.(99)

- Avec les comprimés de Multiplasan® H 33 et GL 17, le guérisseur Orth recommande de boire jusqu'à un litre de tisane de verge d'or (une cuillère à soupe par litre). La tisane est préparée en infusion ou par macération à froid durant huit heures. Cette préparation permet de stimuler l'appareil rénal et le protège notamment des baies de genièvre des comprimés de Multiplasan®.
- Prendre 5 gouttes de Mucokohl® D5 le matin. Cette préparation homéopathique est conseillée par le guérisseur Orth pour rendre inoffensif les pathogènes et permettre leur élimination par les selles, les urines et la peau. Le Mucokohl® serait plus efficace avec un régime végétalien.
- Appliquer 3 fois par jour au niveau du creux des genoux et les plis du coude une huile aromatique H-14 composée de plusieurs huiles essentielles (genièvre baies, menthe poivrée, acore, anis, romarin, géranium, carvi, fenouil, eucalyptus, citron, mélisse, sauge, citronnelle, thym, cannelle, clous de girofle, lavande).

Cette huile aurait un effet bactériostatique et bloquerait le développement des borrelies.

- Prendre 0,5 g de propolis avec 0,5 g de cannelle dans un yaourt ou une purée de pommes. Ceci dans le but d'avoir une activité antibactérienne.

Les plantes ont de nombreuses vertus, on ne peut pas remettre en doute leur efficacité et leur utilité face à de multiples pathologies mais ces complexes de plantes comme le Multiplasan® n'ont subi aucune étude contrairement aux médicaments. Il est certain que les plantes peuvent aider et soulager les patients mais sans des études sur leur efficacité pour éradiquer *Borrelia*, peut-on affirmer que tel ou tel complexe de plantes fonctionne contre *Borrelia* ? Grâce à la littérature scientifique, on peut affirmer qu'une plante comme par exemple le pissenlit est diurétique et que l'huile essentiel d'eucalyptus peut être immunostimulatrice mais dans ces préparations est-ce que les dosages sont en corrélation pour avoir de tels actions ? L'absence d'études spécifiques contre *Borrelia* relèguent la phytothérapie et l'aromathérapie à un rôle d'accompagnement d'un traitement antibiotique et ne peut pas être pris seul pour éradiquer *Borrelia* sans preuve scientifique fiable. De plus, il est important de souligner que pour de nombreux patients les traitements naturels ne présentent aucun danger, ni d'effets indésirables

ou d'interactions médicamenteuses. Or beaucoup de patients souffrant de la maladie de Lyme ou pensant l'avoir ont aussi d'autres pathologies. Ces plantes peuvent représenter un danger pour eux si ils ne sont pas bien conseillés par rapport à leur situation.

## **6.4 La médecine holistique**

Définition de médecine holistique : « La médecine holistique est censée s'occuper de l'individu dans sa globalité, et non pas organe par organe, comme le fait la médecine conventionnelle ».(100)

Le docteur Dietrich Klinghart est un médecin germano-américain et il applique une thérapie holistique.

Sa thérapie repose sur quatre principes :

- La maladie est un stress psychique, qui peut être traité avec des mesures psychologiques.
- Le système immunitaire doit être réguler et harmonieux.
- Le corps doit être détoxifié et les toxines et acides évacués.
- Une lutte contre les pathogènes (virus, bactéries et autres) est engagée.

Pour le docteur Klinghardt, le corps doit être débarrassé de neurotoxines, des métaux lourds, des poisons environnementaux et des poisons provenant des amalgames dentaires. Pour cela, il conseille la prise d'antioxydants comme le glutathion, les phospholipides, le DMPS67 (sert dans le cadre de l'élimination des métaux lourds contenus dans les amalgames dentaires), la vitamine C. S'ajoute à cela la prise de substance liant les toxines comme les crudités riches en fibres, la teinture de coriandre, les algues chlorella, la pectine de pomme (protège la paroi intestinale des poisons des bactéries), la poudre de haricot mucuna (propriétés de vermifuge et antitoxique) et des phospholipides de soja (protègent le foie et augmentent ses capacités).

