



**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG**

ANNÉE : 2022

N° : 02

**ANALYSE RETROSPECTIVE DES QUESTIONS ADRESSEES SUR 5 ANS AU
CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES BORRELIA
(JANVIER 2015 A DECEMBRE 2019)**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT MENTION MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

REBOUL Jean-Baptiste

Né le 22 Février 1984
à Montpellier (34)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

LE : 04 JANVIER 2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : M. le Pr Yves HANSMANN (Professeur, Université de Strasbourg)

Directeur de Thèse : M. le Pr Benoit JAULHAC (Professeur, Université de Strasbourg)

Assesseur : Mme la Dre Christelle SORDET (MCU-PH, Université de Strasbourg)

Assesseur : Mme la Dre Lisa DAKAN-BRAUN (Médecin généraliste, Hoerdt)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

| PO224 | NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-------|---|-------------|--|---|
| | ADAM Philippe P0001 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | AKLADIOS Cherif P0191 | NRPô CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| | ANDRES Emmanuel P0002 | RPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 53.01 Option : médecine Interne |
| | ANHEIM Mathieu P0003 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| | Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| | ARNAUD Laurent P0186 | NRPô NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| | BACHELLIER Philippe P0004 | RPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| | BAHRAM Seiamak P0005 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| | BAUMERT Thomas P0007 | NRPô CS | • Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| | Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| | BEAUJEUUX Rémy P0008 | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| | BECMEUR François P0009 | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| | BERNA Fabrice P0192 | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| | BERTSCHY Gilles P0013 | RPô CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| | BIERRY Guillaume P0178 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| | BILBAULT Pascal P0014 | RPô CS | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| | BLANC Frédéric P0213 | NRPô NCS | - Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| | BODIN Frédéric P0187 | NRPô NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| | BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215 | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| | BONNOMET François P0017 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | BOURCIER Tristan P0018 | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| | BOURGIN Patrice P0020 | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| | Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| | BRUANT-RODIER Catherine P0023 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| | Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|--|---|
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRPô NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| CHAKFE Nabil P0029 | NRPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRPô NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0028 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0193 | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique) |
| COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 Neurologie |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRPô CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RPô CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| DEBRY Christian P0049 | RPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe P0199 | RPô NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Mathieu P0188 | NRPô NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRPô CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| FAITOT François P0216 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0208 | NRPô NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoit P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale |
| GANGI Afshin P0062 | RPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GARNON Julien P0221 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRPô NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| GENY Bernard P0064 | NRPô CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick P0200 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| GOICHOT Bernard P0066 | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria P0067 | NRPô CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC | 46.02 Médecine et santé au travail Travail |
| GOTTENBERG Jacques-Eric P0068 | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| HANNEDOUCHE Thierry P0071 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| HANSMANN Yves P0072 | RPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie M0114 / P0209 | NRPô NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation |
| HIRSCH Edouard P0075 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| IMPERIALE Alessio P0194 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189 | RPô CS | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| JAULHAC Benoît P0078 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie P0079 | NRPô CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence P0201 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| KALTENBACH Georges P0081 | RPô CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-------------|---|---|
| Mme KESSLER Laurence P0084 | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain P0085 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| KINDO Michel P0195 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane M0038 / P0174 | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre P0175 | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP | 54.01 Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel P0089 | RPô NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.02 Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202 | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé P0090 | NRPô NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| LAUGEL Vincent P0092 | RPô CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne M0102 / P0217 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie P0190 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre | 42.01 Anatomie |
| LESSINGER Jean-Marc P0 | RPô CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre | 82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie |
| LIPSKER Dan P0093 | NRPô NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-vénéréologie |
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | RPô NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel P0203 | NRPô NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel P0098 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry P0099 | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline P0210 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHÉLIN Carole P0101 | NRPô CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |
| MAUVIEUX Laurent P0102 | NRPô CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | NRPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MENARD Didier P0222 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| MERTES Paul-Michel P0104 | RPô CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Alain M0093 / P0223 | NRPô NCS | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRPô NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRPô CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRPô CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RPô NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges P0114 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric M0111 / P0218 | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael P0211 | NRPô NCS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | RPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRPô NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine P0180 | NRPô CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRPô NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-------------|--|---|
| Mme PERRETTA Silvana P0117 | NRPô NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie Digestive |
| PETIT Thierry P0119 | CDp | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier P0206 | NRPô NCS | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0181 | NRPô CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0123 | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0182 | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRPô CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr RICCI Roméo P0127 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| ROMAIN Benoît M0061 / P0224 | NRPô NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196 | NRPô NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ROUL Gérald P0129 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi | 51.02 Cardiologie |
| Mme ROY Catherine P0140 | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique) |
| SANANES Nicolas P0212 | NRPô NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| SAUER Arnaud P0183 | NRPô NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André P0184 | NRPô NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian P0143 | RPô CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude P0147 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| SCHNEIDER Francis P0144 | NRPô CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen P0185 | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe P0145 | NRPô NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence P0197 | NRPô CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean P0146 | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| STEPHAN Dominique P0150 | NRPô CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien P0152 | NRPô NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine P0153 | NRPô CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis P0155 | NRPô CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel P0156 | NRPô NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis P0157 | NRPô NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| VIDAILHET Pierre P0158 | NRPô CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane P0159 | NRPô NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas P0160 | NRPô CS | • Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre P0162 | NRPô CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------------|-------------|--|--|
| WOLF Philippe P0207 | NRPô NCS | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie P0001 | NRPô CS | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent | NRPô CS | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| HABERSETZER François | CS | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| MIYAZAKI Toru | | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC | |
| SALVAT Eric | CS | <ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP | |

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

| MO142 | NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-------|--------------------------------------|-----|---|---|
| | AGIN Arnaud M0001 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire |
| | Mme ANTONI Delphine M0109 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie |
| | Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| | Mme BIANCALANA Valérie M0008 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| | BLONDET Cyrille M0091 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| | BOUSIGES Olivier M0092 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| | Mme BRU Valérie M0045 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| | Mme BUND Caroline M0129 | | • Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| | CARAPITO Raphaël M0113 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie |
| | CAZZATO Roberto M0118 | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| | Mme CEBULA Hélène M0124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 Neurochirurgie |
| | CERALINE Jocelyn M0012 | | • Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| | CHERRIER Thomas M0136 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| | CHOQUET Philippe M0014 | | • Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| | CLERE-JEHL Raphaël M0137 | | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| | Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138 | | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| | DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| | DELHORME Jean-Baptiste M0130 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| | DEVYS Didier M0019 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| | Mme DINKELACKER Véra M0131 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| | DOLLÉ Pascal M0021 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| | Mme ENACHE Irina M0024 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC | 44.02 Physiologie |
| | Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034 | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| | FELTEN Renaud M0139 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre | 48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie |
| | FILISSETTI Denis M0025 | CS | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| | FOUCHER Jack M0027 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| | GANTNER Pierre M0132 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| | GIES Vincent M0140 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| | GRILLON Antoine M0133 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| | GUERIN Eric M0032 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| | GUFFROY Aurélien M0125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| | Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| | HUBELE Fabrice M0033 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| | KASTNER Philippe M0089 | | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| | Mme KEMMEL Véronique M0036 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| | KOCH Guillaume M0126 | | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 Anatomie (Option clinique) |
| | Mme KRASNY-PACINI Agata M0134 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| | Mme LAMOUR Valérie M0040 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| | Mme LANNES Béatrice M0041 | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| | LAVAUX Thomas M0042 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|---|---|
| LENORMAND Cédric M0103 | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe M0046 | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MIGUET Laurent M0047 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049 | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0050 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Alina M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie M0011 | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PENCREAC'H Erwan M0052 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| PFUFF Alexander M0053 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0094 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme PORTER Louise M0135 | | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| PREVOST Gilles M0057 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0095 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| Mme RIOU Marianne M0141 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| ROGUE Patrick (cf. A2) M0060 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| Mme ROLLAND Delphine M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC | 49.01 Neurologie |
| Mme SABOU Alina M0096 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique |
| SCHRAMM Frédéric M0068 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| Mme SOLIS Morgane M0123 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle M0069 | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique) |
| TALHA Samy M0070 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0039 | | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Marius M0071 | | • Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile M0076 | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0010 | | • Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116 | | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joff rey M0077 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|--------------------------------|---|-----|---|
| Mr KESSEL Nils | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr LANDRE Lionel | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. | Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mme SCARFONE Marianna M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr ZIMMER Alexis | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. | Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|----------------------------|-------|--------------------------------|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0084 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015) |
| Pr Ass. GUILLOU Philippe | M0089 | Médecine générale (01.11.2013) |
| Pr Ass. HILD Philippe | M0090 | Médecine générale (01.11.2013) |
| Pr Ass. ROUGERIE Fabien | M0097 | Médecine générale (01.09.2014) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dre CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu | | 53.03 Médecine générale |

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| Dre DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dre SANSELME Anne-Elisabeth | | Médecine générale |
| Dr SCHMITT Yannick | | Médecine générale |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0086 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0098 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | |
|----------------------------------|---|
| Dr ASTRUC Dominique | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre |
| Dr DE MARCHI Martin | • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS |
| Mme Dre GERARD Bénédicte | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre GOURIEUX Bénédicte | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau |
| Mme Dre LALLEMAN Lucie | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) |
| Dr LEFEBVRE Nicolas | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle | • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine | • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Mme Dre PETIT Flore | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA |
| Dr PIRRELLO Olivier | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO |
| Dr REY David | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile | • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre RONGIERES Catherine | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre WEISS Anne | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

| | |
|-------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique | (2019-2020) |
| Pr KINTZ Pascal | (2019-2020) |
| Pr LAND Walter G. | (2019-2020) |
| Pr MAHE Antoine | (2019-2020) |
| Pr MASTELLI Antoine | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques | (2019-2020) |
| Pre RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FA : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure
d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé
dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté,
sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées
dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de
l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances
pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas
influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets que me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira
pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront
demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse.

A Monsieur le professeur Benoit Jaulhac, merci pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses conseils durant la rédaction de ma thèse.

A Monsieur le professeur Yves Hansmann, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de me donner votre avis sur ce travail.

A Mme la Dre Christelle SORDET, et Mme la Dre Lisa DAKAN-BRAUN, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 12 |
| REMERCIEMENTS..... | 13 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS..... | 17 |
| I. INTRODUCTION..... | 20 |
| II. MATERIEL ET METHODES..... | 24 |
| II.1. POINT LEXICAL..... | 24 |
| II.2. RECUPERATION DES DONNEES..... | 24 |
| II.3. COMPILATION DES DONNEES..... | 25 |
| 3.a. Données administratives :..... | 25 |
| 3.b. Données sur l'interlocuteur..... | 25 |
| 3.c. Données sur le patient :..... | 25 |
| 3.d. Données cliniques :..... | 26 |
| 3.e. Données paracliniques :..... | 26 |
| 3.f. Données sur les traitements prescrits en amont du contact au CNR..... | 28 |
| 3.g. Données sur les réponses apportées par le CNR :..... | 28 |
| 3.h. Données d'évaluations personnelles..... | 29 |
| III. RESULTATS..... | 29 |
| III.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES..... | 29 |
| 1.a. Données générales..... | 29 |
| 1.b. Caractéristiques des interlocuteurs..... | 33 |
| 1.c. Caractéristiques des patients..... | 37 |
| III.2. DONNEES CLINIQUES..... | 39 |
| 2.a. La notion de contact..... | 39 |
| 2.b. Les symptômes..... | 40 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.c. | <i>Les formes cliniques principales</i> | 42 |
| III.3. | DONNEES SUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES | 45 |
| 3.a. | <i>Les sérologies</i> | 45 |
| 3.b. | <i>Autres examens réalisés hors recommandations</i> | 54 |
| 3.c. | <i>Les examens réalisés en fonction de la durée des symptômes et des formes cliniques</i> | 54 |
| 3.d. | <i>Les tests « alternatifs »</i> | 59 |
| III.4. | DONNEES SUR LES TRAITEMENTS | 60 |
| 4.a. | <i>Les traitements « classiques »</i> | 60 |
| 4.b. | <i>Les traitements « alternatifs »</i> | 71 |
| III.5. | LES THEMES DES QUESTIONS POSEES..... | 74 |
| 5.a. | <i>Interprétation des résultats (234/606)</i> | 75 |
| 5.b. | <i>La confirmation d'Indication d'analyses (n=60/606)</i> | 82 |
| 5.c. | <i>Préanalytique / délais / fonctionnement du laboratoire (n=57/606)</i> | 84 |
| 5.d. | <i>Demande de RDV/ consultation / 2nd avis (55/606)</i> | 85 |
| 5.e. | <i>Conduite à tenir (n =39/606)</i> | 86 |
| 5.f. | <i>Tests : performances / Critères diagnostiques (35/606)</i> | 89 |
| 5.g. | <i>Traitements : Indication / confirmation posologie et durée (35/606)</i> | 90 |
| 5.h. | <i>Mode de transmission (20/606)</i> | 91 |
| IV. | DISCUSSION | 94 |
| IV.1. | LA NON-PRISE EN COMPTE DE LA CLINIQUE..... | 94 |
| 1.a. | <i>Les tableaux cliniques « pauvres »</i> | 94 |
| 1.b. | <i>Les patients asymptomatiques</i> | 98 |
| 1.c. | <i>Les « fausses » maladies de Lyme</i> | 98 |
| IV.2. | DIFFICULTES DES PROFESSIONNELS DE SANTE DANS L'INTERPRETATION DES RESULTATS BIOLOGIQUES ET LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DE LA BORRELIOSE DE LYME..... | 101 |
| 2.a. | <i>L'Immunoblot : Un compte-rendu souvent mal compris</i> | 101 |
| 2.b. | <i>Des résultats multiples jugés à tort comme discordants</i> | 104 |

| | |
|--|------------|
| 2.c. Les prescriptions hors recommandations | 105 |
| IV.3. FOIRE AUX QUESTIONS | 107 |
| 3.a. Peut-on éviter les morsures de tique ?..... | 108 |
| 3.b. Comment doit-on retirer une tique en cas de morsure ?..... | 108 |
| 3.c. Puis-je faire analyser la tique qui m'a mordu pour savoir si j'ai un risque de tomber malade ? 109 | |
| 3.d. Je me suis fait mordre par une tique, dans quel délai dois-je réaliser une prise de sang ?..... | 110 |
| 3.e. Je me suis fait mordre par une tique, dois-je prendre des antibiotiques ?..... | 110 |
| 3.f. Quelles sont les caractéristiques de l'érythème migrant?..... | 111 |
| 3.g. Une tâche rouge est apparue suite à une morsure de tique, que dois-je faire?..... | 112 |
| 3.h. Je pense être atteint de la maladie de Lyme, pourquoi mon médecin généraliste ne m'a pas prescrit de prise de sang ou de traitement?..... | 113 |
| 3.i. J'ai entendu dire que les tests n'étaient pas fiables. Puis-je être traité sur la base de mes seuls symptômes ou bien dois-je faire un autre test?..... | 114 |
| 3.j. Où puis-je réaliser un test pour être sûr d'être guéri ?..... | 115 |
| 3.k. J'ai entendu dire qu'une fois atteint de la maladie de Lyme on restait infecté toute sa vie, est-ce vrai ? | 115 |
| 3.l. Quel est le délai d'apparition des anticorps en cas de borréliose de Lyme ?..... | 116 |
| 3.m. Ma sérologie est positive : que faire ?..... | 117 |
| 3.n. Existe-t-il un risque de transmission de Borrelia d'une mère à l'enfant ou par voie sexuelle? | 118 |
| 3.o. Questions spécifiques à l'attention des professionnels de santé : | 119 |
| V. CONCLUSION | 123 |
| ANNEXE 1 : LISTE DES SYMPTOMES PAR CATEGORIES | 126 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 127 |

Liste des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Nombre de mails de demande d'avis, adressés au CNR par mois de 2015 à 2019..... | 30 |
| Figure 2 : Réponses apportées par le CNR aux 606 questions reçues de 2015 à 2019..... | 31 |
| Figure 3 : Répartitions par catégorie professionnelle des interlocuteurs | 33 |
| Figure 4 : Profession et mode d'exercice des 327 professionnels de santé s'adressant au CNR pour avis de 2015 à 2019..... | 34 |
| Figure 5 : Répartition des spécialités des 155 médecins hospitaliers s'étant adressés au CNR de 2015 à 2019..... | 35 |
| Figure 6 : Proportion des particuliers ayant consulté leur médecin généraliste avant demande d'avis au CNR de 2015 à 2019 | 37 |
| Figure 7 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France métropolitaine, 2013-2018, Réseau Sentinelles | 39 |
| Figure 8 : Nombre de dossiers en fonction du nombre de symptômes décrits, parmi 369 demandes d'avis au CNR de 2015 à 2019..... | 40 |
| Figure 9 : Nombre de dossiers en fonction de la durée des symptômes, parmi 142 demandes d'avis adressées au CNR de 2015 à 2019..... | 41 |
| Figure 10 : Types de symptômes attribués à la borréliose de Lyme parmi 369 demandes d'avis adressées au CNR de 2015 à 2019..... | 42 |
| Figure 11 : Diagnostics initialement suspectés par les 366 interlocuteurs demandant un avis bioclinique au CNR de 2015 à 2019..... | 43 |
| Figure 12 : Formes cliniques décrites par les 147 particuliers s'adressant au CNR pour demande d'avis biocliniques de 2015 à 2019..... | 44 |
| Figure 13 : Formes cliniques décrites par les 219 professionnels de santé s'adressant au CNR pour demande d'avis biocliniques de 2015 à 2019..... | 44 |

| | |
|--|----|
| Figure 14 : Proportion de cas confirmés/rejetés par le CNR en fonction de la description clinique initiale des 366 interlocuteurs s'adressant au CNR pour demande d'avis bioclinique de 2015 à 2019. | 44 |
| Figure 15 : Calcul du taux de positivité des premières sérologies réalisées dans le cas de suspicion de NB parmi les demandes d'aide diagnostique adressées au CNR de 2014 à 2019 | 46 |
| Figure 16 : Taux de positivité (ELISA confirmée par IB) des premières sérologies IgG et IgM en fonction de la suspicion initiale des interlocuteurs s'adressant au CNR <i>Borrelia</i> de 2015 à 2019 | 47 |
| Figure 17 : Motifs des 32 sérologies réalisées hors recommandations pour lesquelles le CNR a émis une réserve | 52 |
| Figure 18 : Motif des 94 sérologies réalisées hors recommandations parmi les dossiers adressés au CNR pour avis de 2015 à 2019..... | 53 |
| Figure 19 : Nombre moyen de résultats d'examen complémentaires microbiologiques, en fonction de la durée d'évolution des symptômes en jour, adressés au CNR de 2015 à 2019 (parmi les 147 dossiers présentant cette donnée)..... | 56 |
| Figure 20 : Évolution du nombre de sérologies sanguines réalisées pour suspicion d'EM parmi les demandes d'avis adressées au CNR entre 2015 et 2019 | 58 |
| Figure 21 : Répartition des types de tests positifs à l'origine de la demande d'interprétation des résultats de la part particuliers ou des professionnels de santé au CNR de 2014 à 2019 | 76 |

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Classement des principaux départements de résidence des interlocuteurs du CNR, en pourcentage du nombre total de questions adressées au CNR (n=454). | 38 |
| Tableau 2 : Classement des principaux départements de résidence de 454 interlocuteurs du CNR, en nombre de questions par millions d'habitants. | 38 |
| Tableau 3 : Distinction des taux de positivité des sérologies IgG et IgM..... | 48 |
| Tableau 4 : Sensibilité des tests sérologiques, type d'anticorps présents et examens complémentaires dans les trois phases de la borréliose de Lyme, d'après Jaulhac et al. (6) | 52 |
| Tableau 5 : Comparaison entre les posologies et durées recommandées en 2019 pour le traitement d'un EM et les posologies utilisées chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie avant contact du CNR..... | 63 |
| Tableau 6 : Comparaison entre les posologies et durées recommandées en 2019 pour le traitement de la NB et les posologies utilisées chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie avant contact du CNR..... | 65 |
| Tableau 7 : Comparaison entre les posologies et durées recommandées en 2019 pour le traitement de l'arthrite de Lyme et les posologies utilisées chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie avant contact du CNR..... | 67 |

I. Introduction

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse causée par des bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Nous parlerons par conséquent ici de « borréliose de Lyme » (BL).

Il s'agit d'une maladie vectorielle transmise à l'Homme par la morsure de tiques dures du genre *Ixodes*, infectées par *Borrelia burgdorferi* sensu lato. En Europe, les principales espèces pathogènes sont *B. afzelii*, *B. garinii*, et *B. burgdorferi* sensu stricto.

La BL est une maladie polymorphe évoluant par stades qui peuvent se superposer. La première phase de l'infection, ou BL précoce localisée, correspond à la présentation clinique la plus fréquente : l'érythème migrant (EM).

Plus rarement, en l'absence de traitement antibiotique, l'infection peut également provoquer lors d'une phase secondaire ou « précoce disséminée », survenant dans les 6 mois après le début de l'infection, principalement des manifestations neurologiques (neuroborrélioses précoces) ou rhumatologiques (arthrite de Lyme).

Les neuroborrélioses précoces sont le plus souvent des méningoradiculites (manifestations à type de douleurs radiculaires ou atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens), des méningites isolées ou des méningo-encéphalites.

L'arthrite de Lyme est généralement isolée, il s'agit d'une mono-arthrite ou d'une oligo-arthrite touchant principalement le genou. On peut également retrouver lors de cette phase précoce disséminée, de façon plus exceptionnelle, d'autres atteintes cutanées, comme des lymphocytomes, ou encore des atteintes cardiaques (troubles de conduction) ou oculaires (de

rare observations de PCR *Borrelia* positive dans le tissu oculaire ou de manifestations ophtalmologiques (uvéites, conjonctivites folliculaires, inflammation du vitrée ou de l'uvée) concomitantes d'une neuroborréliose, confirmée par l'analyse du LCR, ont été publiées (1)).