A tout cela peut s'ajouter d'autres mesures comme le drainage lymphatique et l'hydrothérapie du colon dans le but de bloquer la multiplication bactérienne et l'anabolisme des bactéries. Le docteur Klinghardt conseille aussi l'isothérapie par les urines pour stimuler les réactions de défense.

De plus, le docteur Klinghardt conseille la prise de marronnier d'Inde (pour rendre le tissu conjonctif plus perméable), de minéraux et oligoéléments (dont le lithium pour stabiliser le système nerveux central), de sel et vitamine C (pour créer un choc osmotique aux bactéries). Il recommande vivement d'éliminer tout stress électromagnétique ainsi que la prise d'héparine pour dissoudre des agglomérats dans les vaisseaux et de changer ses habitudes alimentaires pour un régime riche en protéines et lipides contenant peu de sucre et d'hydrates de carbone.

Pour lutter contre les pathogènes, le docteur Klinghardt recommande l'utilisation de plantes et de minéraux :

- Griffes du chat avec des propriétés anti-inflammatoires, anticarcinogènes et antivirales.
- Écorce de noni utilisée traditionnellement contre le cancer, l'obésité, l'hypertension, les maladies cardiaques, l'impuissance, les troubles de la vieillesse.
- Ail pour renforcer le système immunitaire et agir contre les mycoses qui accompagnent la borréliose.
- Cardère-menthe en teinture pour améliorer l'immunité et bloquer le développement des bactéries.
- Mellitine de venin d'abeille pour des propriétés antimicrobiennes et guérir le système nerveux.
- Niacine (vitamine B3) pour agir comme antibiotique.(101)

Si nous suivons le raisonnement du docteur Klinghardt, le corps est surchargé en toxines diverses et ne peut plus fonctionner correctement. Il semblerait alors que presque toute la population mondiale serait surchargée en toxines en regard de nos modes de vie actuels et dans ce cas on peut se poser la question : pourquoi sommes-nous pas tous malades que ce soit d'une maladie de Lyme ou d'une autre pathologie ?

## 7 CONCLUSION

---

Actuellement, il existerait 22 espèces de borrélioses à ce jour responsables de la borréliose de Lyme. Ces espèces sont regroupées sous le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. En Europe, les principales espèces retrouvées sont *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia burgdorferi afzelii*, *Borrelia burgdorferi garinii* et *Borrelia burgdorferi bavariensis*. Ces différentes espèces auraient des effets différents car certaines ont un tropisme dermatologique ou neurologique. En France, le vecteur de *Borrelia* sont les tiques du genre *Ixodes*, majoritairement *Ixodes ricinus*. La transmission de la bactérie augmente avec la durée de contact entre la tique et l'humain. Il est important de suivre les recommandations de prévention car à ce jour aucun vaccin commercialisé n'existe pour lutter contre la maladie de Lyme. Les tiques sont aussi porteuses de nombreuses autres maladies vectorielles à tiques et les mesures de prévention sont efficaces pour toutes les maladies vectorielles à tiques. Les tests pour la borréliose de Lyme ont leur limite. Les tests directs ne sont pas réalisables quant aux tests indirects, des réactions croisées sont possibles et une période séronégative existe. De plus, une séropositivité peut indiquer une maladie de Lyme antérieure. Les résultats sont à analyser avec prudence et la lecture des tests doit être réalisée en suivant les directives internationales européennes.

La borréliose de Lyme a différentes formes cliniques et plusieurs degrés de sévérité. Le patient peut souffrir d'un simple érythème migrant ou d'une forme neurologique tardive. Chaque stade de la maladie doit être traité à l'aide d'antibiotique. D'après les recommandations de la HAS, les traitements de première intention pour les multiples stades de la maladie de Lyme sont la doxycycline, l'amoxicilline ou la ceftriaxone dans certains cas. La durée des traitements est de 14 jours à 28 jours. Pour les dosages des traitements de première intention, la doxycycline est à 200 mg/jour, l'amoxicilline est à 3 g ou 6 g/jour et la ceftriaxone à 2 g/jour lorsqu'elle est indiquée. Concernant, l'azithromycine elle est indiquée uniquement en traitement de seconde intention durant 5 à 15 jours selon la forme clinique et avec une dose de charge à 1000 mg le premier jour puis 500 mg les jours suivants. Les recommandations de la HAS sont semblables à celles de plusieurs pays européens. La HAS, en plus de ses recommandations publiées en 2018 pour traiter les patients atteints de borréliose de Lyme, a publié en mars 2022 un guide du parcours de soins. Ce guide permet notamment une meilleure prise en charge des patients. Malheureusement, à ce jour les centres

de référence et de compétences manquement de financement et/ou d'engagement, ce qui ne permet pas d'appliquer le guide de la HAS. Un manque d'harmonisation est remarqué au niveau national pour la prise en charge des patients.

Parallèlement, des patients sont toujours en errance médicale, sans solutions à leurs maux. La conséquence est l'apparition de pratique ne suivant aucune recommandation. Ces pratiques sont indiquées aux patients par des médecins mais aussi par des « guérisseurs ». Ces pratiques peuvent être dangereuses en engendrant par exemple des retards de prise en charge. Quant à d'autres, différentes questions peuvent être soulevées : La balance bénéfice/risque est-elle favorable pour la prise de traitement mêlant de nombreuses molécules pendant des durées aussi longues ? Le coût engendré de ces pratiques à titre personnel pour le patient ou pour la société est-il envisageable ? Un business est né autour de la maladie de Lyme et l'objectif est de protéger les patients et de leur offrir une meilleure prise en charge. Pour cela les patients doivent avoir accès à des soins harmonisés dans tout le territoire.

De nombreux progrès restent à faire face à une hausse des cas (60 033 cas en France en 2020). D'autres méthodes de diagnostic ou une vaccination pour les personnes à risque seraient un début de solution. En attendant, les professionnels de santé doivent être mieux informés pour une bonne prise en charge de ces cas complexes. Plus de moyens doivent être débloqués pour la recherche et pour les centres de compétences et de référence dans l'objectif d'une meilleure prise en charge des patients et éviter le piège de pratiques douteuses.

## 8 BIBLIOGRAPHIE

---

1. Boyer P, Talagrand-Reboul É, Grillon A, Jaulhac B. La borréliose de Lyme et son diagnostic biologique. *Rev Francoph Lab*. 2019(513):44-54.
2. Strnad M, Grubhoffer L, Rego ROM. Novel targets and strategies to combat borreliosis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(5):1915-25.
3. Borréliose de Lyme : données épidémiologiques 2020 [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/borreliose-de-lyme-donnees-epidemiologiques-2020>
4. Strnad M, Hönig V, Růžek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(15):e00609-17.
5. Blanc F. Epidemiology of Lyme borreliosis and neuroborreliosis in France. *Rev Neurol*. 2009;165(8-9):694-701.
6. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect*. 2019;49(5):318-34.
7. APM News. L'association France Lyme porte plainte contre la Spilf pour mise en danger délibérée d'autrui. 2 août 2019; [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com>
8. Talagrand-Reboul E, Boyer PH, Bergström S, Vial L, Boulanger N. Relapsing Fevers: Neglected Tick-Borne Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:98.
9. Kurtenbach K, De Michelis S, Etti S, Schäfer SM, Sewell HS, Brade V, et al. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato*--the key role of host complement. *Trends Microbiol*. 2002;10(2):74-9.
10. Ornstein K, Berglund J, Nilsson I, Norrby R, Bergström S. Characterization of Lyme borreliosis isolates from patients with erythema migrans and neuroborreliosis in southern Sweden. *J Clin Microbiol*. 2001;39(4):1294-8.