Les manifestations de la phase tertiaire (BL tardive disséminée) sont essentiellement des neuroborrélioses tardives de type encéphalomyélites chroniques et des polyneuropathies sensitives axonales, des cas d'acrodermite chronique atrophiante (ACA), correspondant à une atteinte cutanée des extrémités et des arthrites chroniques, évoluant depuis plus de six mois.

L'aspect polymorphe, des stades secondaires et tertiaires, peut parfois être perçu comme un « refuge » diagnostique par certains patients et professionnels de santé, à la recherche de réponses sur les causes de symptômes chroniques souvent subjectifs (2).

L'incidence de la BL en France est assez stable de 2009 à 2015, avec une estimation moyenne à 55 cas pour 100.000 habitants. Une augmentation a été remarquée à partir de 2016 par le réseau de médecins généralistes Sentinelles, à 84 cas pour 100.000 habitants en 2016 (3,4) ; elle était de 76 cas pour 100.000 habitants en 2019 (5).

Cette augmentation peut être liée à une réelle augmentation du nombre de cas, mais elle peut aussi être en partie le reflet d'une meilleure connaissance de la maladie par les cliniciens et d'une médiatisation croissante de la BL auprès des professionnels de santé et du grand public. En effet, depuis quelques années la BL est régulièrement l'objet de débats et controverses, notamment en raison de sa présentation clinique polymorphe, mais également à cause de ses méthodes diagnostiques le plus souvent indirectes et parfois remises en question sur la scène médiatique.

En effet, outre l'aspect clinique, le deuxième élément participant « au succès » de la BL auprès de certains patients et/ou professionnels de santé comme « maladie refuge », réside dans sa

méthode diagnostique, aucun élément ne pouvant permettre, à lui seul, à un stade disséminé, de certifier la responsabilité de *Borrelia* dans les symptômes d'un patient.

Hormis au stade d'érythème migrant, dont le diagnostic est purement clinique, le diagnostic de la BL disséminée repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques.

Les examens complémentaires à visée diagnostique, reposent essentiellement sur une technique indirecte : la mise en évidence d'anticorps (plus précoces : IgM ou plus tardifs IgG) anti-*Borrelia burgdorferi* s.l. La séroconversion survient entre 3 et 6 semaines et jusqu'à 8 semaines après l'infection par la tique contaminée. Les tests diagnostiques biologiques directs (examen direct par microscope à champ noir, ou mise en culture, ou recherche directe par amplification génique (*Polymerase Chain Reaction* : PCR)), mettant en évidence les spirochètes *B. burgdorferi* s.l, ou leur ADN présents dans les tissus, sont complexes, chronophages et souvent de sensibilité faible.

La sérologie, technique de mise en évidence des anticorps, repose pour la BL sur une stratégie de combinaison séquentielle de deux techniques : un test de première intention de type ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent assay), et pour les positifs et douteux, un test de confirmation de type immunoblot (IB). Cette stratégie présente les meilleures performances en termes de sensibilité et spécificité pour la détection d'anticorps spécifiques anti-*B. burgdorferi* s.l (6). Cette approche en deux temps est actuellement recommandée tant en France, qu'en Allemagne et dans d'autres pays européens ou aux États-Unis (7).

La détection d'anticorps spécifiques anti-*B. burgdorferi* s.l permet uniquement d'affirmer l'existence d'un contact passé de l'organisme du patient avec cette bactérie, et en aucun cas elle ne permet d'affirmer que les spirochètes sont toujours présents ou que l'infection est active. Autrement dit, à partir d'une sérologie positive isolée, il n'est pas possible de distinguer une maladie évolutive, d'un patient guéri, d'un porteur sain. En effet, il est

important de noter qu'après une piqûre infectante, 95% des sujets qui réalisent une séroconversion ne présenteront aucun signe clinique (8).

Ainsi, le diagnostic de la maladie de Lyme nécessite la mobilisation de plusieurs compétences de la part des médecins :

- connaître la maladie (saisonnalité, mode de transmission...) et ses présentations cliniques,
- savoir interpréter un résultat biologique en fonction du contexte (anamnèse, présentation clinique, durée d'évolution des symptômes, prise en compte de la cinétique d'apparition des anticorps...)

En 2002, le Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia* a été créé, avec pour missions la surveillance du vecteur, mais également un rôle d'expertise microbiologique dans le diagnostic de la BL. À ce titre, le CNR a, entre autres, un rôle de conseil, auprès des professionnels de santé, pour la réalisation ou l'interprétation de résultats de laboratoire. Cependant, avec la médiatisation grandissante de la BL, il est de plus en plus directement sollicité par les professionnels de santé, biologistes ou médecins, mais également par des particuliers de plus en plus inquiets et perdus face à cette pathologie et ses méthodes diagnostiques.

Les questions adressées au CNR des *Borrelia*, traduisent les interrogations actuelles en France à ce sujet, et les réponses apportées sont le reflet des principaux manques en matière de connaissance, d'information, ou de formation concernant cette pathologie.

Notre objectif principal, à travers l'étude de ces échanges sur une période de 5 ans, est de synthétiser les principales interrogations des particuliers et des professionnels de santé au sujet de la maladie de Lyme, ainsi que d'analyser les causes potentielles à l'origine de ces

doutes. L'objectif secondaire de l'étude sera d'apporter une réponse claire et validée à ces interrogations qui pourra servir de base à un projet de « Foire aux questions » diffusée par le Centre National de référence des *Borrelia*.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Point lexical

Dans l'ensemble du texte, nous appellerons :

« CNR » le Centre National de Référence des *Borrelia* basé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

« Interlocuteur » : Toute personne s'adressant au CNR, sans distinction de sexe ou de catégorie professionnelle.

Cet interlocuteur pourra être :

- « Professionnel de santé » : Médecins cliniciens ou biologistes s'adressant au CNR.
- « Particulier » : Autre interlocuteur non professionnel de santé.

« Patient » : Fera référence à la personne présentant les symptômes pour lesquels un avis est sollicité. Cette personne pouvant être distincte de l'interlocuteur.

II.2. Récupération des données

Dans un souci de traçabilité, la très grande majorité des réponses apportées par le CNR sont faites par mail, ce qui a permis un archivage des questions et des réponses.

Pour cette étude, l'ensemble des fils de discussions archivés entre janvier 2015 et décembre 2019 ont été imprimés et classés par ordre chronologique pour analyse.

Nous avons répertorié 606 cas ayant fait l'objet de discussions sur cette période.

Les réponses sont réalisées à 97,5% par uniquement deux membres de l'équipe du CNR ce qui présente l'avantage d'une uniformité dans l'information transmise par le CNR.

II.3. Compilation des données

Les différentes variables ont été compilées dans une base de données Excel 2011 permettant un filtrage sur les différents thèmes.

Pour chacun des échanges, nous avons relevé les informations suivantes :

3.a. Données administratives :

- Numéro de dossier créé à partir de la date de réponse finale de la façon suivante : aammjj+n° (exemple 15010501 : premier échange conclu le 05 janvier 2015)
- La date de réponse
- La date de premier contact avec le CNR *Borrelia*
- Calcul du délai de réponse et nombre d'échanges réalisés.

3.b. Données sur l'interlocuteur

En fonction de l'interlocuteur, nous avons noté :

- S'il s'agissait d'un médecin : hospitalier ou privé ? et sa spécialité médicale.
- S'il s'agissait d'un biologiste : hospitalier ou privé ?
- S'il s'agissait d'un particulier : homme ou femme ? S'il écrivait pour lui ou pour un tiers ? Le lien de parenté éventuel avec le tiers ? Un médecin avait-il été consulté en amont ? Généraliste ou spécialiste ? Quelle était la conclusion du médecin ?

3.c. Données sur le patient :

- Sexe et âge
- et département (du patient si précisé, ou à défaut de l'interlocuteur)

3.d. Données cliniques :

- Notion de contact avec une tique, présence d'un facteur de risque d'exposition ?
Nombre d'heures de contact avec la tique ?
- Délai entre le contact ou le début des symptômes et la rédaction du mail.
- Délai entre le contact et le début des symptômes.
- La durée des symptômes
- Description des symptômes attribués à *Borrelia* par catégorie (neurologique, ORL, cutané, musculaire, rhumatologique, cardiovasculaire, pneumologique, ophtalmologique, gynécologique, digestif, divers « fatigue », divers « infectieux », divers « douleurs » et autres).
- Calcul du nombre de symptômes présentés par la formule Excel « NBVAL ».

3.e. Données paracliniques :

3.e.i. Sérologies *Borréliose de Lyme*

- Cinétique : Durée entre le contact et la sérologie n°1 ou à défaut entre le début des symptômes et la sérologie.
- Résultats de la Sérologie n°1
 - ELISA IgG et IgM (positif, négatif, et précision le cas échéant « faible » « douteux », « équivoque », « limite », « modéré », ou « sans précision »...) et taux si précisé.
 - Immunoblot (IB) (positif, négatif, +/- précisions (faible...), ou « non réalisé ») et nombre de protéines positives si précisées.
- Résultats de la Sérologie n°2 : idem plus précision sur la présence d'une séroconversion.

- Résultat de la Sérologie n°3 : idem plus justification de la réalisation de 3 sérologies.
- Résultat de la sérologie n°4 : idem

3.e.ii. Ponctions lombaires (PL)

- Cinétique : Durée entre le contact (ou à défaut le début des symptômes) et la PL 1
- Cinétique : Durée entre la sérologie n°1 et la PL 1
- Résultat de la PL : Protéïnorrhée, nombre de protéines si précisées, leucorrhée et nombre de leucocytes si précisé, glycorrhée, sérologies dans le LCR IgG et/ou IgM (positif, négatif, en cours, non réalisée), IB (idem), Synthèse intra-thécale (SIT) (positive, négative +/- taux si précisé)
- PL 2 : IDEM plus délai entre PL 1 et PL 2
- PL 3 : IDEM plus délai entre PL 2 et PL 3 et justification de la réalisation de 3 PL.

3.e.iii. Autres données de biologies moléculaires

- Résultats de PCR sur sang ; sur vitré ; sur LCR (Lyme ou autre recherche) ; sur liquide articulaire ;
- Résultat de biopsies et cultures éventuelles
- Résultat de bilan auto-immun (Anticorps anti-nucléaires, autres)
- Syndrome inflammatoire

3.e.iv. Sérologies autres

Résultats de sérologies sanguines (EBV, CMV, VIH, Syphilis, *Brucella*, *Coxiella*, autre).

3.e.v. Imageries

Examen normal ou conclusions en cas d'IRM cérébrale, d'IRM médullaire, d'IRM « autre », d'EMG, de scanner (cérébral, ou autre), de PET scan, ou d'autre examen d'imagerie.

3.e.vi. Tests alternatifs

- Précision si un test « alternatif » a été réellement réalisé ou simplement évoqué.
- Précision sur le type de test (LTT, CD57, Microscopie à fond noir, analyse de tique ou autre.)

3.f. Données sur les traitements prescrits en amont du contact au CNR

Posologie et durée de :

- Amoxicilline ou autre pénicilline,
- 1ère 2ème ou 3ème ligne de ceftriaxone, ou autre céphalosporine ;
- 1ère 2ème ou 3ème ligne de doxycycline, ou autre cycline ;
- 1ère 2ème ou 3ème ligne d'azithromycine ou autre macrolide ;
- Autre antibiotique
- Utilisation concomitante d'antiviral ? de corticostéroïdes ? d'Immunoglobulines ?
- Traitement « alternatif ».

3.g. Données sur les réponses apportées par le CNR :

- Nom du répondant.
- Remarques faites par le CNR sur la démarche diagnostique.
- Indication d'examens complémentaires (Examen n°1, Examen n°2, Examen à réaliser si condition)
- Conclusion du CNR, sur données fournies ou suite à la réalisation des examens préconisés, et éléments ou connaissances ayant permis de conclure.
- Consignes données en cas de sérologies douteuses.
- Évaluation du traitement par le CNR.
- Conseils de traitements ou de conduite à tenir donnés par le CNR.

- Résumé de la question et de la réponse.

3.h. Données d'évaluations personnelles

- Thème, sous-thème de la question.
- Suspicion principale ayant motivé la mise en place d'un traitement.
- Évaluation de la démarche diagnostique si critiquable et non évaluée par CNR.
- Conformité du traitement prescrit et de son indication par rapport aux recommandations (durée, posologie, schéma de prise) : pour la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, ou 5^{ème} ligne de traitement.

III. Résultats

III.1. Données démographiques

1.a. Données générales

Au total, nous comptabilisons 606 demandes au CNR entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2019.

Le délai moyen de réponse est de 4,4 jours. Il est de 3,1 jours pour les médecins, de 5,0 jours pour les biologistes et de 5,3 jours pour répondre à des particuliers.

Nous observons une augmentation du nombre de demandes faites au CNR au cours des années. Le nombre de questions posées est ainsi passé de 85/an en 2015 à 157 en 2019.

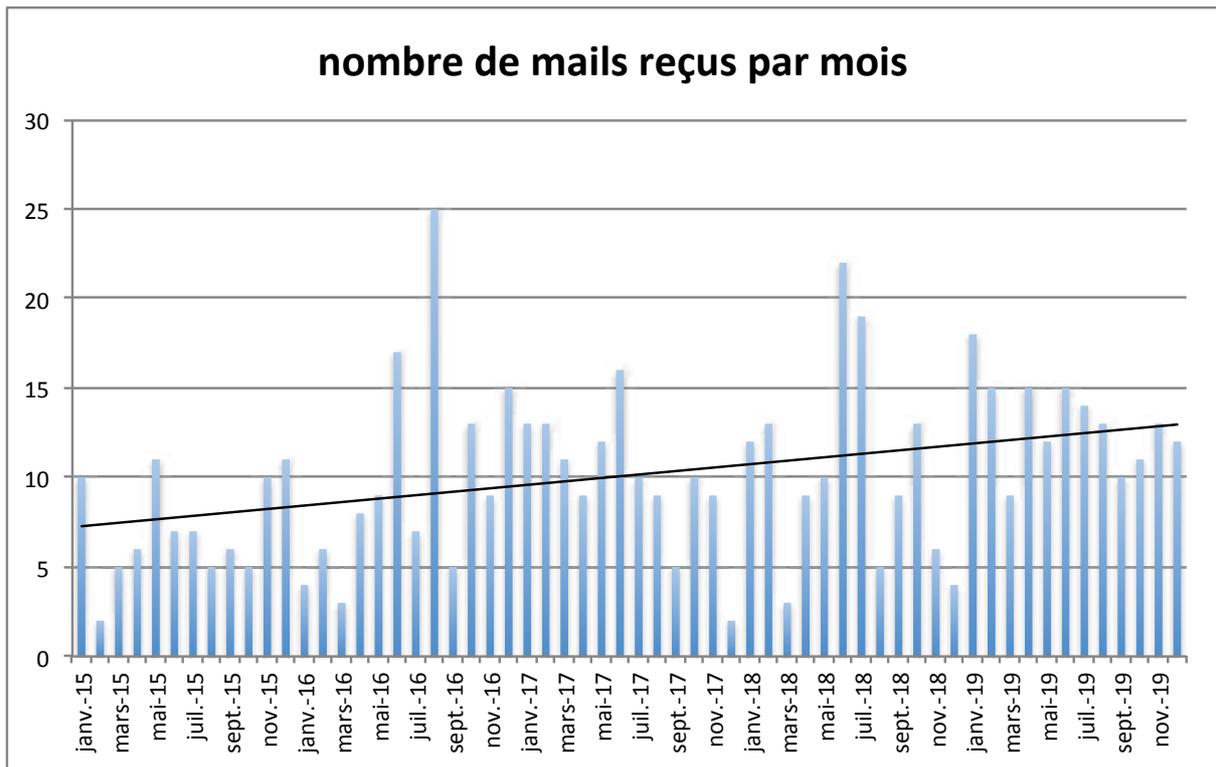


Figure 1 : Nombre de mails de demande d’avis, adressés au CNR par mois de 2015 à 2019

Ces différentes questions peuvent être scindées en deux catégories (voir le diagramme de flux ci-après) :

- Les demandes d’avis reposant sur un cas bioclinique,
- Et les questions « non cliniques », techniques ou portant sur un cas hypothétique.

En prenant pour base cette dichotomie, il est possible de réaliser un diagramme de flux en fonction des réponses apportées.

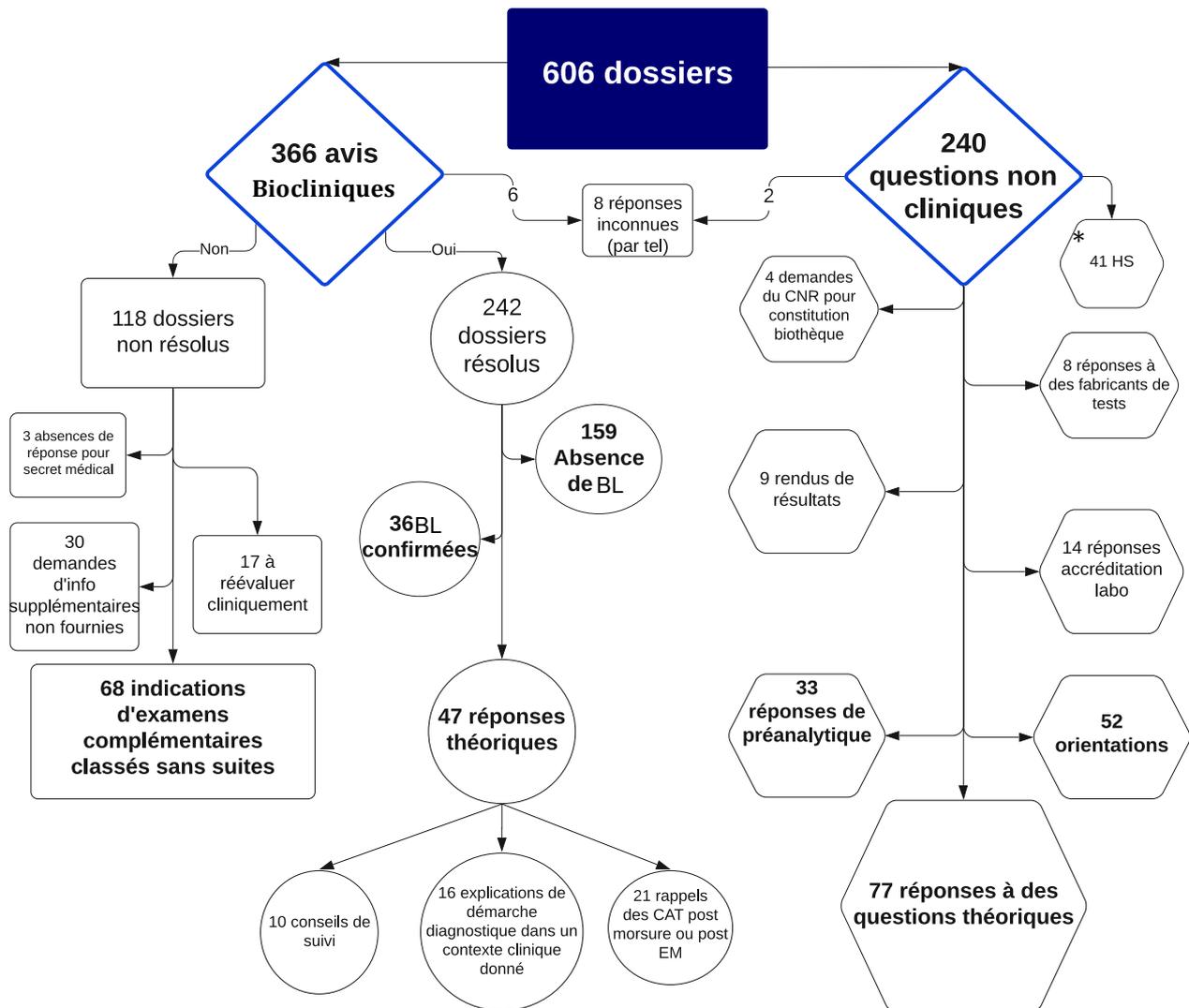


Figure 2 : Réponses apportées par le CNR aux 606 questions reçues de 2015 à 2019

(*Les 41 demandes hors sujets correspondaient principalement à des demandes d'interviews, reportages, d'étudiants ou encore à des questions sur d'autres bactéries que *Borrelia*.)

Sur les 606 dossiers, 366 étaient donc en lien avec une suspicion de borréliose de Lyme sur des arguments cliniques et/ou biologiques. 242 de ces dossiers ont été résolus :

- Dans 159 cas (80 questions de médecins, 18 questions de biologistes, 61 questions de particuliers), l'hypothèse initiale de symptômes ou de résultats biologiques en lien avec *Borrelia* a été écartée.
- 36 borrélioses de Lyme ont été confirmées :

- 20 cas, issus de 13 professionnels de santé (7 neuroborrélioses, 3 EM, 2 ACA et 1 arthrite) et 7 particuliers (6 cas d'EM et 1 granulome) ont donné lieu à une confirmation de diagnostic.
 - Dans 15 cas, le diagnostic a été retenu comme possible par le CNR par principe de précaution.
 - 1 confirmation de syndrome post-Lyme. (association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives après une BL correctement traitée).
- 47 réponses théoriques :
- 10 conseils concernant le suivi post-traitement.
 - 16 explications de démarche diagnostique dans un contexte donné (rappel d'indications ou de non-indication d'examens par exemple).
 - 21 rappels sur la conduite à tenir en cas de morsure de tique (17) ou d'EM (4).