11. I. Horowitz RIH. The Use of Dapsone as a Novel “Persister” Drug in the Treatment of Chronic Lyme Disease/Post Treatment Lyme Disease Syndrome. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016;07(03).
12. Citique | Des citoyens et des tiques - un programme de science participative ! [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.citique.fr/>
13. Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques, Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
14. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev*. 2018;42(3):233-58.
15. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med*. 2015;8:1-8.
16. Borréliose de lyme [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme>
17. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med*. 1985;103(1):67-8.
18. Silver HM. Lyme disease during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(1):93-7.
19. Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010;14(6):e494-498.
20. Smith GN, Gemmill I, Moore KM. Management of Tick Bites and Lyme Disease During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(11):1087-91.
21. Schmidt BL, Aberer E, Stockenhuber C, Klade H, Breier F, Luger A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in the urine and breast milk of patients with Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;21(3):121-8.

22. Stricker RB, Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11):1303-6.
23. Rudenko N, Golovchenko M. Sexual Transmission of Lyme Borreliosis? The Question That Calls for an Answer. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(2):87.
24. Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des connaissances sur le risque de transmission des *Borrelia* via les produits sanguins labiles ou les greffes 2017 [Internet]. [cité 15 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/>
25. Haut Conseil de la Santé Publique. Borréliose de Lyme. Modes de transmission [Internet]. 2016 [cité 15 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/>
26. Santé Publique France. maladies vectorielles (dont paludisme) [Internet]. 2022 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>
27. Hautes-Pyrénées P des. Prévention des maladies transmises par les piqûres de tiques [Internet]. 2022 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.hautes-pyrenees.gouv.fr/prevention-des-maladies-transmises-par-les-piqures-a4372.html>
28. Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques, Texte des Recommandations. 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
29. Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques - Autres maladies vectorielles. 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
30. Encéphalite à tiques [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>
31. Médecine tropicale [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/>
32. Eldin C, Jaulhac B, Mediannikov O, Arzouni JP, Raoult D. Values of diagnostic tests for the various species of spirochetes. *Med Mal Infect.* 2019;49(2):102-11.

33. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research. *PloS One*. 2016;11(12):e0168613.
34. Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(3):333-40.
35. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:140.
36. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:241.
37. 14: Le test ELISA - BiOutils [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa>
38. Reslova N, Michna V, Kasny M, Mikel P, Kralik P. xMAP Technology: Applications in Detection of Pathogens. *Front Microbiol*. 2017;8:55.
39. Lawrenz MB, Hardham JM, Owens RT, Nowakowski J, Steere AC, Wormser GP, et al. Human antibody responses to VlsE antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):3997-4004.
40. Liang FT, Steere AC, Marques AR, Johnson BJ, Miller JN, Philipp MT. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):3990-6.
41. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R. *Borrelia burgdorferi* VlsE antigen for the serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2008;27(5):349-54.

42. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagedorn HJ, Schörner C, Mühlshlegel F, et al. Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(13-14):591-600.
43. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis.* 1993;167(2):392-400.
44. Western Blot [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.biolegend.com/nl-nl/western-blot>
45. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;17(1):69-79.
46. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;24(2):118-24.
47. Ogrinc K, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Lusa L, Cerar T, Ružič-Sabljič E, et al. Suspected early Lyme neuroborreliosis in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57(4):501-9.
48. Tumani H, Nölker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology.* 1995;45(9):1663-70.
49. Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*--specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol.* 1991;30(2):197-205.
50. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007;69(10):953-8.
51. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001;184(2):101-22.

52. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1990;28(6):1276-9.
53. Keymeulen B, Somers G, Naessens A, Verbruggen LA. False positive ELISA serologic test for Lyme borreliosis in patients with connective tissue diseases. *Clin Rheumatol.* 1993;12(4):526-8.
54. Molins CR, Delorey MJ, Replogle A, Sexton C, Schriefer ME. Evaluation of bioMérieux's Dissociated Vidas Lyme IgM II and IgG II as a First-Tier Diagnostic Assay for Lyme Disease. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1698-706.
55. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1993;31(12):3090-5.
56. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;33(6):780-5.
57. Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol.* 1998;14(2):117-23.
58. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1883-90.
59. Pfister HW, Neubert U, Wilske B, Preac-Mursic V, Einhäupl KM, Borasio GD. Reinfection with *Borrelia burgdorferi*. *Lancet Lond Engl.* 1986;2(8513):984-5.
60. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect.* 2019;49(2):121-32.
61. Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(1):51-9.

62. Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques, Fiche 2 de recommandation de bonne pratique. 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
63. Un plan d'action national contre la maladie de Lyme [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/politique-de-sante/un-plan-daction-national-contre-la-maladie-de-lyme>
64. Weber R, Evison J, Aebi C, Zimmerli S, Francioli P, Peter O, et al. Borréliose de Lyme 2e partie: clinique et traitement. Rev Med Suisse. 2005;9(060):925-34.
65. Thomas L, Schuhmacher H, Epinal C. Conférence AntiBioEst : Le LYME, toujours le LYME. [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: [http://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/08/Cas\\_cliniques\\_Lyme\\_2-JRI-2007.pdf](http://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/08/Cas_cliniques_Lyme_2-JRI-2007.pdf)
66. Guex-Crosier Y, Herbort CP. Lyme disease in Switzerland: ocular involvement. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1992;200(5):545-6.
67. Blaise S, Fiandrino G, Satger B, Carpentier PH. Lyme disease acrodermitis chronica atrophicans: misleading vascular signs. J Mal Vasc. 2014;39(3):212-5.
68. ChemSpider | Search and share chemistry [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/>
69. DOXYCYCLINE ARROW 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/medicament/doxycycline>
70. Cyclines [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>
71. Lecrat. Doxycycline [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxycycline>
72. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>

73. AMOXICILLINE ALMUS 1 g cp dispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/medicament/amoxicilline>
74. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=amoxicillin> [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=amoxicillin>
75. AZITHROMYCINE ARROW LAB 500 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/medicament/azithromycine>
76. Macrolides [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides>
77. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=azithromycin> [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=azithromycin>
78. CEFTRIAZONE ALMUS 1 g/3,5 ml pdre/solv p sol inj IM - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/medicament/ceftriazone>
79. CEFTRIAZONE ARROW 1 g/10 ml pdre/solv p sol inj IV - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/medicament/ceftriazone>
80. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ceftriazone> [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ceftriazone>
81. PENICILLINE G PANPHARMA 1 MUI pdre p us parentér - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/penicilline\\_g](https://evidal.vidal.fr/medicament/penicilline_g)
82. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=penicilline+#> [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
83. Dhakal A, Sbar E. Jarisch Herxheimer Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557820/>

84. Nykytyuk S, Boyarchuk O, Klymnyuk S, Levenets S. The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis. *Reumatologia*. 2020;58(5):335-8.
85. Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques - Autres maladies vectorielles. Borréliose de Lyme chez les adultes : examens complémentaires et traitements. 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
86. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(9):1103-35.
87. Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique. Borréliose de Lyme (infection à *Borrelia*). 2016;28.
88. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A, Rauer S, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *GMS Ger Med Sci*. 2017;15:Doc14.
89. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. *GMS Ger Med Sci*. 2020;18:Doc03.
90. Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, et al. Diagnostic et traitement de la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société suisse d'infectiologie. *Rev Médicale Suisse*. 2006;9.
91. Haute Autorité de santé. Recommandations de bonnes pratiques - Autres maladies vectorielles. Fiche Symptomatology/Syndrome persistant(e) polymorphe après possible piqûre de tique (SPPT). 2018. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
92. HAS. Guide du parcours de soins - Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme. 2022. [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
93. Centre de Référence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://crmvt.fr/>