Parmi les 118 dossiers non résolus :

- 3 personnes demandaient une interprétation de résultats biologiques pour un ou une amie, qui n'a pas pu être donnée en raison du secret médical.
- 17 demandes nécessitaient une évaluation ou réévaluation clinique par un médecin. La grande majorité (15/17) de ces demandes émanait de particuliers. Une question d'un pédiatre nécessitait un avis dermatologique, et une demande de biologiste nécessitait une confrontation à la clinique.
- Dans 30 situations le CNR a demandé des informations supplémentaires (âge du patient, localisation géographique, précision des symptômes ou transfert des résultats, etc.) qui n'ont jamais été fournies par l'interlocuteur.
- Dans 68 cas, le CNR a préconisé un ou plusieurs examens complémentaires à but diagnostique. L'échange s'étant alors interrompu, il ne nous a pas été possible de

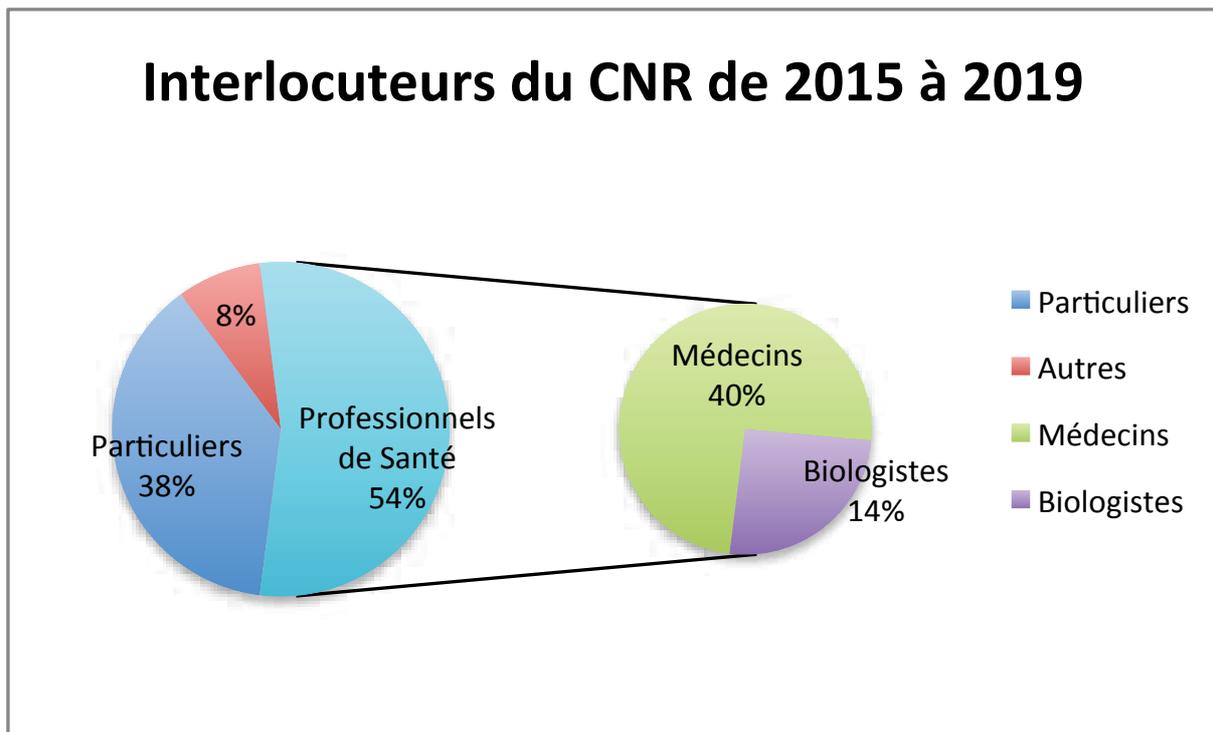
savoir si cette préconisation a été suivie, et dans cette hypothèse quel en a été le résultat.

6 réponses ont été données par téléphone.

1.b. Caractéristiques des interlocuteurs

La majorité des questions (327/606) ont été posées par des professionnels de santé (54%), dont 40,1% par des médecins cliniciens et 13,9% par des biologistes médicaux.

Le grand public (230/606) représentait 38% des interlocuteurs, le reste (49/606) (8%) étant composé d'étudiants, journalistes ou d'autres personnes (fabricants de tests, photographes, anthropologues, etc.).



**Figure 3 : Répartitions par catégorie professionnelle des interlocuteurs
du CNR de 2015 à 2019**

1.b.i. Répartition parmi les professionnels de santé (n=327)

Parmi les professionnels de santé, nous dénombrons :

- 47,4% de médecins hospitaliers ;
- 15,6% de médecins généralistes ;
- 11,3% de médecins spécialistes libéraux ;
- 15,9% de biologistes hospitaliers ;
- et 9,8% de biologistes libéraux.

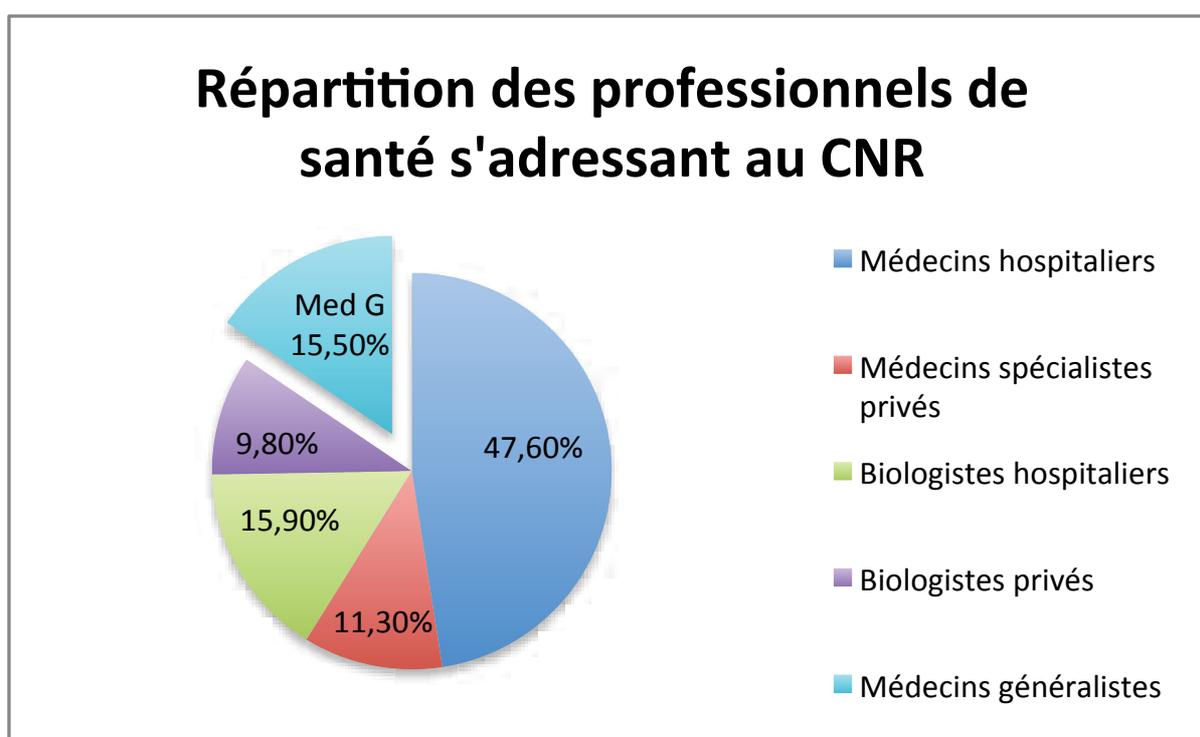


Figure 4 : Profession et mode d'exercice des 327 professionnels de santé s'adressant au CNR pour avis de 2015 à 2019.

1.b.ii. Répartition parmi les médecins hospitaliers (155)

Les médecins du secteur hospitaliers se répartissent de la façon suivante :

- 26,5% d'infectiologues
- 17,4% de neurologues

- 17,4% de pédiatres
- 12,3% de rhumatologues
- 11,6% d'internistes
- 3,9% de dermatologues
- 11% d'autres spécialités (cardio, ORL, gynéco, etc.)

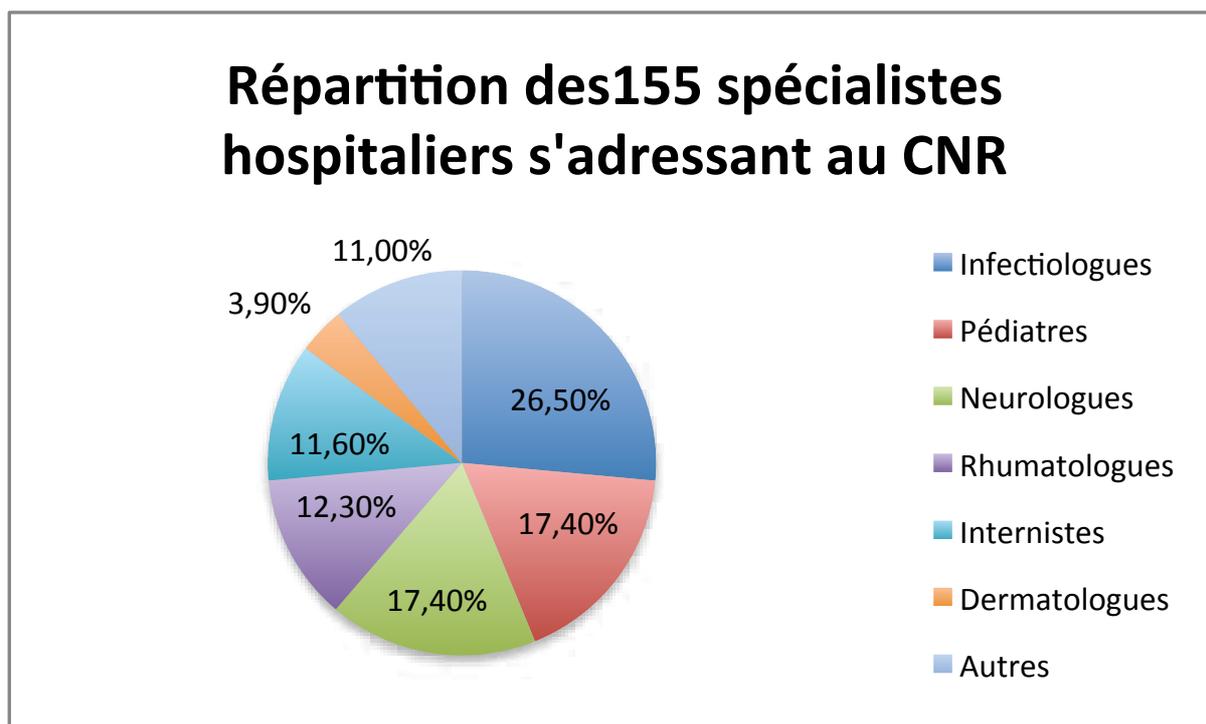


Figure 5 : Répartition des spécialités des 155 médecins hospitaliers s'étant adressés au CNR de 2015 à 2019

1.b.iii. Caractéristiques des particuliers écrivant au CNR (n=230)

Parmi les particuliers les demandes étaient majoritairement féminines 148 (64%), contre 82 interlocuteurs de sexe masculin (36%).

À noter que 86 demandes (37%) de particuliers concernaient une tierce personne.

Si nous excluons les demandes faites pour un mineur, 49 personnes, soit plus d'une demande sur cinq, émanaient d'un particulier, écrivant au sujet d'un parent (n=42) ou bien d'un ami (n=7).

Sur les 230 particuliers s'adressant au CNR :

- Seuls 108 avaient fait état d'une consultation médicale préalable auprès de leur médecin traitant.
- 38 n'avaient pas consulté explicitement leur médecin avant de s'adresser au CNR.
- 5 avaient consulté au moins 3 médecins généralistes différents avant leur demande au CNR.
- Pour les 79 derniers, l'information au sujet d'une consultation médicale préalable n'était pas explicitement donnée ; néanmoins, 31 d'entre eux avaient réalisé une sérologie préalable. Celle-ci ayant pu être réalisée à leurs frais ou bien avoir été prescrite par un médecin.

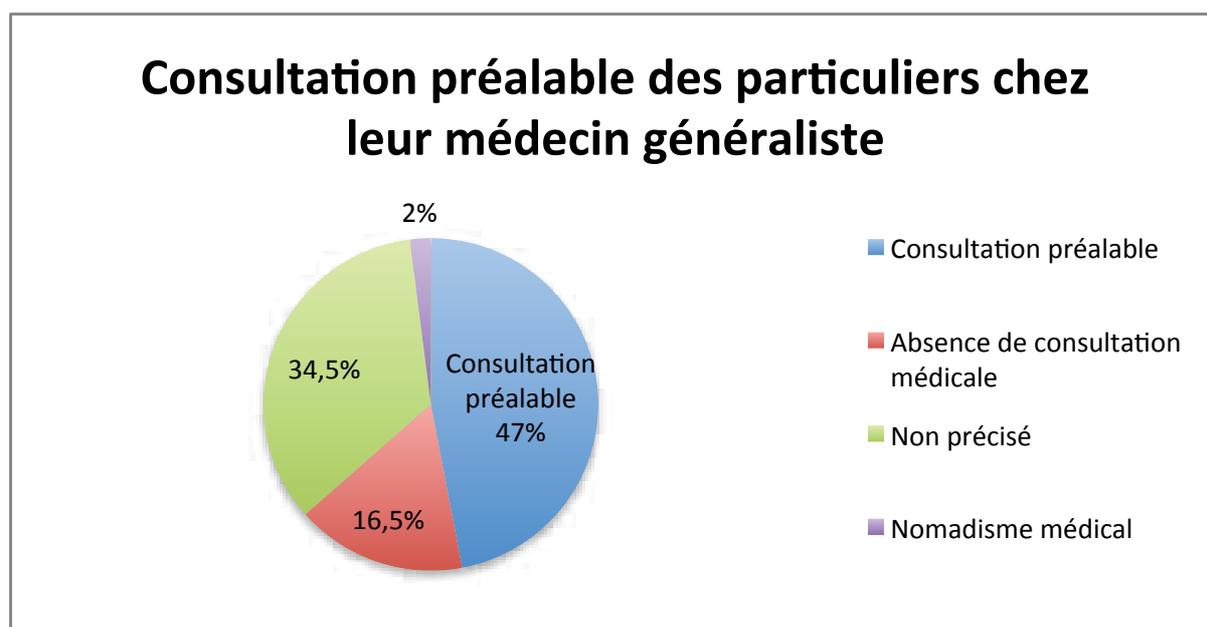


Figure 6 : Proportion des particuliers ayant consulté leur médecin généraliste avant demande d'avis au CNR de 2015 à 2019

1.c. Caractéristiques des patients

Si les particuliers s'adressant directement au CNR sont majoritairement féminins, on ne retrouve pas cette tendance parmi les patients dont il est sujet. En effet, 51,9% des 497 demandes dans lesquelles cette donnée était disponible (professionnels de santé et particuliers réunis) concernaient une patiente.

L'âge moyen des patients pour qui la donnée était disponible (253 dossiers) était de 35 ans.

Lorsque l'on s'intéresse au département où a eu lieu le contact avec la tique, ou, à défaut, le département de résidence de l'interlocuteur, nous recensons 454 dossiers présentant cette donnée.

On constate que la majorité des questions sont émises depuis la région parisienne ou le Bas-Rhin

Tableau 1 : Classement des principaux départements de résidence des interlocuteurs du CNR, en pourcentage du nombre total de questions adressées au CNR (n=454).

| Département | Nbre de questions | % du nbre de questions |
|---------------|-------------------|------------------------|
| Paris | 38 | 8,7% |
| Bas-Rhin | 29 | 6,6% |
| Isère | 16 | 3,7% |
| Gironde | 16 | 3,7% |
| Haute-Garonne | 16 | 3,7% |

Rapporté à la population par département en 2020 (9) les principaux départements ayant le plus recours au CNR sont par ordre décroissant : le Jura, le Bas-Rhin, la Corse-du-Sud, la Haute-Vienne et le Cantal.

Tableau 2 : Classement des principaux départements de résidence de 454 interlocuteurs du CNR, en nombre de questions par millions d'habitants.

| Département | Nbre de questions | Questions par millions d'habitants |
|--------------|-------------------|------------------------------------|
| Jura | 11 | 42,67 |
| Bas-Rhin | 29 | 25,6 |
| Corse-du-Sud | 4 | 24,63 |
| Haute-Vienne | 8 | 21,57 |
| Cantal | 3 | 21,01 |
| Haute-Marne | 3 | 17,72 |
| Paris | 28 | 17,69 |

En dehors de la Corse du Sud et de Paris, ces départements sont situés dans une zone à forte incidence de la maladie de Lyme ou sont limitrophes d'une de ces régions (10).

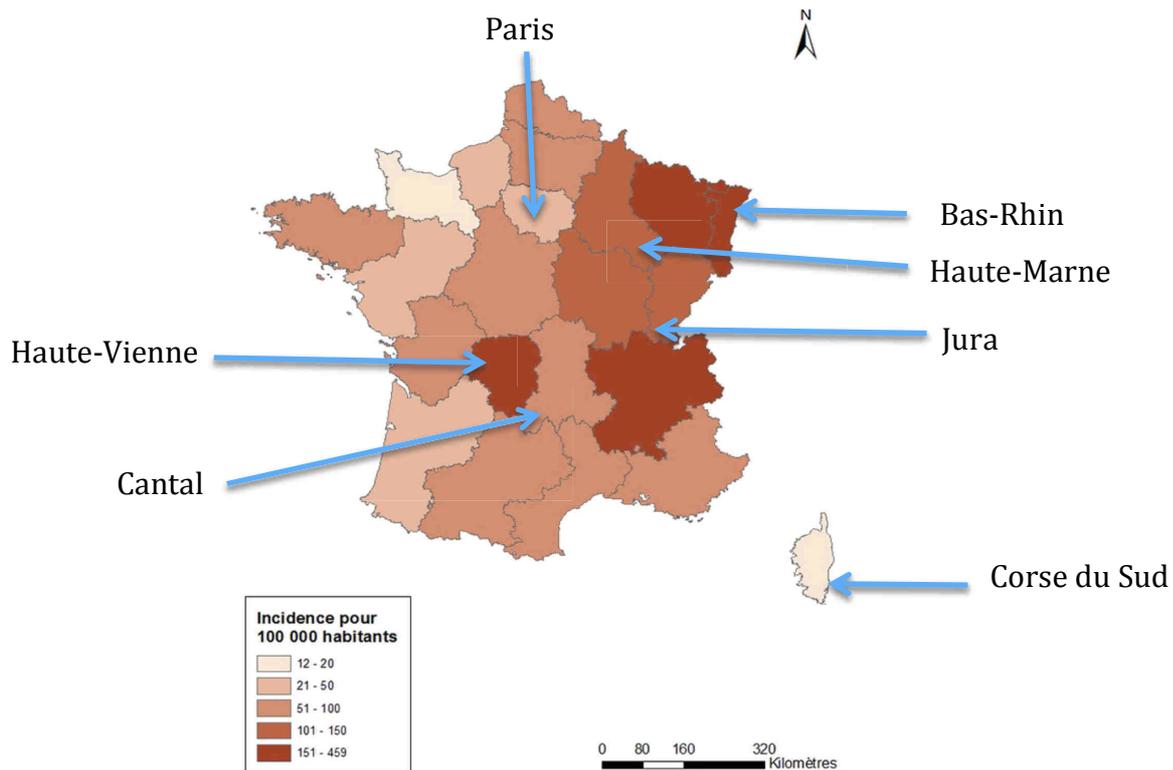


Figure 7 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, France métropolitaine, 2013-2018, Réseau Sentinelles

III.2. Données cliniques

2.a. La notion de contact

Parmi l'ensemble des demandes d'avis (n=606), 147 dossiers déclaraient un antécédent de morsure de tique (24%), 32 présentaient un facteur de risque d'exposition lié à leur mode de vie ou leur profession (5%), et 49 déclaraient un antécédent de maladie de Lyme (23 EM et 26 formes disséminées) (8%).

La notion de contact avec les tiques était donc présente dans 37% des demandes d'avis.

En revanche, le temps d'attachement estimé des tiques en cas de piqûre n'était précisé que dans 11 cas seulement : moyenne à 37h, médiane à 24h.

La question au CNR intervenait en moyenne plus de 2 ans après ce contact (870 jours), avec une médiane à 210 jours.

2.b. Les symptômes

Parmi l'ensemble des demandes d'avis (n=606), des symptômes ont été décrits dans 369 cas. Ceux-ci variaient de 1 à 10 symptômes différents.

Lorsque des symptômes sont décrits (369 dossiers), les patients présentaient le plus souvent 1 à 3 symptômes (dans 294/369 soit 80% des cas).

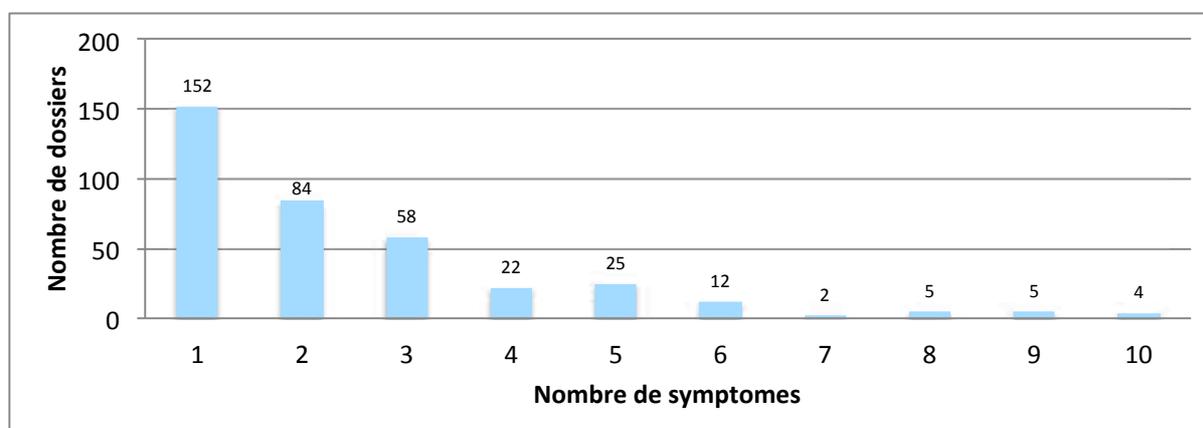


Figure 8 : Nombre de dossiers en fonction du nombre de symptômes décrits, parmi 369 demandes d'avis au CNR de 2015 à 2019.

Dans 142 dossiers (38%), la durée des symptômes était précisée. Ceux-ci évoluaient en moyenne depuis 9 mois.