94. Assemblée nationale. Rapport de l'Assemblée Nationale sur Lyme [Internet]. 2021 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/lyme/115b4318\\_rapport-information](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/lyme/115b4318_rapport-information)
95. Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol. 2002;5(1):25-31.
96. Horowitz RI, Pietrasik A. Soigner Lyme & les maladies chroniques inexplicées. Vergèze: T. Souccar; 2014. 519-520 p.
97. Storl WD. Guérir naturellement la maladie de Lyme : traitement holistique et utilisations pratiques. Paris: G. Trédaniel; 2013. 116-121 p.
98. Fiche Multiplasan 33 [Internet]. kaardeshop. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cardereshop.fr/c-2152082/fiche-multiplasan-33/>
99. Fiche Multiplasan 17 [Internet]. kaardeshop. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cardereshop.fr/c-2152081/fiche-multiplasan-17/>
100. docThom. Définition de « Médecine holistique » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/285-medecine-holistique/>
101. Storl WD. Guérir naturellement la maladie de Lyme : traitement holistique et utilisations pratiques. Paris: G. Trédaniel; 2013. 188-191 p.

## 9 ANNEXE

Tableau IV Comparatif des recommandations de traitement pour la maladie de Lyme de plusieurs pays européens (Ghestin)

Recommandations	Haute Autorité de Santé	Société Suisse d'infectiologie	Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique	Société Allemande de dermatologie ou de neurologie
Stades de la Borréliose de Lyme	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises <b>ou</b> amoxicilline 1 g 3x/j pendant 14 j</p> <p><u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 1000 mg le 1<sup>er</sup> jour puis 500 mg pendant 7 j</p>	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 10 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg 3x/j pendant 14 à 21 j</p> <p><u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg/j pendant 7 à 10 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j</p>	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 10 à 14 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg à 1 g 3x/j pendant 14 à 21 j</p> <p><u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg/j pendant 5 à 10 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j</p>	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 10 à 14 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg à 1 g 3x/j pendant 14 à 21 j</p> <p><u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg/j pendant 5 à 10 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j</p>
Érythème migrant			<p><u>3<sup>me</sup> intention</u> : cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 j</p> <p><u>4<sup>me</sup> intention</u> : Macrolides azithromycine 1000 mg le 1<sup>er</sup> jour puis 500 mg/j pendant 4 j <b>ou</b> 500 mg/j pendant 7 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 j</p>	
Forme localisée précoce		Si érythème migrant avec symptômes neurologiques ou cardite → traitement comme une forme neurologique ou forme cardiaque respectivement		

Formes disséminées précoces	Érythème migrant à localisations multiples	<u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises <b>ou</b> amoxicilline 1 à 2 g 3x/j pendant 21 j	-	-	<u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 10 à 14 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg à 1 g 3x/j pendant 14 à 21 j
		<u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 1000 mg le 1 <sup>er</sup> jour puis 500 mg pendant 10 j			<u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg/j pendant 5 à 10 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j
	Lymphocytome borrélien	<u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises <b>ou</b> amoxicilline 1 à 2 g 3x/j pendant 21 j	-	-	<u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant 10 à 14 j (30 j si associé à une ACA) <b>ou</b> amoxicilline 500 mg à 1 g 3x/j pendant 14 à 21 j
		<u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 1000 mg le 1 <sup>er</sup> jour puis 500 mg pendant 10 j			<u>2<sup>me</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg/j pendant 5 à 10 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 14 à 21 j
	Neurologique	Ceftriaxone 2 g/j <b>ou</b> doxycycline 200 mg/j pendant 21 j	Si parésie faciale isolée : doxycycline 200 mg/j en 2 prises <b>ou</b> Ceftriaxone 2 g/j pendant 14 à 21 j	doxycycline 200 mg/j en 2 prises <b>ou</b> ceftriaxone 2 g/j pendant 14 j	doxycycline 200 à 300 mg/j en 1 à 3 prises <b>ou</b> ceftriaxone 2 g/j <b>ou</b> cefotaxime 3x 2 g/j <b>ou</b> pénicilline G 4x 5 MOI IU pendant 14 j

			<u>Si neuroborréliose :</u> <u>Ceftriaxone 2 g/j ou</u> <u>Pénicilline 6 x 3-4 MUI</u> pendant 28 j		
	Articulaire	<u>1<sup>re</sup> intention :</u> doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises <b>ou</b> amoxicilline 1 g 3x/j pendant 28 j <u>2<sup>me</sup> intention :</u> <u>ceftriaxone</u> 2 g/j pendant 28 j	doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 30 à 60 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg 3x/j pendant 30 à 60 j  <u>Si arthrite persistante :</u> <u>hydroxychloroquine ou</u> <u>synovectomie envisagés</u>	doxycycline 200 mg/j en 2 prises <b>ou</b> amoxicilline 500 mg 3x/j pendant 28 j <b>ou</b> <u>ceftriaxone 2 g/j</u> pendant 14 à 28 j	-
	Cardiaque	<u>Si patient hospitalisé :</u> <u>ceftriaxone 2 g/j relais par</u> <u>doxycycline 200 mg/j ou</u> <u>amoxicilline 3 g/j dès que</u> <u>possible, traitement de 21</u> <u>j au total</u>  <u>Si patient non</u> <u>hospitalisé :</u> <u>doxycycline 200 mg/j ou</u> <u>amoxicilline 3 g/j dès que</u> <u>possible pendant 21 j</u>	<u>Cardite sans bloc AV III :</u> <u>1<sup>re</sup> intention :</u> doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 14 à 21 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg 3x/j pendant 14 à 21 j <u>2<sup>me</sup> intention :</u> <u>ceftriaxone</u> 2 g/j pendant 14 à 21 j  <u>Cardite avec bloc AV III :</u> <u>ceftriaxone 2 g/j pendant</u> <u>14 à 21 j</u>	<u>Cardite sans bloc AV III :</u> <u>doxycycline 200 mg/j en</u> <u>2 prises pendant 21 j</u>  <u>Cardite avec bloc AV</u> <u>III ou myopéricardite</u> <u>sévère :</u> <u>ceftriaxone 2 g/j pendant</u> <u>14 j</u>	-
	Ophthalmologique	<u>ceftriaxone 2 g/j ou</u> <u>doxycycline 200 mg/j</u> pendant 21 j	-	-	-