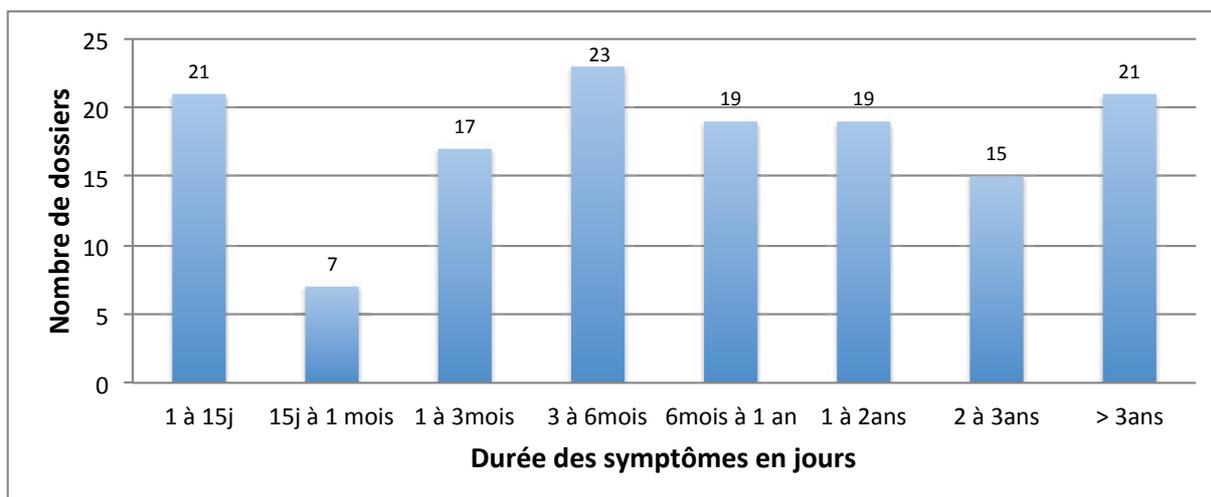


Figure 9 : Nombre de dossiers en fonction de la durée des symptômes, parmi 142 demandes d'avis adressées au CNR de 2015 à 2019.

Les symptômes décrits et attribués à la BL ont pu être classés en 14 catégories (liste complète des symptômes en annexe 1) :

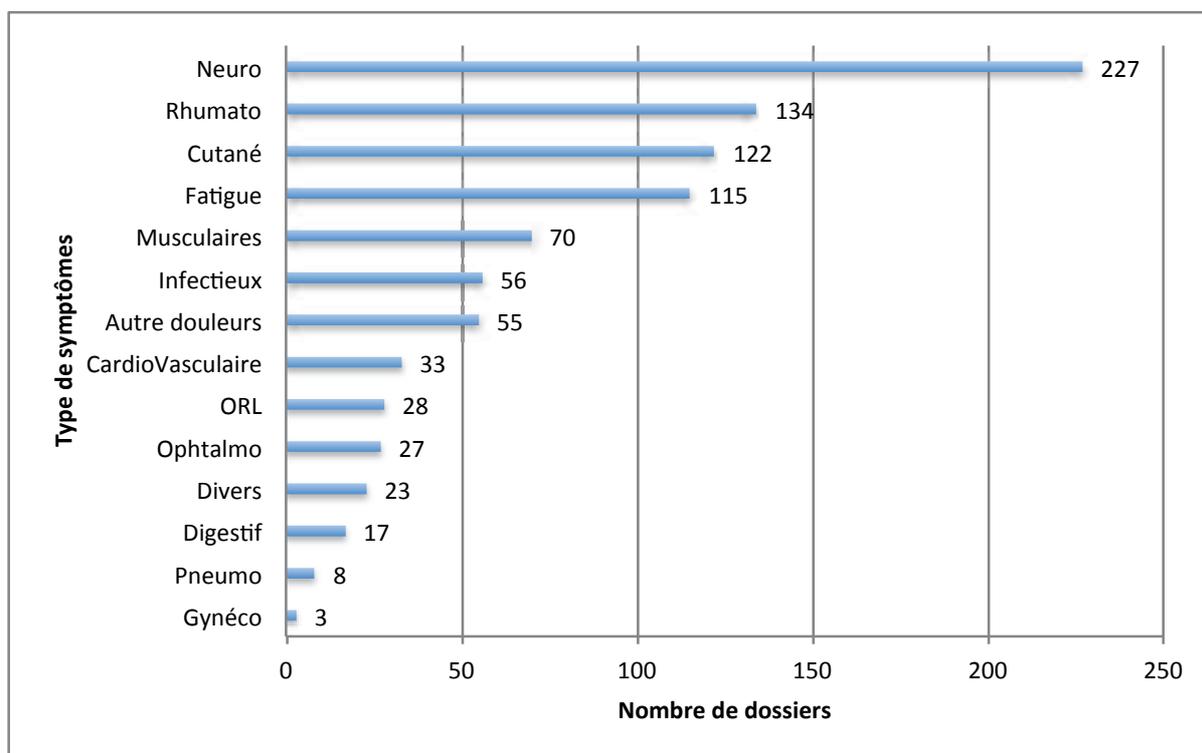


Figure 10 : Types de symptômes attribués à la borréliose de Lyme parmi 369 demandes d'avis adressées au CNR de 2015 à 2019.

2.c. Les formes cliniques principales

Parmi les 366 demandes d'aide diagnostique (« avis biocliniques » dans le diagramme de flux), les principales formes cliniques décrites étaient :

- Des suspicions de neuroborréliose (NB) (27%) ;
- Des sujets « asymptomatiques » (21%), pour qui la suspicion était basée sur des sérologies sanguines isolées ou des morsures asymptomatiques.
- Des suspicions de « Lyme disséminé chronique » (LDC) (19%), catégorie dans laquelle nous avons regroupé toutes les demandes concernant des symptômes non spécifiques et subjectifs (asthénie, polyarthralgies diffuses, myalgies) isolés ou polymorphes, évoluant depuis plus de 3 mois ;
- des érythèmes migrants (13%)
- des atteintes articulaires (12%) (avec notion d'arthrite [6%] ou sans notion d'arthrite [6%])
- des « formes précoces non cutanées » dans lesquelles nous avons classé les syndromes fébriles post-morsure.

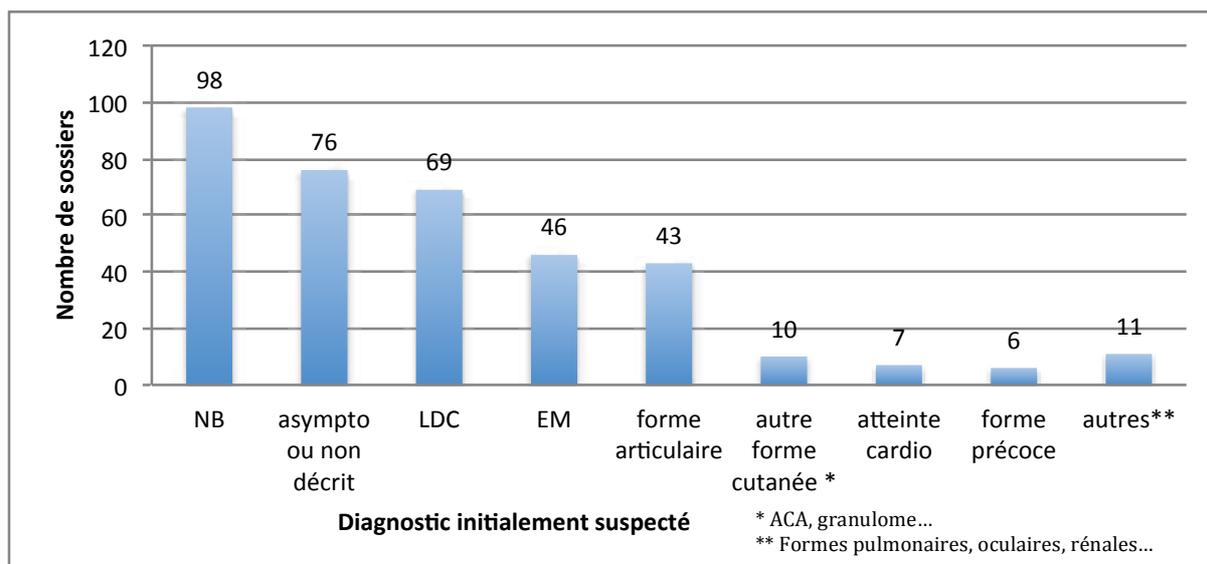


Figure 11 : Diagnostics initialement suspectés par les 366 interlocuteurs demandant un avis bioclinique au CNR de 2015 à 2019.

Proportionnellement, on note beaucoup plus de suspicions basées sur des symptômes polymorphes et subjectifs (catégorie LDC : « Lyme disséminé chronique »), voire inexistants (catégorie « Asympto »), parmi les demandes émanant des particuliers que parmi celles des professionnels (56% vs. 28%).

Les professionnels de santé qui font appel au CNR pour une aide diagnostique le font quant à eux, près de 4 fois sur 10 pour une confirmation de neuroborréliose.

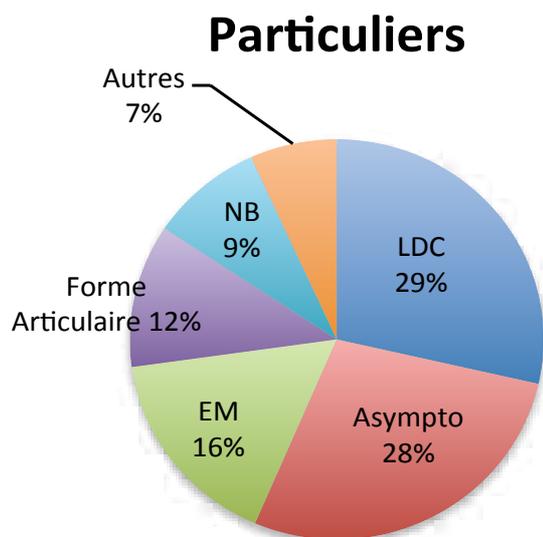


Figure 12 : Formes cliniques décrites par les 147 particuliers s'adressant au CNR pour demande d'avis biocliniques de 2015 à 2019

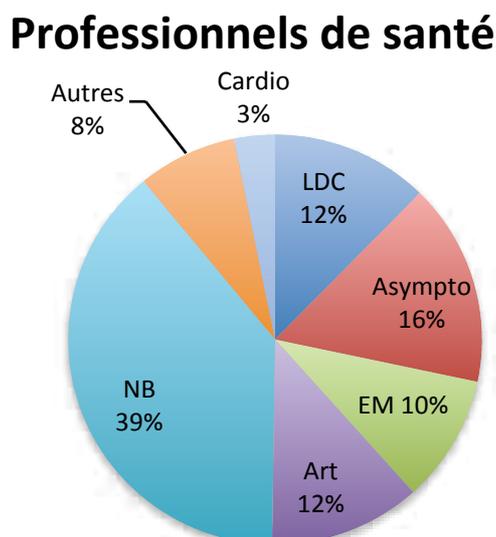


Figure 13 : Formes cliniques décrites par les 219 professionnels de santé s'adressant au CNR pour demande d'avis biocliniques de 2015 à 2019

Parmi l'ensemble des demandes classées dans la catégorie « Lyme disséminé chronique », aucune n'a donné lieu à une confirmation diagnostique de la part du CNR.

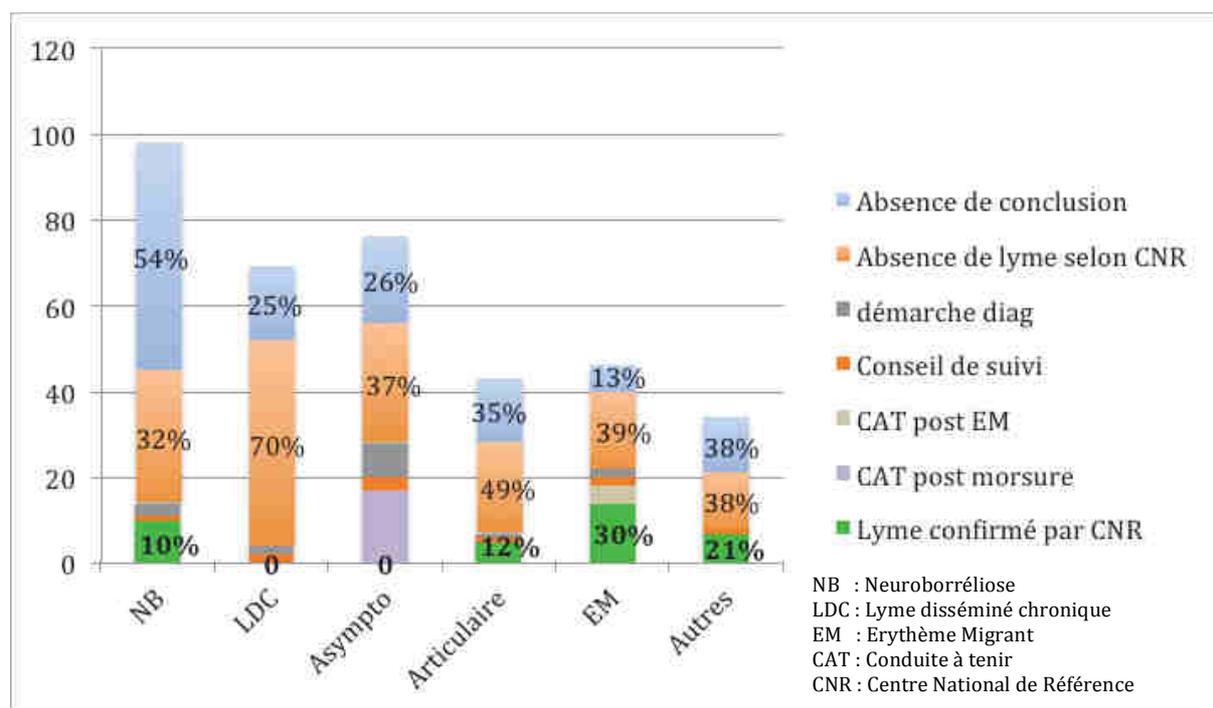


Figure 14 : Proportion de cas confirmés/rejetés par le CNR en fonction de la description clinique initiale des 366 interlocuteurs s'adressant au CNR pour demande d'avis bioclinique de 2015 à 2019.

Ici, « l'absence de Lyme selon le CNR » correspond à un rejet du diagnostic de BL par le CNR tandis que pour « l'absence de conclusion » aucun diagnostic n'a été retenu.

III.3. Données sur les examens biologiques

3.a. Les sérologies

Une sérologie par ELISA (IgG et/ou IgM) seule ou avec Immunoblot a été réalisée pour 331 des 606 dossiers. Un IB sans ELISA avait été réalisé à 4 reprises.

Une deuxième sérologie a été réalisée dans 105 de ces cas, la première sérologie étant totalement négative en IgM et en IgG dans 30 de ces derniers cas.

22 patients ont réalisé 3 sérologies, et 4 patients ont eu 4 sérologies.

Dans le cas de suspicion de NB, nous pouvons calculer le taux de positivité des premières sérologies de la façon suivante : les sérologies ELISA « douteuses » ou « limites » ont été considérées positives, en revanche, les immunoblots signalés « limites », ont été considérés négatifs. Tout résultat « en cours » (EC), « non précisé » (np), ou « non réalisé » (nr) a été considéré négatif.

Au total, le taux de positivité global (ELISA confirmé par IB) était de 24% (23/95) en cas de suspicion de NB.

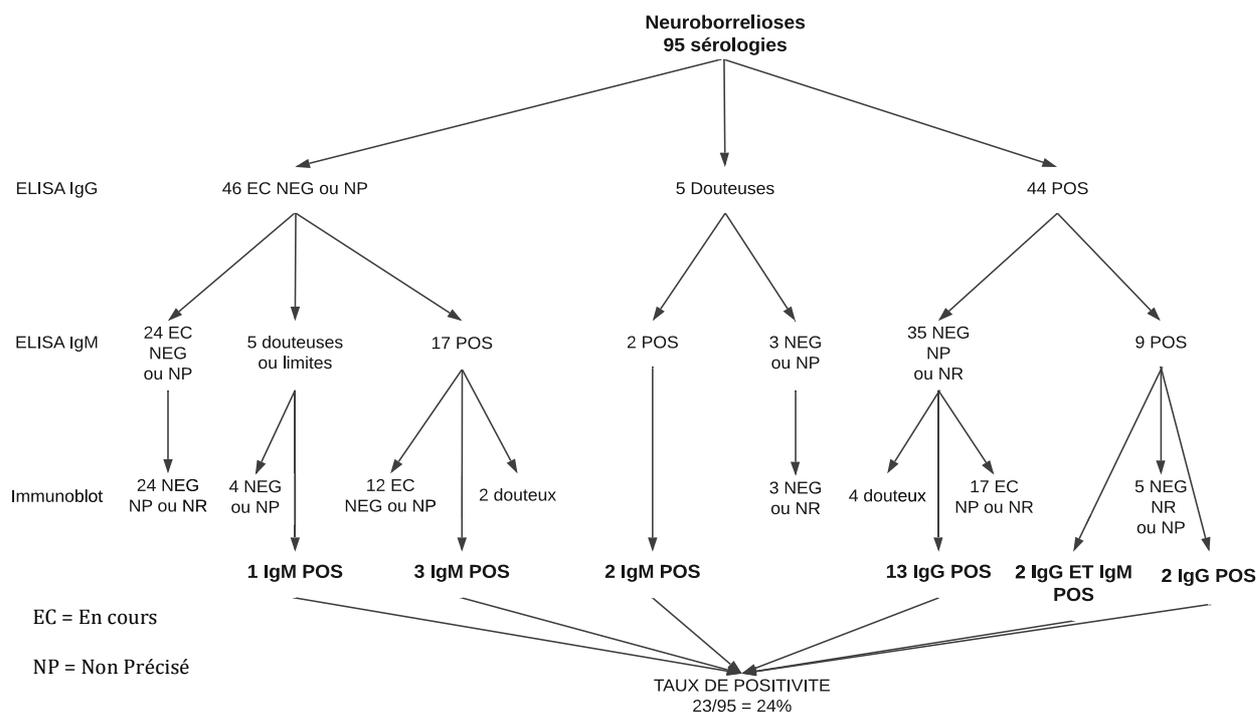


Figure 15 : Calcul du taux de positivité des premières sérologies réalisées dans le cas de suspicion de NB parmi les demandes d'aide diagnostique adressées au CNR de 2014 à

2019

Nous pouvons réaliser le même calcul pour les autres formes cliniques et ainsi obtenir le taux de positivité des sérologies sans distinction IgM ou IgG, confirmées en IB, en fonction des formes cliniques décrites initialement. Le taux de positivité sérologique le plus faible (<10%) concernait les sujets asymptomatiques. Un taux de séropositivité d'environ 14% a été observé pour les cas d'EM rapportés et les suspicions de LDC. Les autres tableaux cliniques rapportés dans les questions au CNR étaient associés à des taux plus élevés de séropositivité, entre 20 et 26% (Figure 15).

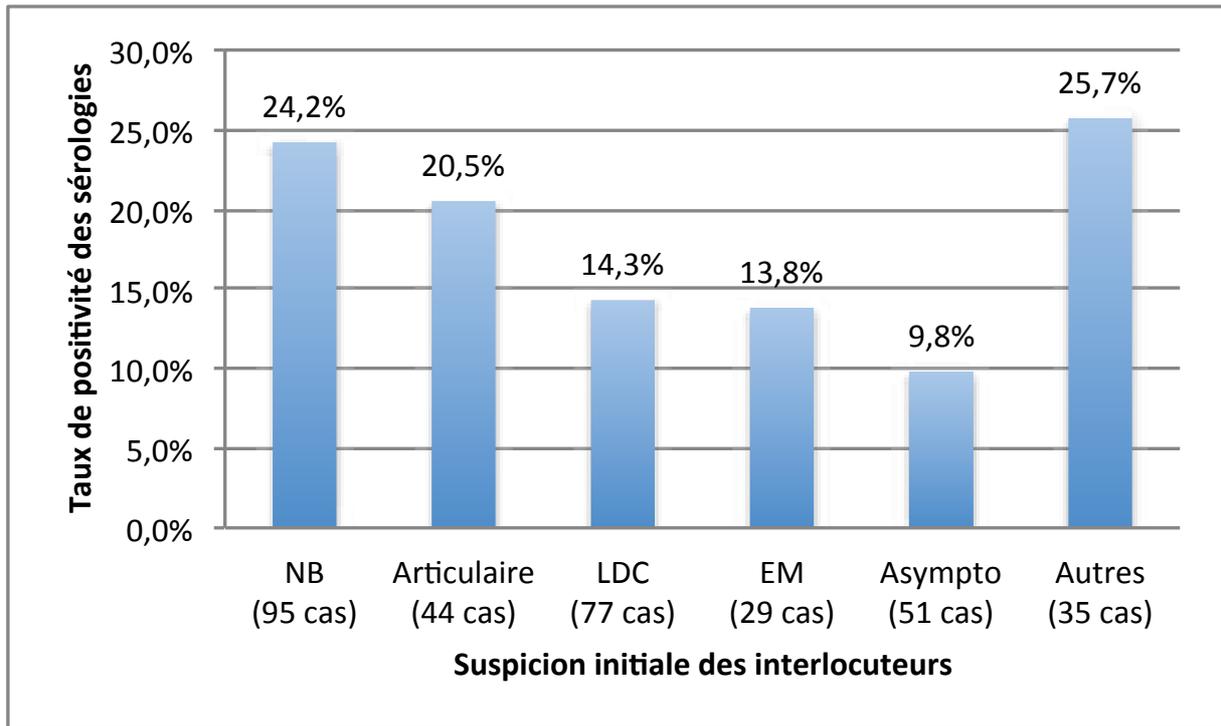


Figure 16 : Taux de positivité (ELISA confirmée par IB) des premières sérologies IgG et IgM en fonction de la suspicion initiale des interlocuteurs s'adressant au CNR *Borrelia* de 2015 à 2019

En distinguant les immunoglobulines anti-*Borrelia burgdorferi* si par isotype IgG et/ou IgM pour les 331 sérologies avec ELISA, nous obtenons les résultats suivants :

Tableau 3 : Distinction des taux de positivité des sérologies IgG et IgM**en fonction de la suspicion initiale des interlocuteurs au CNR *Borrelia* de 2015 à 2019**

| Suspicion initiale | | EM | Art | NB | LDC | Asympto | Autres | TOTAL |
|-----------------------|--|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Sérologies pratiquées | | 31 | 44 | 95 | 76 | 50 | 35 | 331 |
| IGG | Nombre d'ELISA POS | 15 | 25 | 44 | 25 | 18 | 20 | 147 |
| | Taux de positivité ELISA | 48% | 57% | 46% | 33% | 36% | 57% | 44% |
| | Confirmation par IB + | 3 | 7 | 17 | 8 | 3 | 9 | 47 |
| | % d'IB + parmi les ELISA+ | 20% | 28% | 39% | 32% | 17% | 45% | 32% |
| | % de sérologie POS (ELISA + IB) | 10% | 16% | 18% | 11% | 6% | 26% | 14% |
| IGM | Nombre d'ELISA POS | 5 | 9 | 28 | 23 | 14 | 7 | 86 |
| | Taux de positivité ELISA | 16% | 20% | 29% | 30% | 28% | 20% | 26% |
| | Confirmation par IB + | 1 | 2 | 7 | 3 | 2 | 1 | 16 |
| | % d'IB + parmi les ELISA+ | 20% | 22% | 25% | 13% | 14% | 14% | 19% |
| | % de sérologie POS (ELISA + IB) | 3% | 5% | 7% | 4% | 4% | 3% | 5% |

3.a.i. IgM positives isolées (n=73)

Sur les 331 dossiers avec un test ELISA réalisé, 73 avaient un ELISA positif en IgM et négatif en IgG (22%). Pour les interlocuteurs, l'analyse du compte rendu s'arrêtait à ce résultat d'ELISA isolément positif en IgM, considérant la sérologie comme positive. Le résultat de l'Immunoblot (IB) n'était précisé que dans 37 de ces 73 situations. L'IB était négatif dans 20 cas (54%), et positif ou rendu positif ou douteux/limite dans 17 cas (46%) seulement.