Acrodermatite chronique atrophiante	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j pendant 28 j</p> <p><u>2<sup>ème</sup> intention</u> : ceftriaxone 2 g/j pendant 28 j</p>	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 21 à 28 j <b>ou</b> amoxicilline 500 mg 3x/j pendant 21 à 28 j</p> <p><u>2<sup>ème</sup> intention</u> : azithromycine 500 mg pendant 21 j <b>ou</b> cefuroxime 500 mg 2x/j pendant 21 à 28 j <b>ou</b> clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 21 à 28 j</p>	<p>doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 21 à 28 j <b>ou</b> ceftriaxone 2 g/j pendant 14 j</p>	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : doxycycline 200 mg/j en 1 ou 2 prises pendant <b>ou</b> amoxicilline 500 mg à 1 g 3x/j pendant 30 j</p> <p><u>Si manifestations neurologiques liées</u> : doxycycline <b>ou</b> ceftriaxone <b>ou</b> cefotaxime <b>ou</b> pénicilline G pendant 30 j</p>
	Neurologique	<p><u>1<sup>re</sup> intention</u> : ceftriaxone 2 g/j en une fois pendant 28 j</p> <p><u>2<sup>ème</sup> intention</u> : doxycycline 2 g/j pendant 28 j</p> <p><u>Si besoin</u> : Pénicilline G 24 MUI/j pendant 28 j</p> <p><u>Traitement d'épreuve</u> : doxycycline 200 mg/j pendant 28 j si contre- indication azithromycine 1000 mg le 1<sup>er</sup> j puis 500 mg/j pendant 15 j</p>	<p>ceftriaxone 2 g/j pendant 28 j</p>	<p>doxycycline 200 à 300 mg/j en 1 à 3 prises <b>ou</b> ceftriaxone 2 g/j <b>ou</b> cefotaxime 3x 2 g/j <b>ou</b> pénicilline G 4x 5 MUI pendant 14 à 21 j</p>
SPPT			<p>Traitement des symptômes uniquement, aucune indication d'antibiothérapie</p>	<p>Traitement des symptômes uniquement, aucune indication d'antibiothérapie, rechercher un diagnostic différentiel</p>

FACULTE DE PHARMACIE

01 DEC. 2022

ARRIVEE

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29/11/2022

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : GHESTIN Axelle.

Sujet : La maladie de Lyme : les traitements recommandés par  
la Haute Autorité de SantéJury :Président : Béatrice Faivre, Enseignant-chercheur.  
Directeur : Sandrine Capizzi, Enseignant-chercheur.

## Juges :

Christine Schirmeyer, Pharmacien.  
Adeline Millot, Pharmacien.

Vu,

Directeur de thèse : Sandrine Capizzi,  
visa de validation le 18/11/2022.Président de jury : Béatrice Faivre,  
visa de validation le 18/11/2022.Réfèrent des thèses d'exercice,  
visa de validation le 18/11/2022.

Vu et approuvé,

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Nancy, le 21.11.2022



Vu,

La Présidente de l'Université de Lorraine,

Hélène BOULANGER



N° d'enregistrement : 12805 C

N° d'identification : 12805 C

**TITRE**

**La maladie de Lyme : les traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé**

**Thèse soutenue le 29/11/2022**

**Par Ghestin Axelle**

**RESUME :**

En 2016, un quart des français vivant en métropole déclarait avoir été piqué par une tique au moins une fois dans leur vie. En France, 60 000 cas par an sont estimés par le réseau sentinelle, l'incidence de la maladie de Lyme est de 200 cas/100 000 habitants en 2020. Les agents responsables de la maladie de Lyme sont des bactéries du genre *Borrelia* transmis par des tiques. Les manifestations de la maladie peuvent survenir précocement après quelques jours ou tardivement après plusieurs semaines, mois voire années. La maladie de Lyme est un sujet à controverse. En septembre 2016, la mise en place du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques est annoncée. La Haute Autorité de santé est mandatée pour élaborer un protocole national de diagnostic et de soins en s'associant avec la SPILF et la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques. La HAS publie ses recommandations en juin 2018, recommandations non signées par les participants au groupe de travail. Mais en juillet 2021, le rapport de l'Assemblée nationale sur le Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques dénonce une mise en œuvre décevante ainsi qu'une confiance qui s'érode entre les associations de patients et le ministère de la santé. Suite à ce rapport, la HAS publie en mars 2022 un guide du parcours de soins dont l'objectif est une meilleure prise en charge des patients. La maladie de Lyme est un sujet de discordance entre les autorités françaises, les sociétés savantes, les associations de patients et les patients. Cette thèse a pour but de faire le point sur les dernières recommandations publiées de la HAS ainsi que les difficultés rencontrées pour leurs mises en place.

**MOTS CLES :**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Capizzi Sandrine	LCPME Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3,5,6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
③ – Médicament  
⑤ – Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
⑥ – Pratique professionnelle