Dans les 20 cas où l'IB IgM était négatif avant appel au CNR (9 questions de professionnels de santé et 11 questions de particuliers), ce résultat (IgM ELISA +, IB -) a pu susciter certains doutes de la part de l'interlocuteur :

Dossier 15121801 : Neurologue qui souhaitait confirmer que la sérologie était bien négative.

Certains, toujours parmi les cas d'ELISA non confirmés, souhaitaient sobrement un « avis sur une sérologie non claire » (dossier 15111801) ou une « analyse des résultats et des conseils » (dossier 15041802).

Mais en général, même des IgM isolés non confirmés en IB, étaient pour l'interlocuteur un argument fort en faveur de l'introduction d'un traitement anti *Borrelia*:

Dossier 15063001 : Particulier qui demande quel est le traitement adapté vu les résultats biologiques.

Dossier 15123103 : Mère qui écrit pour son fils de 5ans asymptomatique qui a eu une sérologie post-exposition (IgM en ELISA non confirmé en IB). « Doit-il prendre

un traitement, car les sons de cloches divergent entre le laboratoire, le pédiatre et le médecin généraliste »?

Les cas où l'ELISA IgM était confirmée en IB étaient plus encore source de doute et d'interrogation alors que parmi l'ensemble des 73 dossiers avec ELISA IgM positif et IgG négatif, on notait que :

- Dans 54 situations, le CNR a directement rejeté l'hypothèse d'une borréliose de Lyme associée. La principale justification apportée par le CNR étant l'incompatibilité entre une clinique évoluant depuis plusieurs mois et une absence de séroconversion biologique IgM/IgG. L'interprétation de l'immunoblot n'était alors même pas nécessaire pour écarter le diagnostic de Borréliose de Lyme. Une réaction croisée ou un faux positif en ELISA ou IB était explicitement évoquée par le CNR à 38 reprises.
- Pour 15 dossiers, la probabilité d'une borréliose de Lyme associée était jugée faible, mais non nulle. Des informations cliniques (durée des symptômes...) ou biologiques (résultats d'examens, technique utilisée...) supplémentaires ont été demandées (3 fois); ou des conseils de contrôle sérologique (7 fois); ou de réalisation de calcul d'index de SIT (4 fois); ou d'IB (1 fois) ont été donnés. Les examens n'ont par la suite pas été réalisés ou les résultats non communiqués au CNR.
- 1 dossier correspondait à une réponse théorique sur le risque de transmission materno-fœtale.
- 1 dossier correspondait à un rappel des indications de recherche de SIT dans la démarche diagnostique de neuroborréliose.

- 1 dossier correspondait à une question de démarche pré-analytique concernant l'étude du LCR
- Pour 1 dossier, la réponse a été donnée par téléphone et non retranscrite.

Au total, aucun des 73 dossiers montrant une sérologie ELISA IgM positive isolée n'a donc apporté de confirmation de l'implication de *Borrelia* dans les symptômes décrits.

Cette donnée avait, en revanche, toujours une part de responsabilité dans les doutes des interlocuteurs sur la possibilité d'une borréliose de Lyme. Dans certains cas, l'interprétation erronée était en fait uniquement basée sur la positivité de cet examen, le tableau clinique étant soit hors recommandations internationales (sérologie de bilan de fatigue isolée), soit inexistant (sérologie de « routine » par exemple), soit cliniquement incompatible (pneumopathie attribuée à *Borrelia* par exemple).

3.a.ii. Les sérologies réalisées hors recommandations

La réalisation d'un examen complémentaire n'est pas sans conséquence sur la démarche diagnostique, le résultat obtenu peut, dans certains cas, comme dans le cas des IgM positives isolées vu précédemment, créer un doute, soit chez le professionnel de santé, soit chez le patient, voire chez les deux. Ce doute sera a minima à l'origine d'angoisse, entraînant des dépenses supplémentaires en examens de confirmation, voire potentiellement délétère, si un traitement est introduit « dans le doute ». En l'absence de bénéfice suite à la prise d'un traitement, la balance bénéfice/risque sera naturellement défavorable du fait des effets indésirables inhérents à toute substance pharmacologiquement active.

Il est donc important de réaliser les examens complémentaires adaptés dans une situation clinique compatible (6).

Tableau 4 : Sensibilité des tests sérologiques, type d'anticorps présents et examens complémentaires dans les trois phases de la borréliose de Lyme, d'après Jaulhac et al. (6)

| Stade | Manifestations cliniques | Sensibilité | Indication de la sérologie | Classe d'anticorps | Examens complémentaires |
|--|---|-------------|--|---|---|
| Phase localisée primaire | Érythème migrant | ± 50% | Non | IgM | PCR sur biopsie si forme atypique |
| Phase disséminée précoce | Atteintes neurologiques ou neuroborréliose aiguë ¹ | 70-90% | Oui ² dans le sang ET dans le LCR | IgM ou IgG selon la durée de la maladie Synthèse intrathécale spécifique | PCR dans le LCR (seulement si <3 semaines d'évolution) |
| | Atteintes articulaires ³ | >95% | Oui dans le sang | IgG | PCR dans le liquide articulaire |
| Phase disséminée tardive | Acrodermatite chronique atrophiante | >95% | Oui | IgG | Biopsie cutanée : PCR et histologie |
| Autres atteintes neurologiques ⁴ ou articulaires ⁵ => examens biologiques identiques à la phase disséminée précoce | | | | | |

¹ Méningoradiculites, paralysie faciale, syndrome méningé.

² En cas de résultat négatif, refaire un contrôle sérologique trois semaines plus tard.

³ Mono ou oligoarthritis, grosse articulation (genou).

⁴ Méningoradiculites chroniques, rarement encéphalites et myélites chroniques.

⁵ Mono ou oligoarthritis chroniques récidivantes.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

Dans ses réponses le CNR a fait part à 32 reprises de réserves quant à l'indication qui avait poussé la réalisation d'une sérologie.

Les principaux motifs pour lesquels le CNR a émis une réserve sont : « le diagnostic de forme localisée » et le « suivi post-traitement ».

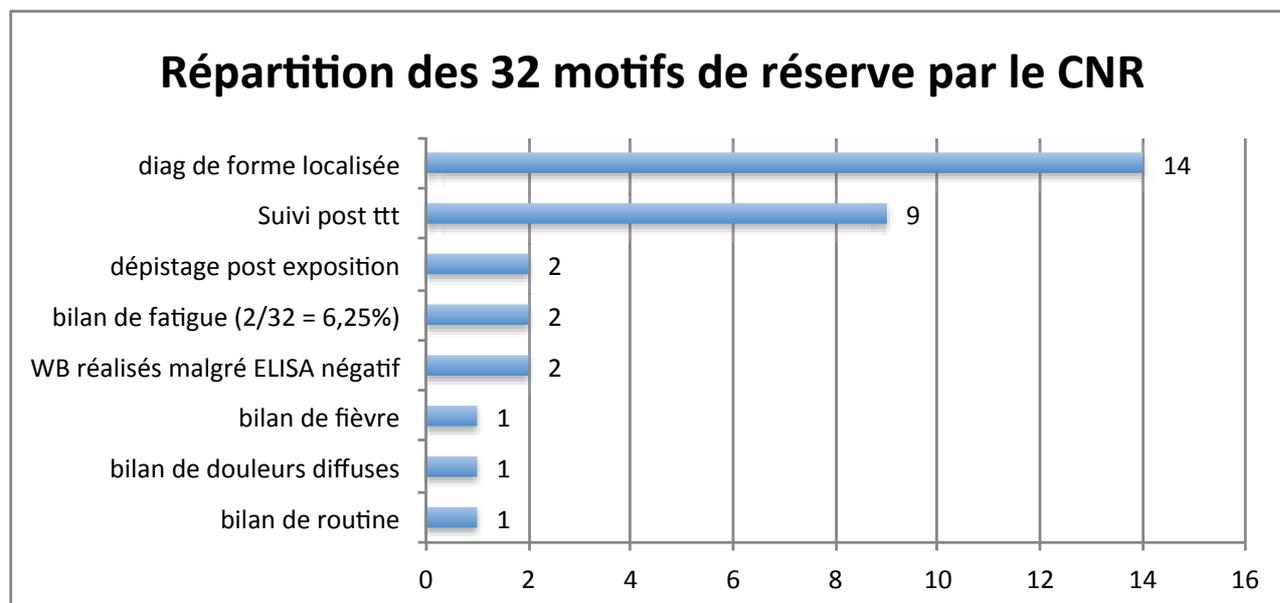


Figure 17 : Motifs des 32 sérologies réalisées hors recommandations pour lesquelles le CNR a émis une réserve

Dans la présente étude, sur la base des indications des recommandations en vigueur, nous avons relevé 62 cas supplémentaires où la sérologie a été réalisée hors recommandations. Ceci reste une estimation basse, nous n'avons, par exemple, pas comptabilisé les sérologies réalisées dans les cas de suspicion de forme articulaire sans notion d'arthrite.

Au total, dans 15,5% (94/606) des dossiers, une sérologie a été réalisée hors recommandations.

Rapportés aux seuls dossiers dans lesquels au moins une sérologie a été réalisée (n=331), au minimum 28,4% (94/331) des sérologies auraient été réalisées hors recommandations.

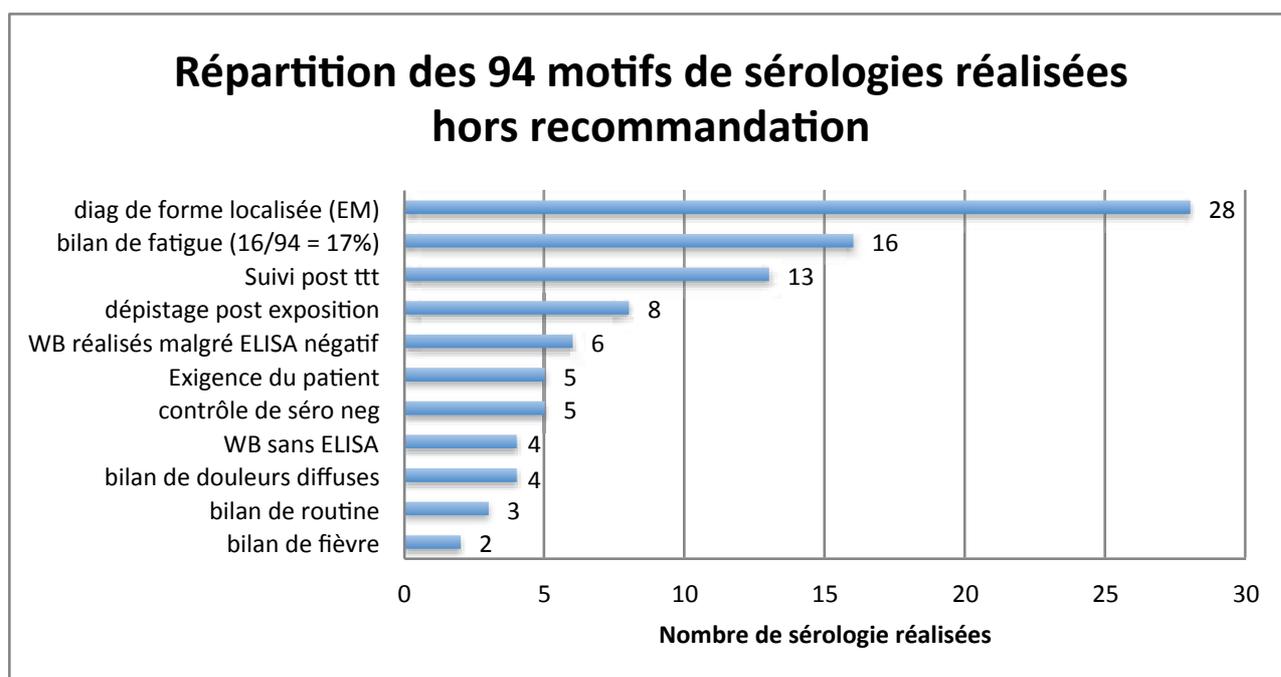


Figure 18 : Motif des 94 sérologies réalisées hors recommandations parmi les dossiers adressés au CNR pour avis de 2015 à 2019

En comparant avec les motifs déjà explicités dans les réponses émises par le CNR, nous notons que le motif « bilan de fatigue » est sous-représenté dans les remarques faites par le CNR (6% vs 17%).

Certains motifs, retrouvés par notre analyse, sont absents des remarques faites par le CNR, il s'agit des motifs « contrôle de sérologie négative », « exigence du patient », et « WB sans ELISA » qui n'ont jamais été identifiés par le CNR comme étant une indication non conforme.

Ces 94 sérologies réalisées hors recommandations n'ont pas permis au CNR de confirmer un diagnostic de borréliose de Lyme sur la base des résultats sérologiques. Les seules confirmations (n=5) parmi ces dossiers sont des « confirmations » de formes cutanées (3 EM et 1 ACA) et de syndrome post-Lyme (n=1) pour lesquels seules la clinique et/ou une biopsie cutanée ont permis d'établir le diagnostic.

3.b. Autres examens réalisés hors recommandations

En dehors de sérologies, nous ne relevons qu'un autre type d'examen réalisé hors recommandation sur les 606 dossiers adressés au CNR. Il s'agit de la répétition de recherche de synthèse intrathécale (SIT). Comme il a été rappelé à 3 reprises par le CNR, la SIT n'est utile qu'au diagnostic et non au suivi, car elle peut rester positive plus d'un an après guérison de l'infection.

3.c. Les examens réalisés en fonction de la durée des symptômes et des formes cliniques

Des examens complémentaires biologiques à but diagnostique : sérologie sanguine, ponction lombaire [PL] (pour biochimie, cytologie et/ou recherche de synthèse

intrathécale d'IgG anti *Borrelia* [SIT]), ou PCR sur prélèvements variés [sang, LCR, liquide synovial...], ont été réalisés dans 351 des 606 dossiers adressés au CNR.

En prenant en compte la répétition des examens, le nombre d'examens effectués pour un même cas varie de 1 à 7. Dans le dossier 17100303 par exemple, pour lequel le CNR a conclu à un syndrome post-Lyme suite à une neuroborréliose correctement traitée, il a été réalisé 4 sérologies sanguines et 3 ponctions lombaires.

En prenant en compte les examens d'imagerie (EMG, IRM sans précision, IRM médullaire, IRM cérébrale, scanner cérébral, scanner sans précision, PET scan), nous totalisons 359 dossiers avec réalisation d'au moins un examen.

Le dossier 19021202 est celui qui totalise alors le plus d'examens réalisés. Il s'agissait d'une suspicion de récurrence de NB, devant des troubles de la marche, 11 ans après une paralysie faciale avec diplopie. Sur l'ensemble des deux épisodes, ont été réalisées : 3 sérologies, 2 ponctions lombaires avec biochimie, cytologie et recherche de SIT, 1 PCR sur sang, 1 PCR sur LCR, 1 IRM médullaire et 1 IRM cérébrale.

Nous avons déjà vu que les sérologies sont répétées dans quasiment 1 cas sur 3 avant contact avec le CNR.

Les PL sont également parfois répétées. Une ponction lombaire a été réalisée dans 93 cas. Celle-ci a été répétée à 14 reprises ; dans 2 cas, la ponction lombaire a été réalisée à 3 reprises. Les motifs indiqués de répétition de PL étaient :

- La persistance de symptômes malgré le traitement (4 fois)
- L'utilisation erronée de la SIT comme moyen de suivi pour juger de l'activité de la maladie. (4 fois)
- La mise en doute du premier résultat (2 fois)

- La récurrence des symptômes plusieurs années après le premier épisode (2 fois)
- Absence de justification (2 fois)

Il est possible de calculer la moyenne du nombre d'examen de microbiologie réalisés en fonction de la durée des symptômes en jour, lorsque celle-ci a été précisée. Nous obtenons alors la répartition suivante :

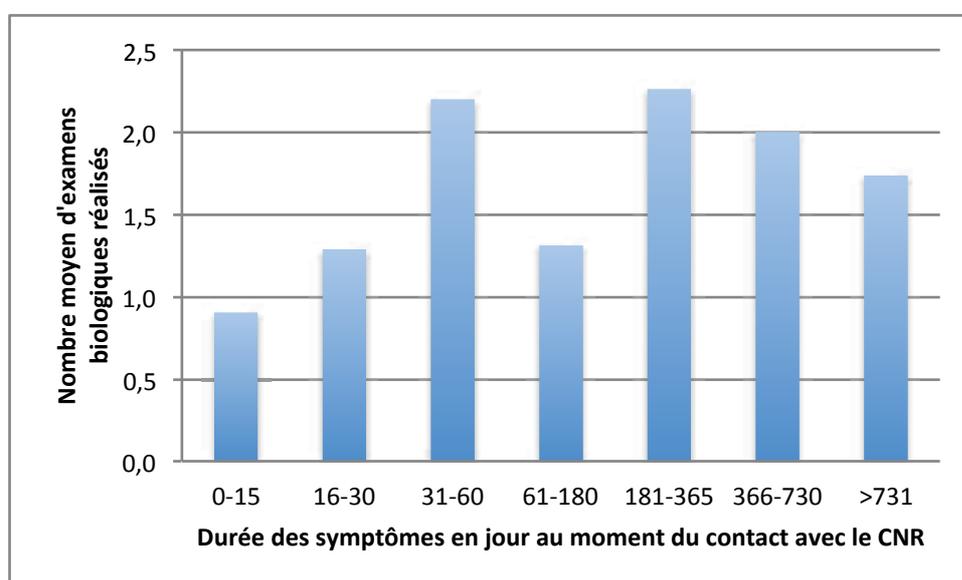


Figure 19 : Nombre moyen de résultats d'examens complémentaires microbiologiques, en fonction de la durée d'évolution des symptômes en jour, adressés au CNR de 2015 à 2019 (parmi les 147 dossiers présentant cette donnée)

3.c.i. Suspicion de formes neurologiques

Sur 113 dossiers avec suspicion, par l'interlocuteur, de forme neurologique de borréliose de Lyme :

- 95 avaient réalisé au moins une sérologie avant contact du CNR : 44 sérologies IgG positives, 46 IgG négatives ou non renseignées, 5 douteuses
- 71 PL pour :
 - 31 recherches de SIT, dont 17 positives.
 - 30 méningites, dont 24 avec pléiocytose lymphocytaire rapportée
 - 41 sérologies IgG dans le LCR (22 positives)
 - 7 PCR dans LCR (1 seule positive)

Parmi ces 113 dossiers, le CNR a fréquemment recommandé, en accord avec les recommandations européennes, à 43 reprises (38% des cas), la recherche de SIT d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* sl..

3.c.ii. Suspicion de formes rhumatologiques

Sur 57 dossiers avec suspicion par l'interlocuteur d'une forme articulaire, avec ou sans notion d'arthrite :

- 52 avaient réalisé au moins une sérologie avant contact au CNR (24 positives)
- 10 demandes d'avis concernaient une PCR sur liquide articulaire (4 positives)

Le CNR a fait 13 recommandations d'examen complémentaires : 8 PCR sur liquide articulaire, et 5 sérologies.

Il est à noter que sur ces 57 dossiers, dans 22 cas (soit 6% (22/366) des demandes d'aide diagnostique : « avis biocliniques » dans diagramme de flux), la suspicion était basée sur des douleurs articulaires sans arthrite associée. Une sérologie a été réalisée

dans 20 de ces 22 dossiers. Un seul cas a donné lieu à un conseil de traitement par principe de précaution, chez une patiente vivant aux États-Unis, devant des coxalgies après une notion d'érythème suite à un contact en Bretagne un an auparavant, et une sérologie sanguine positive en IgG. Le CNR justifiait que l'atteinte des hanches était rare, mais possible et que le seul test qui permettrait une confirmation diagnostique (PCR sur liquide articulaire) était trop risqué en l'absence d'arthrite septique. Aucun conseil d'orientation n'a été donné, du fait, sans doute, du lieu de vie éloigné (États-Unis) de la patiente.

3.c.iii. Suspicion de formes cutanées

3.c.iii.1. Suspensions d'Érythème migrant

Sur les 50 suspicions d'EM, une sérologie a été pratiquée à 29 reprises. (58%)

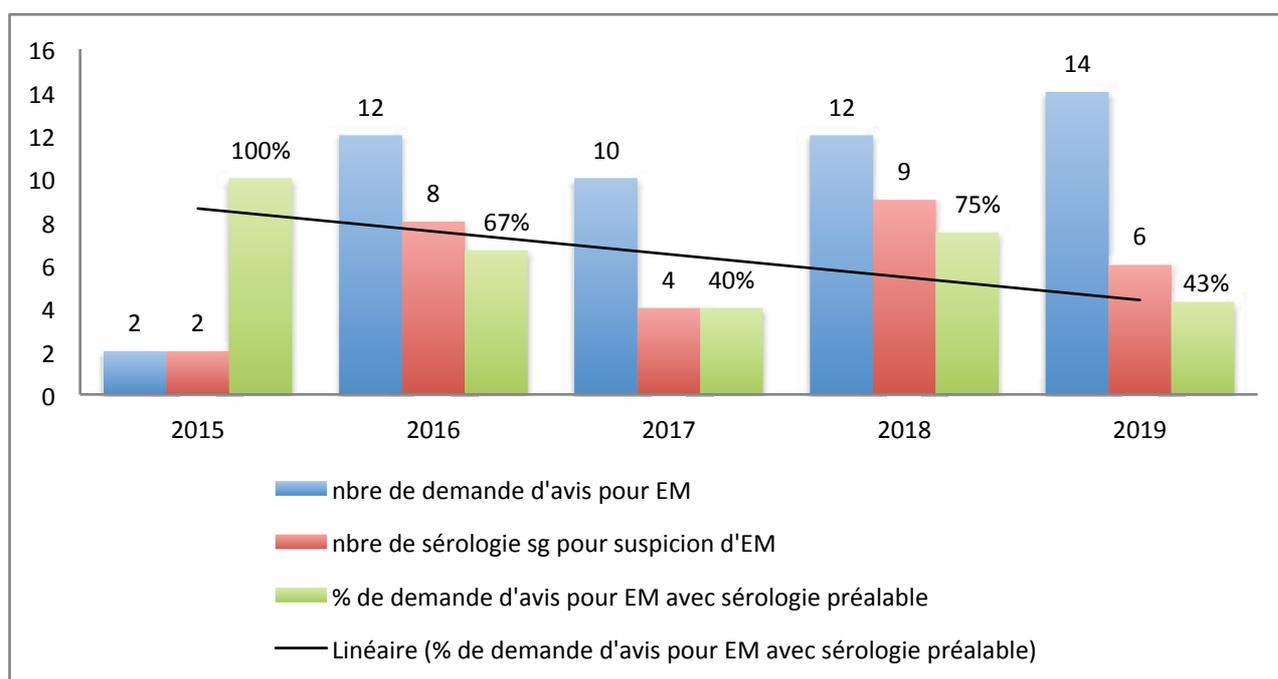


Figure 20 : Évolution du nombre de sérologies sanguines réalisées pour suspicion d'EM parmi les demandes d'avis adressées au CNR entre 2015 et 2019

Sur ces 50 suspicions d'EM, 4 questions théoriques ont été classées dans les questions « non cliniques » (cf. diagramme de flux) et 46 étaient des demandes d'avis biocliniques. 26 de ces demandes d'avis concernaient la confirmation de la conduite à tenir en cas d'EM (examens complémentaires, traitement, suivi...). 20 étaient donc des demandes d'avis diagnostiques. Il est à noter que pour près de la moitié (9/20) de ces demandes d'avis diagnostiques d'EM, aucune photo n'était transmise au CNR. Pour ces 9 interlocuteurs (3 particuliers et 6 professionnels de santé), c'est la sérologie qui dans ces cas-là, était à l'origine d'un doute sur la nécessité d'un traitement, lorsque la sérologie était positive, ou à l'origine d'un doute sur son intérêt lorsque celle-ci était négative.

3.c.iii.2. Autres suspicions de formes cutanées (lymphocytomes, ACA, éruptions aspécifiques)

Sur les 14 suspicions d'autres formes cutanées :

- 1 sérologie a été pratiquée à 10 reprises.
- 1 PL dans une suspicion d'ACA avec polyneuropathie associée.
- Et 5 biopsies cutanées ont été réalisées.

3.d. Les tests « alternatifs »

Afin d'étayer leur suspicion de maladie de Lyme, certains patients ont fait réaliser (parfois par leurs propres moyens) des tests diagnostiques reconnus comme non validés à ce jour.

Dans 34 dossiers au moins un test non validé a été réalisé (le dossier 17020802 associait 1 demande de test de transformation lymphocytaire (TTL) et de dosage du

CD57, et le dossier 18040401 associait PCR en labo vétérinaire et immunofluorescence indirecte selon une technique spécifique à un laboratoire privé allemand):

- 9 analyses en microscopie à fond noir sur prélèvement de sang total
- 9 Tests de Transformation Lymphocytaire (TTL) ou ELISPOT
- 6 « tests allemands » sans plus de renseignements
- 5 PCR réalisées en laboratoire vétérinaire
- 3 dosages du marqueur CD57 des cellules NK
- 2 tests par immunofluorescence indirecte réalisés dans un laboratoire allemand
- 1 analyse de goutte de sang séché réalisée dans un laboratoire allemand
- 1 PCR sur sang capillaire (lieu de réalisation inconnu)

Par ailleurs, la réalisation complémentaire de ces tests a été évoquée, pour avis ou demande d'indication, à 27 autres reprises. Dans 37% des cas (10 demandes), il s'agissait de demande d'analyse de tiques :

Dossier 17041001 : « Est-il possible d'analyser la tique qui a mordu ma fille pour ne pas rester dans le doute ? »

Au total près de 10% (61/606) des questions au CNR concernaient des tests alternatifs.

III.4. Données sur les traitements

4.a. Les traitements « classiques »

Les patients avaient déjà reçu une dose d'antibiotique dans 169 des 606 cas (28%) avant la demande d'avis au CNR.

143 patients n'avaient reçu qu'une seule ligne d'antibiotique. L'analyse de ces cas, à ligne unique d'antibiothérapie pour suspicion de borréliose de Lyme, a permis d'étudier les pratiques de prescription des médecins.

Les molécules les plus couramment utilisées dans ces cas-là étaient :

- l'amoxicilline (47 des 143 cas soit 33%), avec une posologie moyenne de 3,2 g/j (pour des patients âgés de 16 ans et plus) et 50 à 100 mg/Kg pour les enfants, et une durée moyenne de 19 jours de traitement.
- La ceftriaxone (32 des 143 cas soit 22%), avec une posologie moyenne de 2 g/j (100 mg/Kg/j pour les enfants), et une durée moyenne de 26 jours de traitement.
- Et la doxycycline (29 des 143 cas soit 20%), avec une posologie moyenne de 200 mg/j chez les patients de plus de 10 ans (1 cas à 120 mg/j à 10 ans), et une durée moyenne de traitement de 26 jours.
- Les 35 autres patients (25%) ont reçu un antibiotique non précisé dans 26 cas, de l'amoxicilline-acide-clavulanique dans deux situations, une « cycline » sans plus de précision dans 2 situations. Les 5 derniers patients ont reçu un traitement par azithromycine, josamycine, thriméthoprime-sulfaméthoxazole, pristinamycine ou lévofloxacine.

Parmi les patients n'ayant reçu qu'une ligne d'antibiothérapie (143), nous avons distingué les traitements qui ont été utilisés en fonction de la forme clinique suspectée.

4.a.i. Traitements des érythèmes migrants (n=24/143)

Ceux traités pour une suspicion d'EM (n=24) ont reçu :

- de l'amoxicilline (n=16, dont 5 enfants de moins de 8 ans),
- de la doxycycline (n=6),

- de la ceftriaxone (n=1),
- ou, de la josamycine (n=1).

Les posologies n'étant pas renseignées systématiquement, l'analyse du détail des posologies est rendue délicate par les faibles effectifs.

La durée de traitement était l'élément le plus souvent renseigné (n=20/24). La durée moyenne de traitement était de 18,1 jours et la médiane de 21 jours.

Les autres données sont récapitulées dans le tableau ci-dessous avec rappel des recommandations des sociétés savantes françaises de 2019 (11). Les valeurs sont cependant à relativiser, certaines « moyennes » étant parfois réalisées sur 1 ou 2 cas seulement :

Tableau 5 : Comparaison entre les posologies et durées recommandées en 2019 pour le traitement d'un EM et les posologies utilisées chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie avant contact du CNR

| | Recommandations 2019 | | | Moyennes des cas adressés au CNR (17 > 8ans ou np ; 7 < ou = 8ans) | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|--|-----------------|---------------------------|-----------------------|
| | Adultes | Enfants | durée | Adultes | Enfants | durée moyenne | |
| Adultes et enfants > 8ans | | | | | | | |
| Doxycycline (6) | 200mg | 4mg/Kg | 14 | 200mg | | 17 (moy sur 6 valeurs) | |
| | en 2 prises par jour | en 2 prises par jour | | en 2 prises par jour | | | |
| Amoxicilline (11) | 3g | 50mg/Kg (max 1g) | 14 | 3,2g | 1,75g | 18,6 (moy sur 11 valeurs) | |
| | en 3 prises par jour | en 3 prises par jour | | en 2 à 3 prises par jour | en 2 à 3 prises | | |
| Enfants < ou = 8ans | | | | | | | |
| Amoxicilline (5) | X | 50mg /Kg | 14 | X | 68mg/Kg | 14,5 (moy sur 2 valeurs) | |
| | | en 3 prises par jour | | | en 2 prises | | |
| Azithromycine | | 20mg /Kg | 5 | | | | |
| Ceftriaxone (1) | | X | | | | np | 28 (moy sur 1 valeur) |
| Josamycine (1) | | X | | | | np | np |

4.a.ii. Traitement des neuroborrélioses (27/143)

De la même façon, il est possible de faire une comparaison des traitements prescrits par rapport aux traitements recommandés pour le traitement des suspicions de neuroborréliose.

27 patients ont été traités pour une suspicion de Neuroborréliose :

- 19 ont été traités par ceftriaxone,
- 4 par doxycycline,
- Et 4 par amoxicilline.

La durée moyenne de traitement sur les 19 dossiers où celle-ci était renseignée était de 23,7 jours.

Lorsque la durée des symptômes était disponible ou déductible (21 cas), il nous a été possible de comparer les prescriptions aux recommandations en vigueur :

4.a.iii. Traitement de l'arthrite de Lyme (14/143)

14 patients ont été traités en monothérapie pour une suspicion d'arthrite de Lyme :

- 5 ont reçu un antibiotique non précisé,
- 3 de la doxycycline,
- 3 de l'amoxicilline,
- 1 de l'amoxicilline + acide clavulanique,
- 1 de la ceftriaxone,
- Et 1 du triméthoprime+sulfaméthoxazole.

La durée moyenne de traitement, sur les 10 cas où la donnée était disponible, dans cette indication était de 23,2 jours.

Malheureusement les données de posologies disponibles sont limitées. Seuls 8 dossiers permettent la comparaison aux recommandations.

Tableau 7 : Comparaison entre les posologies et durées recommandées en 2019 pour le traitement de l'arthrite de Lyme et les posologies utilisées chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie avant contact du CNR

| Recommandations 2019 | | | | Moyennes des cas adressés au CNR (3 < 15ans ; 5 adultes) | | | |
|---------------------------|---------------|--------------------------|-------|---|---------------|---------------|---------------|
| | Adultes | Enfants | durée | Adultes | durée moyenne | Enfants | durée moyenne |
| Doxycycline (3) | 200mg | >8ans : 4mg/Kg (max 200) | 28 | np | 23 (3) | np | |
| | en 2 prises | en 2 prises | | np | | | |
| Ceftriaxone IV (1) | 2g | 80mg/Kg (max 2g) | 28 | np | | np | 21 (1) |
| | en une prise | en une prise | | | | np | |
| Amoxicilline (2) | 3g | 80mg / Kg (max 3g) | 28 | 3,5g (2) | 18 (2) | np | |
| | en 3 prises | en 3 prises | | en 2 à 3 prises | | | |
| Augmentin (1) | np | | | np | | np | 15 (1) |
| Bactrim (1) | np | | | np | | np | 30 (1) |

4.a.iv. Traitement des autres suspicions (n=78/143)

L'analyse des prescriptions dans cette catégorie a été plus complexe tant les présentations cliniques étaient variées et les « indications » de traitement soumises à discussion. Nous retrouvons en effet ici en grande majorité les patients classés dans la catégorie «Lyme disséminé chronique » ou les patients asymptomatiques, les cas de syndromes grippaux post-morsure (66/78) chez qui il n'est, de fait, pas possible de faire une comparaison aux recommandations.

Les 12 dernières situations correspondaient aux suspicions de formes ophtalmologiques, cardiaques ou cutanées non EM. Là encore une comparaison aux recommandations en vigueur n'a pas été possible vu le faible effectif.

Il ne nous a donc pas paru pertinent de détailler chacune de ces indications. De façon globale nous avons retrouvé dans ces situations :

- Une durée moyenne de prescription de 25 jours.
- Le recours à l'amoxicilline dans 24 situations,
- à la ceftriaxone dans 11 situations,
- à la doxycycline dans 16 situations,
- à une autre cycline dans 2 situations,
- et à l'azithromycine dans 1 situation

Et également, un recours à des molécules ne faisant pas partie des recommandations :

- à l'amoxicilline-acide-clavulanique dans 1 situation,
- à la lévofloxacine dans 1 situation,
- à la pristinamycine dans 1 situation,
- et à un antibiotique non précisé dans 21 situations.

Toutefois, nous avons pu utiliser ces 78 situations pour réaliser une estimation basse de l'adhésion aux recommandations en termes de molécule, durée posologie et schéma thérapeutique.

Sans prendre en compte l'indication, que le manque de données cliniques ne nous permet pas de juger, il nous est possible d'estimer l'adhésion aux recommandations en considérant comme « hors recommandations » :

- toute prescription d'antibiotique différente de l'amoxicilline, la doxycycline, la ceftriaxone, l'azithromycine ou d'un antibiotique non précisé
- toute prescription pour une durée inférieure à 14 jours ou supérieure à 28 jours, ainsi que
- toute prescription qui n'est pas en 3 prises par jour avec l'amoxicilline, en 2 prises par jour avec la doxycycline ou en prise unique avec la ceftriaxone.

Selon ces critères, dans 25 des 78 situations (32%), les recommandations n'étaient pas suivies pour au moins l'une des catégories définies ci-dessus. Ce chiffre de 32% de prescription hors recommandation est probablement largement sous-estimé puisque nous avons considéré comme correcte toute information manquante.

4.a.v. Comparaison aux recommandations

Nous constatons ici que les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne d'antibiothérapie pour une suspicion de borréliose de Lyme ont reçu une dose ou une durée plus élevée que ce qui est recommandé depuis 2019 dans un cas de suspicion d'érythème migrant ou de neuroborréliose. Pour une suspicion d'arthrite de Lyme en revanche, la durée de traitement a été plus courte (23j vs 28j) que selon les recommandations 2019, mais l'effectif ayant permis de tirer cette donnée était relativement faible (10 cas).

Il faut cependant relativiser ce constat puisque sur la période étudiée, pour la grande majorité des cas, les recommandations en vigueur étaient celles de 2006 (12). Celles-ci étaient un peu plus souples en termes de durées de traitements puisqu'elles proposaient un intervalle de 14 à 21 jours pour le traitement des EM et des NB précoces et de 21 à 28 jours pour les NB tardives et les arthrites aiguës.

D'autre part, nous remarquons dans notre étude que les bonnes et mauvaises pratiques sont souvent intriquées. Les écarts aux recommandations ne portent en général que sur l'un des aspects suivant : molécule ou posologie, ou durée, ou schéma thérapeutique, les autres recommandations étant respectées.

Il ne nous a malheureusement pas été possible d'analyser dans le détail ces écarts aux recommandations sans risquer de mettre sur un pied d'égalité le patient ayant, par exemple, reçu 1 jour de traitement supplémentaire et celui traité au long cours. Nous pouvons cependant constater que dans au moins 1 cas sur 3 les recommandations de prescription n'étaient pas entièrement suivies.

Cependant, parmi ces 143 patients traités par ligne unique d'antibiothérapie, la cohérence à « l'esprit d'efficacité » des recommandations reste majoritairement la norme, les praticiens ayant visiblement plutôt tendance à « surtraiter » leurs patients qu'à les « sous-traiter ».

Dans la majorité des cas le CNR ne commentait d'ailleurs pas les écarts aux recommandations. La principale recommandation du CNR consistait à rappeler l'importance d'un traitement par amoxicilline en 3 prises par jour et non 2. La validation de la molécule ou de la posologie/durée utilisée n'avait globalement lieu que lorsque l'interlocuteur en faisait la demande.

L'indication même du traitement instauré avant appel au CNR n'était pas souvent commentée non plus. Le message portait généralement sur la conduite à tenir.

4.b. Les traitements « alternatifs »

Il est intéressant de souligner la pratique de traitements moins conventionnels, que ce soit en termes de molécules, nombre de lignes de traitement ou de durées.

Il n'est pas possible ici de réaliser de statistiques ou de classement par catégories puisqu'en ce domaine la diversité des attitudes du prescripteur était grande.

Aussi nous avons pris le parti de ne faire qu'une étude purement observationnelle et de ne mettre en exergue que les cas extrêmes rencontrés dans chacune de ces catégories.

Nous nous intéressons donc à présent à l'ensemble des dossiers où une molécule a été prescrite à visée curative. (171/606)

4.b.i. En termes de molécules

Le cas le plus fréquent d'écart aux recommandations est celui de l'utilisation d'une bi-antibiothérapie lors de la même ligne de traitement. Nous pouvons citer par exemple :

Dossier 19011803 : Patient présentant une symptomatologie polymorphe, dont la sérologie a été faussement considérée comme positive (ELISA positif Faible et IB négatif), qui a été traité par cyclines et métronidazole.

Dossier 19042401 : Patient présentant une symptomatologie polymorphe ayant reçu en Allemagne un traitement associant azithromycine et minocycline.

Dossier 19052701 : Enfant de 12 ans avec un syndrome polymorphe dont des douleurs articulaires ayant reçu, à la suite d'une PCR positive réalisée en laboratoire vétérinaire, un traitement associant amoxicilline et doxycycline.

Moins nombreux sont les patients traités par d'autres molécules :

Dossier 18071701 : Patient asymptomatique avec sérologie considérée positive à tort (ELISA négatif, IB 1 bande isolée), traité par « drainage hépatique et gouttes de pamplemousse ».

4.b.ii. En nombre de lignes de traitement

13 patients ont reçu 3 lignes de traitement ou plus. Le maximum observé était de 4 à 5 lignes de traitement :

Dossier 15091001 : Arthrite récidivante traitée par :

- 1/ Amoxicilline 2x2g 14 jours puis,
- 2/ Doxycycline 30 jours, pour récurrence puis,
- 3/ Ceftriaxone 2 g 21 jours pour récurrence puis,
- 4/ Doxycycline en cours au moment du contact au CNR, pour récurrence.

Dossier 19120401 : Neuroborréliose traitée par :

- 1/ Ceftriaxone et doxycycline 15 jours puis,
- 2/ Ceftriaxone et doxycycline 7 jours et Doxycycline 30 jours pour symptômes et SIT (+) persistants puis,
- 3/ Ceftriaxone et doxycycline 30 jours pour SIT (+) persistante sans méningite lymphocytaire puis,

4/ Doxycycline 30 jours pour SIT (+) persistante toujours sans méningite lymphocytaire associée.

Dossier 19013103 : Patient présentant une symptomatologie polymorphe à sérologie *Borrelia* négative, traité par :

1/ Amoxicilline 21 jours puis

2/ Azithromycine 21 jours pour symptômes persistants puis,

3/ ADP ORIGAN (Anti Dysbiose Product) pendant 6 mois pour symptômes persistants puis,

4/ Roxithromycine 21 jours pour symptômes persistants puis,

5/ Roxithromycine et ADP ORIGAN 30 jours pour symptômes persistants.

4.b.iii. En termes de durée

Nous pouvons distinguer ici :

- Les patients recevant, d'emblée, un traitement pour une longue durée :

Dossier 15090701 : patient présentant une symptomatologie polymorphe, séropositif pour *Borrelia* traité par doxycycline 2x100 mg durant 90 jours.

Dossier 19042401 : l'enfant de 12 ans vu précédemment, chez qui la bi-antibiothérapie amoxicilline et doxycycline a été prescrite durant 150 jours.

Dossier 15031201 : patient présentant une symptomatologie polymorphe, dont la sérologie a été faussement considérée comme positive (persistance

d'IgM isolés à plus de 5 mois de la première sérologie par réaction croisée), traité par doxycycline en continu.

- Et les patients chez qui la première ligne d'antibiotiques n'a pas permis d'amélioration des symptômes et chez qui une deuxième ligne, de longue durée, est prescrite :

Dossier 19121003 : patient avec une symptomatologie polymorphe traité :

- par 10 jours d'antibiotique non décrit,
- puis, 90 jours d'antibiotique non décrit,
- puis, traitement continu d'antibiotique non décrit.

Dossier 19070801 : Arthrite traitée par :

- ceftriaxone 2 g durant 28 jours puis,
- puis, ceftriaxone 200 mg durant 90 jours.

III.5. Les thèmes des questions posées

Les 606 dossiers analysés peuvent être répartis en thèmes de questions. Les principaux thèmes concernent :

- L'interprétation des résultats biologiques: 234/606 dossiers (38,5%) ;
- La confirmation d'indication d'examens biologiques : 60/606 dossiers (10%) ;
- Des questions sur le pré- ou le post-analytique des examens biologiques (délais, protocoles...), le fonctionnement des laboratoires (accréditations, optimisations), ou la demande de résultats : 57/606 dossiers (9,5%) ;

- Les demandes d'orientation (vers un clinicien ou un laboratoire) : 55/606 dossiers (9%) ;
- Les conduites à tenir (CAT) (post-morsure, post-érythème, post-paralysie faciale [PF] ou encore post-traitement) : 39/606 dossiers (6,5%)
- Des questions sur les tests concernant leurs performances ou leurs critères diagnostiques : 35/606 dossiers (6%)
- Des questions sur les traitements : 35/606 dossiers (6%)
- Des questions sur le mode de transmission : 20/606 dossiers (3%)

À cela viennent s'ajouter pour 11,5% des dossiers les « autres questions », à savoir :

- des sujets spécifiques (31/606),
- des demandes d'interview (22/606),
- et, des questions hors sujets (18/606). À titre d'exemple des questions avaient pour sujet les métaux lourds, les angines de Vincent, les risques liés aux morsures de hamster ou encore la recherche de *Borrelia* sur divers animaux (chien, âne, cheval...).

5.a. Interprétation des résultats (234/606)

L'interprétation des résultats est le principal motif pour lequel les particuliers (95/230, 41%), et/ou les professionnels de santé (139/376, 37%) font appel au CNR.

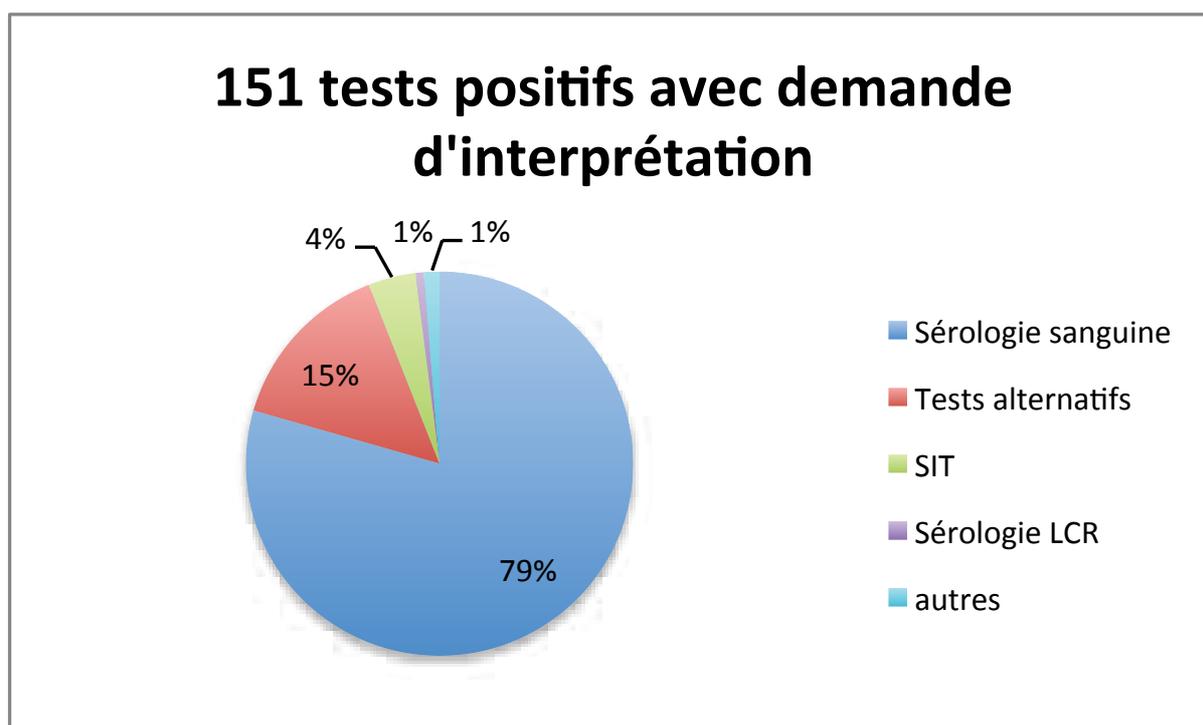
Il est possible de distinguer 4 situations distinctes pour lesquelles les particuliers et/ou les professionnels font appel au CNR :

- les résultats sont positifs ou interprétés comme positifs (151/234),
- ils souhaitent un avis sur une présentation clinique. (32/234),
- les résultats sont négatifs (25/234),

- ou, les résultats sont discordants selon eux (26/234).

**5.a.i. Interprétation des résultats positifs ou considérés comme tels
(151/234)**

Dans la grande majorité des cas, la demande d'interprétation concernait une sérologie sanguine (120/151); les tests alternatifs étaient à l'origine de 22 questions; la SIT d'anticorps anti-*Borrelia* à l'origine de 6 questions; la sérologie dans le LCR à l'origine de 1 question; et 2 « autres questions » ont concerné une hémoculture et une cytologie du LCR.



**Figure 21 : Répartition des types de tests positifs à l'origine de la demande
d'interprétation des résultats de la part particuliers ou des professionnels de santé au
CNR de 2014 à 2019**

Parmi les résultats positifs, une situation est particulièrement pourvoyeuse de questions de la part des particuliers comme des professionnels : il s'agit des cas d'IgM positives

isolées en sérologie qui totalisent 59 demandes d'interprétation. Ceci représente $\frac{1}{4}$ de l'ensemble des demandes d'interprétation de résultats (59/234).

Comme vu précédemment (paragraphe 3.a.i), aucune de ces situations n'a abouti à la confirmation de l'implication de *Borrelia* dans la symptomatologie du patient.

Une autre situation fréquente entraînant de réelles difficultés d'interprétation est celle des immunoblots (IB). Dans 19 situations, un IB « faiblement positif » selon les critères du laboratoire ayant réalisé l'analyse était ensuite considéré comme positif par l'interlocuteur et confortait sa suspicion de borréliose de Lyme.

Nous détaillons ci-dessous un dossier assez représentatif de cette « libre interprétation » des sérologies :

Dossier 19032502 : la sérologie était présentée comme positive et associée avec 1 SIT également positive. L'interlocuteur questionnait le CNR concernant la non-réponse au traitement par ceftriaxone. Il s'est avéré après demande d'informations plus détaillées par le CNR et ré-interprétation des résultats que l'IB était négatif (1 seule bande présente), l'ELISA sanguin positif était donc le reflet d'une réaction croisée, et que la synthèse d'anticorps observée dans le LCR était non spécifique de *Borrelia*, mais relevait d'un processus immunologique intrathécal autre.

Seuls deux de ces 19 cas à IB « faiblement positifs » ont amené le CNR à proposer un traitement par principe de précaution : un cas de suspicion chez une femme enceinte et un cas où le traitement avait déjà été mis en place.

Autre fait à noter, 36 des sérologies pour lesquelles une demande d'interprétation du résultat était faite, ont été réalisées hors recommandations. Une seule situation

(coxalgie) a donné lieu à un conseil de traitement par principe de précaution, devant un WB positif sans ELISA préalable et l'impossibilité de réaliser une ponction de cette articulation. Dans plus de 15% des cas de demandes d'interprétation (36/234), une sérologie non justifiée a donc été à l'origine d'inquiétude et de doute sans pour autant apporter de réponse franche sur l'implication de *Borrelia burgdorferi* si dans les symptômes présentés.

Enfin dans 22 dossiers, c'est un test non-validé déclaré comme positif qui était à l'origine de l'interrogation et de la demande d'interprétation.

5.a.ii. Interprétation des situations cliniques (32/234)

Nous rassemblons dans cette catégorie :

- 10 dossiers correspondant à un début d'investigation où aucun examen complémentaire n'a été réalisé et où l'avis du CNR sur la présentation bioclinique était sollicité ;
- 19 dossiers correspondant à une demande de diagnostic d'EM (n=17) ou d'autres formes cutanées (n=2) à partir d'une photo de la lésion. À noter : 11 ont été confirmés, 6 ont été écartés, et 3 étaient douteux nécessitant une surveillance pour évaluer l'évolutivité sous traitement ;
- et, 3 situations où le diagnostic initial de BL a été mis en doute suite à une récurrence de la symptomatologie après traitement.

5.a.iii. Interprétation des résultats négatifs (n=25/234)

Les cas d'interprétation des résultats négatifs comprenaient :

- 3 cas où l'interlocuteur était bien conscient de la très faible probabilité de BL, mais le diagnostic différentiel étant très péjoratif (sclérose en plaques, SEP, ou encore sclérose latérale amyotrophique, SLA), un second avis sur l'hypothèse d'une borréliose de Lyme était tout de même demandé ;
- 1 cas où il existait une immunodépression et pour lequel la fiabilité du test sérologique était remise en question dans cette situation.
- 21 autres situations où un manque de confiance dans les tests était mis en avant. Les 2/3 de ces questions émanaient de particuliers (10 femmes pour 4 hommes). Les patients remettaient en général plus clairement les tests en questions que les professionnels de santé. Pour ces derniers c'était plus l'insistance du patient qui refusait d'abandonner l'hypothèse d'une BL qui était la raison de leur contact au CNR. Sans remettre formellement en question les qualités des tests, ils se demandaient si une borréliose de Lyme était possible lorsque tous les tests réalisés revenaient négatifs.

Nous pouvons citer à titre d'exemple pour illustrer ce manque de confiance :

- Le dossier 15091701 : patiente de 49 ans souffrant depuis 2 ans de polyarthrite, fatigue et autres douleurs diffuses, 12 ans après une paralysie faciale périphérique avec notion de morsure de tique. Sa sérologie étant négative, elle écrit au CNR : « Les tests français ne sont pas fiables » et transfère pour appuyer cela un mail du Dr « H.S. » en Allemagne qui lui écrivait : « *That the serology came back negative in France is not unusual. Send your blood to Germany* ». Elle souhaitait un avis sur les tests en microscopie à fond noir et sur le LTT. Le CNR a orienté la patiente vers un neurologue et un rhumatologue afin de juger l'intérêt d'une PL et/ou d'une ponction articulaire. Des rappels des recommandations

franco-allemandes sur les tests et sur la non-indication des traitements alternatifs ont également été faits.

- Le dossier 17050401 : Patiente d'âge inconnu qui déclare un antécédent d'érythème migrant séropositif traité par amoxicilline 10 ans auparavant, souffrant actuellement de myalgies, polyarthralgies et fatigue. Sa sérologie étant actuellement négative, elle s'adresse au CNR pour demander «Comment peut-on alors évaluer le lien avec Lyme ? ». Le CNR a souligné le fait que ces douleurs multiples pouvaient être le reflet d'autres affections. Face aux douleurs multiples, la possibilité d'une consultation neurologique avec analyse du LCR pouvant permettre d'explorer une neuroborréliose a été évoquée. Enfin le CNR se tenait à disposition de son médecin traitant pour discuter de son cas.
- Le dossier 17040101 : médecin généraliste écrivant au sujet d'un garçon de 3 ans pour avis concernant un érythème persistant depuis 5 mois malgré un traitement par amoxicilline 2x500 mg pendant 14 jours, pour lequel deux sérologies à plus de deux mois du début des symptômes ont été réalisées (résultats négatifs). Le CNR a dans ce cas écarté une origine borrélienne et transmis le dossier à un dermatologue qui a conclu à un *molluscum contagiosum*.
- Le dossier 18011101 : Pédiatre du Jura écrivant au sujet d'un fille de 10 ans souffrant de polyarthralgies sans arthrite, avec fébricules, depuis 2 mois, et avec un risque d'exposition aux tiques lié au mode de vie. Un traitement par amoxicilline-acide clavulanique durant 15 jours avait été mis en place par un confrère neurologue, et la sérologie à 2 mois du début des symptômes, persistants malgré ce traitement, est revenue négative. Il se posait les questions suivantes : « L'atteinte articulaire de Lyme peut-elle être sans arthrite ? Y a-t-il un intérêt à réaliser une sérologie dans un autre centre ? Une atteinte articulaire de

maladie de Lyme est-elle possible avec une sérologie négative ? Le CNR a écarté l'hypothèse d'une arthrite de Lyme, en soulignant le fait qu'« à distance de la piqûre la sérologie est toujours positive dans les atteintes disséminées et que les arthrites de Lyme touchant simultanément plus de deux articulations sont exceptionnelles.

Il est à noter que les réponses du CNR de cette dernière partie, concernant surtout les réponses aux particuliers, n'étaient pas forcément représentatives des réponses données dans des situations cliniques similaires. Le CNR semblait prendre ici plus de précautions avant d'écarter le diagnostic de BL. Il évoquait plutôt la réalisation d'autres examens biologiques, comme la PL ou la ponction articulaire du dossier 15091701 ci-dessus, en contradiction avec la réponse faite au médecin dans le dossier 18011101, sur la séropositivité des atteintes disséminées chroniques.

5.a.iv. Interprétation des résultats discordants (26/234)

5.a.iv.1. « Discordance » ELISA/IB (12 cas)

Nous rassemblons dans cette catégorie les sérologies ELISA non confirmées par WB (7 cas), et les IB positifs réalisés seuls ou alors que l'ELISA était négatif (5 cas). Dans une situation comme dans l'autre, cette « discordance » apparaît être une source d'inquiétude pour les patients et de doute sur la façon d'interpréter le résultat pour les professionnels de santé.

Aucune de ces situations n'a donné lieu, au final, à une confirmation de BL ou à la possibilité de BL par le CNR.

5.a.iv.2. Discordance sérologie sanguine / SIT (4 cas)

Il s'agit des cas où la sérologie sanguine était positive et la SIT négative (4 cas).

Aucun de ces cas n'a amené à une confirmation de BL ou à la possibilité de BL par le CNR.

5.a.iv.3. Autres résultats discordants (10 cas)

Cette catégorie regroupe les cas des sérologies sanguines répétées et discordantes (2 cas), les sérologies sanguines et méningées discordantes (2 cas), ainsi que les suspicions de NB à sérologie positive sans atteinte méningée (2 cas).

Une seule situation (dossier 19083001) a donné lieu à une confirmation de BL. Celui d'une NB débutante avec sérologie positive dans le LCR avec méningite lymphocytaire, mais une sérologie sanguine encore négative.

5.b. La confirmation d'Indication d'analyses (n=60/606)

Le thème de la confirmation d'indication d'analyses regroupe 10% des demandes faites au CNR. Il n'est pas le fait des seuls professionnels de santé (n=34) puisque 26 particuliers se sont également adressés au CNR pour ce type de question. Cependant il existait une réelle différence dans le contexte de la demande et dans le type d'examens biologiques.

Les données disponibles dans la présentation clinique des demandes adressées par les particuliers sont souvent limitées ; 18 des 26 particuliers s'adressant au CNR sont regroupés parmi les patients « asymptomatiques ou non décrits » ou bien parmi les « Lyme disséminés chroniques » (cf III.2.c) ; 5 autres écrivaient à la suite d'un EM.

Pour 23 des 26 particuliers, la réponse du CNR a été l'absence d'indication d'examen complémentaire (18 cas) ou bien la nécessité d'une réévaluation clinique avant un éventuel examen biologique (5 cas). Lorsque l'absence d'indication était clairement

formulée par le CNR, il s'agissait le plus souvent d'une demande de suivi post-traitement (7 cas), ou d'une demande d'analyse de tique (6 cas).

Les 3 situations ayant mené à une indication d'examen étaient un diagnostic différentiel de maladie de Charcot, un diagnostic différentiel de spondylarthrite ankylosante et un contrôle à distance d'une première sérologie négative.

Les 34 demandes émanant de professionnels de santé étaient, quant à elles, issues de situations spécifiques. Si nous devons faire ressortir un thème majoritaire, ce serait les demandes concernant les tests alternatifs qui regroupe 7 demandes, les professionnels de santé souhaitant s'informer, souvent à la demande de leurs patients, sur l'indication d'un test par microscopie à fond noir (1 cas), des tests de type TTL (2 cas), des Immuno-Blots sans ELISA préalable (2 cas), ou sur l'analyse de tiques (2 cas).

Dix-neuf demandes concernaient des démarches diagnostiques de situations variées, avec des demandes d'indication d'examens très spécifiques (PCR sur le sang, PCR sur prélèvements respiratoires, PCR sur liquide synovial, diagnostic de Borréliose récurrente africaine, SIT, PL, etc.).

Dans 18 des 34 demandes de professionnels, il n'y avait pas lieu de réaliser un examen complémentaire. Les questions portaient alors principalement sur l'indication de suivi biologique post-traitement ou post-exposition (6 cas) et sur l'indication de tests alternatifs ou non recommandés (9 cas).

Lorsqu'il y a eu indication d'examen complémentaire par le CNR, les tableaux cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient neurologiques (10 cas). Les autres tableaux correspondaient à des atteintes cardiologiques (2 cas), des arthrites récidivantes (3 cas), 1 cas de fièvre récurrente, 1 cas d'érythème migrant atypique nécessitant un diagnostic

de confirmation. Aussi, l'indication d'examen complémentaire la plus fréquemment donnée par le CNR est celle de la détermination de l'index de Synthèse Intra-Thécale (SIT), qui revient à 8 reprises (dans les 2 derniers tableaux neurologiques, le CNR préconisait une sérologie sanguine en première intention puis la réalisation d'une détermination de SIT en cas de sérologie sanguine positive) sur les 16 dossiers avec indication d'examen retenue par le CNR.

5.c. Préanalytique / délais / fonctionnement du laboratoire (n=57/606)

Sur la période 2015-2019, 13 particuliers ont écrit au CNR pour récupérer des résultats d'analyses réalisées par le CNR.

Sur la même période, 44 professionnels se sont adressés au CNR :

- 23 faisaient une demande d'analyse par le CNR ou se renseignaient sur les protocoles d'acheminement. (« demande de tube » ; « protocoles d'acheminement de biopsies cutanées pour PCR » ; « protocole d'acheminement en vue de réalisation de SIT »),
- 14 voulaient des renseignements en vue de l'accréditation de leur laboratoire ou afin d'optimiser ou de mettre aux normes leur fonctionnement (« accréditation paillasse » « informations sur la nomenclature » ; « souhait d'optimisation de filières » ; « mise au point sur les protocoles d'analyse du LCR et codage des actes » ; « conclusion type concernant les WB » ; « évaluation du délai de rendu des résultats en vue d'accréditation », etc.),
- 7 souhaitaient récupérer des résultats d'analyses réalisées par le CNR.

5.d. Demande de RDV/ consultation / 2nd avis (55/606)

La demande de rendez-vous, consultation ou second avis est assez fréquente (9% de la totalité des mails envoyés au CNR), et émanait quasi-exclusivement des particuliers (51/55). Seuls 4 médecins, dont deux à titre personnel, demandaient un conseil d'orientation.

La plupart du temps (47/55), la demande concernait une orientation vers un clinicien, « spécialiste de Lyme », ou plus sobrement vers quelqu'un qui « connaît » cette maladie.

Dans ces cas-là :

- Dans 23% (11/47) des cas, le CNR a proposé au patient de repasser par son médecin traitant. Ce dernier pouvait, s'il le jugeait nécessaire, recontacter le CNR pour un avis.
- Dans 15% (7/47) des cas, le CNR a demandé au patient des précisions sur son lieu de résidence et/ou sur ses symptômes, pour mieux l'orienter.
- Dans 62% (29/47) des cas, le CNR a effectivement orienté le patient en fonction du lieu de résidence et du symptôme au premier plan, vers le spécialiste approprié (neurologue, rhumatologue, dermatologue, infectiologue ou interniste).

Parfois (8 cas/55), la demande concernait une orientation vers un centre d'analyses, la fiabilité des tests actuellement homologués en France étant alors remise en question à demi-mots voire très explicitement : « Comment est-il possible de ne pas faire évoluer les tests ou de ne pas proposer des adresses de laboratoires allemands ? » (dossier 16062002).

Parmi les 51 demandes d'avis émanant des particuliers pour ce motif, 34 ont décrit leurs symptômes, et 12 avaient 4 symptômes décrits ou plus. Cela représente 35% de polysymptomatiques dans cette sous-population contre 33% dans la population totale des particuliers s'adressant au CNR (qui comprend 158 patients avec au moins un symptôme décrit, 52 avec 4 symptômes ou plus).

5.e. Conduite à tenir (n =39/606)

Dans 39 situations (11 particuliers et 28 professionnels de santé) la demande de conduite à tenir était le fait d'un manque de connaissances concernant la conduite à tenir en cas de morsure (19 cas), de paralysie faciale (11 cas), d'érythème (5 cas), ou de conditions de suivi post traitement (4 cas).

5.e.i. Conduite à tenir post-morsure (n=19)

En cas de morsure de tique, les questions concernaient essentiellement la nécessité d'une antibioprofylaxie, ou celle d'un suivi sérologique.

Dossier 15081701 : « Morsure à 6 mois de grossesse. Confirmation de prise en charge ? ».

Dossier 16053102 : « Mon patient a lu sur internet qu'il y a indication à antibioprofylaxie en cas de morsures multiples même si absence d'érythème migrant ».

Dossier 17052202 : « J'ai écrasé la tique sur le crâne de ma fille avant de la retirer. À présent la blessure est rouge et gonflée. Faut-il lui donner des antibiotiques ? Faut-il faire une prise de sang ? ».

Dossier 18040601 : « Mon bébé de 20 mois a été mordu par une tique, mon médecin dit de surveiller. Je suis inquiète, ne faudrait-il pas lui donner des antibiotiques ? ».

5.e.ii. Conduite à tenir en cas de paralysie faciale (n =11)

L'ensemble des demandes pour prise en charge des paralysies faciales était le fait des professionnels de santé. Ils cherchaient essentiellement à savoir comment en cas de paralysie faciale et de notion d'exposition, ils pouvaient s'assurer de la responsabilité de *Borrelia* dans les symptômes présentés :

Dossier 15052901 : « La sérologie sanguine et LCR étant négative, existe-t-il d'autres tests pour affirmer ou infirmer une neuroborréliose ? ».

Dossier 16081701 : « Faut-il faire une sérologie Lyme devant toute paralysie faciale périphérique isolée ? ».

Dossier 17100303 : « Comment interpréter à distance du traitement la négativation de la sérologie sanguine et la persistance de la SIT ? ».

Dossier 19072203 : « Paralysie faciale à 6 semaines d'une morsure. La sérologie est négative, faut-il réaliser une PCR ? Ou 1 SIT ? Ou les 2 ? ».

Dossier 19073001 : « Paralyse faciale 45 jours après une morsure, la sérologie est positive. Y a-t-il un intérêt à réaliser une PL? Nécessité d'un traitement intraveineux ? ».

5.e.iii. Conduite à tenir en cas d'érythème migrant (5 cas)

Dans le cas de l'érythème migrant, c'est principalement le contexte (enfants ou femme enceinte) et/ou un doute sur le côté « migrant » de l'érythème qui était à l'origine des questions :

Dossier 17080401 : « Morsure inférieure à 24h à 15 semaines d'aménorrhées. La patiente présente un érythème au point de piqûre et de nombreuses allergies aux antibiotiques. Quel est votre avis de prise en charge ? ».

Dossier 17100301 : « Suite à un érythème migrant chez un enfant faut-il traiter ? Avez-vous de la bibliographie à ce sujet ? ».

Dossier 19073101 : « J'ai une sorte d'érythème, mon médecin m'a prescrit une sérologie ELISA et IB. Le CNR pratique-t-il des examens plus poussés ? ».

Dossier 19091102 : « Mon patient a un érythème non évolutif depuis 15 jours, il n'y a pas de notion de contact avec les tiques et la sérologie est négative. Faut-il le considérer comme un EM ? Il est allergique à la pénicilline, que prendre ? Y a-t-il un intérêt à faire une sérologie à distance ? L'EM est-il toujours localisé autour du point de morsure ? Quel est le degré d'urgence à traiter ? »

5.e.iv. Conduite à tenir post-traitement (n=4)

Dans le thème de la conduite à tenir post-traitement, les questions portaient sur la nécessité d'un suivi biologique après traitement :

Dossier 15123001 : « Les sérologies à 6 mois et à 10 mois sont plus élevées qu'avant traitement. Faut-il envisager un bilan complémentaire ? Un autre traitement ? »

Dossier 17061302 : « Quelle est la marche à suivre après un EM confirmé par sérologie et traité ? »

Dossier 18103102 : « Concernant un neurolyme confirmé sur SIT, traité et guéri, est-ce normal de conserver 1 SIT positive à 4 mois comme la sérologie ? »

5.f. Tests : performances / Critères diagnostiques (35/606)

35 questions ont concerné le thème de la performances des tests et des critères biologiques diagnostiques , essentiellement de la part des professionnels de santé (31/35).

Trois sous-thèmes ressortaient de cette catégorie :

- les questions concernant les tests alternatifs (11 cas),
- celles concernant des discordances entre les résultats du CNR et des autres laboratoires (7 cas),
- et celles concernant les caractéristiques intrinsèques des tests (7 cas) (évaluations réalisées par le CNR, Sensibilité/Spécificité/Valeur prédictive négative).

5.g. Traitements : Indication / confirmation posologie et durée (35/606)

Sur les 35 questions sur le thème des traitements, 13 émanaient des particuliers et 22 des professionnels de santé.

Un premier groupe comportait 28 des 35 demandes, il s'agissait d'avis concernant l'indication d'un traitement :

Dossier 15051201 : « Faut-il traiter par antibiotiques un possible lymphocytome à sérologie négative ? »

Dossier 15062901 : « Est-il possible de prescrire des antibiotiques devant une asthénie et une possible infection remontant à 3 ans avec sérologie récente faible ? »

Dossier 15063001 : « Quel est le traitement adapté au vu des résultats biologiques qui montrent une sérologie IgM positive isolée ? »

Dossier 16040101 : « Mon patient asymptomatique a une sérologie IgG isolée, faut-il instaurer un traitement ? »

Dossier 16053101 : « Une patiente enceinte a été en contact avec une tique moins de 4h. Faut-il traiter de façon systématique ? À quelle posologie ? »

Dossier 19040107 : « Je suis atteint d'une maladie de Lyme chronique actuellement traitée par ceftriaxone IV. J'ai entendu parler d'un protocole sous-cutané, est-ce tout aussi efficace ? »

Un deuxième groupe comportait 7 des 35 demandes, il s'agissait de demandes de confirmation de posologies/durées ou des questions générales sur les traitements :

Dossier 15062601 : « Quelle est la durée de traitement par ceftriaxone d'une neuroborréliose ? »

Dossier 18060701 : « Érythème migrant multiple confirmé par le dermatologue. Pouvez-vous confirmer la posologie à utiliser vu la forme disséminée ? »

Dossier 19021901 : « Un jeune patient a été vacciné par TICOVAC, une sérologie IgG *Borrelia* ressort positive. Cela peut-il être dû au vaccin ? »

5.h. Mode de transmission (20/606)

Les questions sur le mode de transmission n'étaient pas très fréquentes (3% des questions), mais celles-ci concernaient essentiellement un thème bien précis, celui de la possibilité d'une transmission materno-fœtale (congénitales ou acquises lors de l'allaitement) ou sexuelle (14/20).

Dossier 17071901 : « Lyme traité à 10 semaines d'aménorrhées. Y a-t-il un risque pour la grossesse en cours? Pour l'enfant? Quel doit être le suivi? Quelle doit être la prise en charge néonatale? ».

Dossier 18070301 : Question d'un dermatologue : « Y a-t-il un risque de transmission sexuelle de mari à épouse puis de mère à fœtus ? ».

Dossier 19062602 : « J'ai eu un rapport sexuel avec une personne atteinte de Lyme chronique, j'ai lu sur internet qu'il existait un risque de transmission sexuelle et même salivaire. Est-ce vrai ? ».

Les 6 autres questions concernaient les greffes et transfusions et les questions sur la possibilité d'une transmission par un autre vecteur que la tique :

Dossier 15092501 : « Quels sont les risques vis-à-vis de la BL pour des poches de sang placentaire prélevées chez des femmes précédemment mordues pendant la grossesse? Faut-il réaliser des tests ? ».

Dossier 15042301 : « Une souris peut-elle transmettre la maladie de Lyme ? ».

RESUME DES RESULTATS CLES

CLINIQUE

606 demandes :

- 240 questions techniques ou théoriques
- 366 suspicions de borréliose sur arguments cliniques et/ou biologiques :
 - 40% n'étaient pas basés sur des symptômes reconnus de la borréliose de Lyme (BL) : 21% de patients asymptomatiques et 19% aux symptômes non spécifiques ou subjectifs. Aucune de ces demandes n'a donné lieu, après évaluation du dossier par le CNR, à une confirmation de BL.

SEROLOGIES

331 dossiers présentaient au moins une sérologie :

- Au moins 94 sérologies (28%) ont été réalisées hors recommandations, aucune n'a permis au CNR de confirmer la présence d'une BL.
- 73 cas de sérologie ELISA isolément positives en IgM (22%). Après analyse du dossier, le CNR n'a apporté de confirmation de l'implication de *Borrelia* dans les symptômes décrits, dans aucun de ces 73 cas.

TESTS ALTERNATIFS

Evocation relativement fréquente : 61 dossier, soit 10% de l'ensemble des demandes.

TRAITEMENTS

169 dossiers avec prescription d'antibiotique avant appel au CNR :

- 143 dossiers à ligne unique d'antibiotique : Au moins 32% des prescriptions ne suivent pas les recommandations en vigueur.

IV. Discussion

IV.1. La non-prise en compte de la clinique

Ce qui ressort de cette étude est, en premier lieu, la place modeste qui est accordée à la présentation ou à l'histoire clinique dans le diagnostic supposé de maladie de Lyme par les particuliers mais également, par les médecins, puisque dans 28% des cas (cf. Fig. 13), la suspicion du médecin s'adressant au CNR est basée sur des symptômes aspécifiques voire inexistantes ou en tout cas non décrits.

1.a. Les tableaux cliniques « pauvres »

Les tableaux cliniques décrits sont souvent pauvres, d'où la difficulté de classement dans cette étude et la création d'une catégorie « Lyme disséminé chronique » pour 19% des demandes d'aide diagnostique.

La suspicion de BL, dans ces cas-là, repose sur une représentation erronée de la maladie. Il semblerait qu'il y ait une confusion entre pathologie « polymorphe » (pouvant toucher différents organes et prendre différentes présentations cliniques) et pathologie « polysymptomatique » (touchant réellement plusieurs organes en même temps).

En effet s'il est possible de voir des formes neurologiques, des formes articulaires, des formes cutanées, des formes oculaires, des formes cardiaques, et dans certains cas des formes mixtes (ex: EM avec manifestation disséminée précoce, ACA avec polyneuropathie associée ou arthrite), il est en revanche peu probable de voir toutes ces formes coexister. (13),

Pourtant les patients qui ont été classés dans notre étude comme « Lyme disséminé chronique » décrivent ce genre d'atteinte globale, faite d'atteintes musculo-squelettiques (arthralgies et myalgies diverses), neurologiques (déficit sensitif, paresthésies mais également troubles de la mémoire, esprit embrumé, céphalées...), ophtalmologiques

(flou visuel, myodésopsies, baisse d'acuité visuelle), cardiaques (palpitations, dyspnée, douleurs thoraciques), cutanées (rash, érythèmes variés), avec en plus des symptômes fonctionnels (anxiété, diarrhées, constipations, sueurs profuses, prurit) et une intense fatigue.

Cette représentation de la borréliose de Lyme, étudiée par Signorat et Gonnet en 2014 dans leur thèse d'exercice sur le vécu et la représentation de la maladie des patients pensant être atteints de la maladie de Lyme (14), correspond aux symptômes attribués au « syndrome post-Lyme » mis en avant par des associations de patients (France Lyme, Le droit de guérir) et des communautés scientifiques françaises (Fédération Française des Maladies Vectorielles à Tique (FFMVT)) ou américaines (International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)).

Face à leur souffrance et à l'absence de réponse du corps médical sur leurs cas, les patients de notre étude, atteints de tels symptômes généraux aspécifiques, tout comme ceux de Signorat et Gonnet (14), se tournent aujourd'hui fréquemment vers internet pour trouver des réponses (24 références directes à « internet » sur les 606 dossiers).

Cooper et Feder (15) avaient montré que, parmi 251 sites étudiés, près d'un site internet sur deux fournissait une information inexacte au sujet de la maladie de Lyme. Les patients sont par conséquent très vite confrontés à des informations contradictoires, et auront tendance à se tourner vers celles qui leur apportent un diagnostic ou du moins un semblant de réponse.

Les sites internet proposent en effet des listes de symptômes, comme le « questionnaire Horowitz », ou sa version française, le questionnaire FFMVT, qui encouragent l'autodiagnostic, de telles pratiques favorisant d'après Rorat M. (16), l'hypochondrie et la somatisation de la population.

Dans ces questionnaires, on retrouve de nombreux symptômes, non décrits comme faisant partie des principaux points d'appel pour une borréliose de Lyme selon les recommandations des sociétés savantes françaises (13) ; notons par exemple les sueurs nocturnes (4 occurrences), ou la sensation de brûlure (10 occurrences).

Certains patients faisaient même directement référence à leur score dans ces questionnaires pour appuyer leur demande d'avis auprès du CNR (Evocation du questionnaire Horowitz dans les dossiers 16122302 et 16120701).

Le questionnaire Horowitz compte 38 catégories de symptômes. A côté de deux catégories de signes plutôt spécifiques de la BL (paralysie faciale ou gonflement d'une ou plusieurs articulations), on note 36 catégories de signes aspécifiques, par exemple : mal de gorge, perte de libido, règles irrégulières, toux...

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude publiée, en dehors de la propre étude du Dr Horowitz (17), pour valider ou invalider ce genre de questionnaire.

En 2016, la SPILF a donné son point de vue à propos de la maladie de Lyme (18) et notamment à propos des manifestations chroniques fonctionnelles attribuées à la maladie de Lyme, autrement dit au sujet du « syndrome post-Lyme » ou du « Lyme chronique » évoqué par certains patients. Sans nier l'existence des symptômes ressentis par de nombreux patients, il n'y a pas à ce jour, de reconnaissance formelle de l'implication de *Borrelia* dans ceux-ci. Pour la SPILF, ces manifestations restent « attribuées à » la maladie de Lyme et non « causée par » la maladie de Lyme selon les principes de *evidence-based medicine* (18).

La définition qui avait été adoptée par la SPILF en 2016 pour le « syndrome post-Lyme » est celle de l'association « d'asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives après une borréliose de Lyme prouvée et correctement traitée, sans infection active à *Borrelia burgdorferi* s.l démontrée » (18).

S'appuyant sur les données disponibles de la littérature, et notamment les travaux de Berende et al. (19), le point sur lequel la SPILF, et les autres sociétés savantes, sont catégoriques est l'absence d'intérêt d'un traitement antibiotique prolongé pour traiter ces symptômes.

C'est d'ailleurs également le point de vue partagé par le CNR dans le seul cas pour lequel un possible syndrome post-Lyme a été recensé dans notre étude, précisant qu'il s'agit d'un « syndrome authentique de cause inconnue » (dossier 17100303). Le CNR précisait toutefois la possibilité d'une « rééducation à l'effort avec antalgiques et psychothérapie » pour aider à sa prise en charge.

En juin 2018, la HAS dans ses recommandations de bonne pratique reprenait l'ensemble des données scientifiques disponibles sur ce qu'elle définissait selon le terme anglo-saxon « *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)* » et qu'elle élargissait nettement à la « Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique » (SPPT). Elle rejoignait l'avis du CNR et des sociétés savantes sur les bénéfices d'un traitement axé sur la prise en charge de la douleur, de la souffrance psychique et la prise en charge sociale (20).

Face à des patients en souffrance, et en l'absence de point d'appel évident pour expliquer ces symptômes souvent chroniques (pour les 69 patients classés « Lyme disséminé chronique », la durée moyenne des symptômes était de 820 jours, durée médiane 625), les médecins généralistes peuvent se retrouver démunis.

C'est sans doute là la première cause de dérive dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique de la maladie de Lyme.

Dans notre étude, les patients confrontés à une impasse (absence de cause retrouvée par leur médecin traitant pour expliquer leurs symptômes, et réfutation d'une cause infectieuse liée à *Borrelia*) ont pour la plupart, soit exigé la réalisation de tests

sérologiques, soit réalisé les tests à leur frais, soit réalisé des tests alternatifs, soit sont entrés dans un nomadisme médical jusqu'à trouver un médecin plus à leur écoute, selon eux, souvent après orientation par les associations de patients comme France Lyme par exemple (dossier 16010501).

De ceci, découle la réalisation de tests paracliniques hors recommandations et, par conséquent, la difficulté d'interprétation de ceux-ci, à l'origine de tant de questions au CNR.

Les types de présentation clinique devant conduire à évoquer ou, au contraire, à exclure une BL, ne semblent donc pas toujours maîtrisés par les cliniciens.

1.b. Les patients asymptomatiques

La part importante de patients pour lesquels aucun symptôme n'est décrit dans la littérature (21% des demandes d'avis) témoigne également de la méconnaissance de la pathologie par les particuliers ou les professionnels de santé.

Ceci reflète principalement la croyance erronée qu'une sérologie positive isolée peut attester du diagnostic d'infection active. En effet, il n'existe pas de corrélation systématique entre sérologie positive et infection cliniquement active.

Le nombre important de patients asymptomatiques testés, montre également que certains professionnels de santé ne maîtrisent pas les indications de la sérologie lors d'une suspicion de BL ou la conduite à tenir en cas de morsure de tique.

1.c. Les « fausses » maladies de Lyme

Outre les situations liées à des symptômes aspécifiques déjà évoqués (IV.1.a), il existe de nombreux cas où la seule présentation clinique semble permettre d'écarter le diagnostic

de BL. Il s'agit principalement des cas d'érythèmes aspécifiques et des douleurs articulaires sans notion d'arthrite.

1.c.i. Erythème migrant vs Erythème non spécifique

L'érythème migrant (EM) étant pathognomonique de la maladie de Lyme, la connaissance de ses caractéristiques est indispensable pour faire la distinction entre un érythème non spécifique et une maladie de Lyme.

D'après l'estimation de l'incidence annuelle de la borréliose de Lyme en France de 2009 à 2019 selon Santé Publique France, l'EM est à l'origine, en moyenne sur cette période, de 95,6% des diagnostics de BL par les médecins généralistes participant au réseau Sentinelle (21).

Dans une moindre mesure, nous retrouvons l'importance relative de ce symptôme dans une étude observationnelle néerlandaise, réalisée par Methorst et al., sur l'incidence, la présentation et la prise en charge de la BL aux Pays-Bas. Dans leur étude, le symptôme le plus fréquent lors de la première consultation de patients finalement diagnostiqués comme atteint d'une maladie de Lyme était un érythème dans 77% des cas (22).

Pourtant, si l'on se réfère à notre étude, certaines notions fondamentales sur les caractéristiques de l'EM, sur sa taille minimale ou la notion d'évolutivité de celui-ci notamment, mais plus encore sur la conduite à tenir en cas d'EM ne semblent pas parfaitement maîtrisées par les praticiens de 1ère ligne.

Vingt-six demandes étaient en lien direct avec la conduite à tenir en cas d'érythème migrant, auxquelles nous pouvons ajouter 9 demandes pour lesquelles la sérologie était à l'origine d'un doute diagnostique chez l'interlocuteur (cf. III.3.c.iii.1). Ce sont donc 9,5% (35/366) des demandes d'avis biocliniques faites au CNR, soit près de 6%

(35/606) de l'ensemble des demandes au CNR sur la période, qui concernent la conduite à tenir en cas d'érythème migrant.

Comme nous l'avons vu, une sérologie a été réalisée dans 58% des cas de demande d'avis concernant un EM et donc hors recommandations, dans un but de confirmation diagnostique ou de suivi d'efficacité du traitement (cf. III.3.c.iii.1).

Il paraît donc nécessaire, au vu de notre étude de continuer à former les professionnels de santé sur les caractéristiques de l'EM et plus généralement sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'EM.

1.c.ii. Douleurs articulaires sans notion d'arthrite

Dans notre étude, la moitié des demandes d'aide diagnostique pour suspicions de forme articulaire de borréliose de Lyme faisait uniquement référence à des douleurs articulaires, souvent diffuses (polyarthralgies) et sans notion d'arthrite.

Un seul cas sur 22 a abouti à une recommandation de traitement par le CNR, par principe de précaution, devant une coxalgie avec une balance bénéfique/risque défavorable pour la réalisation d'une PCR sur liquide articulaire en l'absence d'arthrite septique.

Ici encore un manque de connaissances cliniques (notamment sur le type d'atteinte, le type d'articulations touchées et leur nombre) semble être à l'origine de ces suspicions par excès.

IV.2. Difficultés des professionnels de santé dans l'interprétation des résultats biologiques et la prise en charge médicale de la borréliose de Lyme

2.a. L'Immunoblot : Un compte-rendu souvent mal compris

L'interprétation délicate des résultats biologiques est, dans notre étude, le premier motif de recours au CNR (38% de l'ensemble des demandes). Ceci reflète les difficultés majeures qu'ont, particuliers et professionnels de santé, à interpréter ces résultats et tout particulièrement les sérologies sanguines (79% des demandes d'interprétation des résultats positifs ou considérés comme tel). Les deux grandes sources d'erreurs étaient les cas d'ELISA IgM positifs avec IgG négatifs et l'interprétation des Immunoblots (IB).

Il apparaît, à la lecture des réponses du CNR, que l'interprétation de l'IB est du ressort du spécialiste. Les antigènes VlsE, p41, p39 BmpA, p23 OspC, p83/100, Oppa-2 p58, p17 DbpA, p31 OspA, p30, p21 et p19 de *Borrelia burgdorferi* sl. sont les plus utilisés dans les immunoblots commerciaux (23). Le résultat est en effet souvent rendu en « brut » en précisant le nombre d'antigènes ayant réagi avec le sérum du patient, résultat souvent rendu en termes de nombre de « bandes positives ». Les critères de positivité sont variables selon les tests commerciaux utilisés, en raison des natures différentes des souches et/ou des antigènes recombinants utilisés (ex. : VlsE).

Son interprétation brute, réalisée par un biologiste médical, nécessite en effet de connaître la spécificité des antigènes testés (des réactions non spécifiques sont par exemple fréquentes avec l'antigène flagelline (p41) positif isolé) ainsi que les seuils de positivité des différents kits utilisés par les laboratoires. Dans la majorité des kits commerciaux, l'immunoblot est considéré positif à partir de 2 bandes en IgG/IgM ou la

bande OspC isolée en IgM (23). La variabilité des antigènes testés en fonction des kits et les spécificités de chaque kit concernant l'interprétation des résultats sont des éléments techniques souvent complexes pour les cliniciens alors que l'interprétation du laboratoire est « générique » et/ou manque parfois de clarté.

Le CNR utilisait dans sa pratique de laboratoire un test WB maison avec un seuil de positivité de 5 bandes de 2015 à 2017. Depuis 2018, le CNR utilise un test IB commercial (seuil à 2 ou 3 bandes selon les antigènes réactifs pour les IgG, et à 1 ou 2 bandes pour les IgM).

Sur 24 dossiers avec strictement moins de 4 bandes sur l'IB réalisé avant contact au CNR (19 dossiers détaillés au III.5.a.i où le résultat était considéré positif par l'interlocuteur et 5 autres dossiers où le CNR était sollicité sans préjuger de la positivité de cet examen), 1 seul cas rare de vascularite de Lyme compliqué d'AVC avec SIT franchement positive a donné lieu à une indication de traitement en plus des deux cas de traitement par principe de précaution décrits au III.5.a.i (un cas de suspicion chez une femme enceinte et un cas où le traitement était déjà introduit).

Pourtant, dans la pratique courante, certains laboratoires rendent un résultat positif, en se basant sur les critères décrits ci-dessus et sur les seuils du fabricant du kit, lorsque seulement 2 ou même 1 seule bande est présente.

Devant tant de difficultés potentielles, le fait de donner un résultat détaillé dans le compte-rendu d'examen, antigène par antigène, semble n'avoir que peu de sens pour le clinicien et parfois peut être une source de confusion s'il est lu par un médecin généraliste, et a fortiori par un particulier, pour qui chaque bande aura la même importance.

Cet avis est partagé par le CNR dans une réponse à un médecin généraliste se demandant que faire d'un résultat de sérologie prescrit par un de ses confrères neurologues (dossier 19110802): « Les résultats ne sont pas rendus aisément lisibles par le laboratoire qui donne les scores bruts des bandes en WB qui devraient être une donnée interne au laboratoire ».

Nous pouvons cependant également comprendre l'attitude du biologiste, qui, sans donnée clinique ne peut conclure de façon catégorique sur la seule base d'un test indirect.

La conséquence de ce type de présentation de résultats est visible dans les messages au CNR puisque plusieurs interlocuteurs considéraient l'IB positif à partir du moment où un seul antigène, quel qu'il soit, était détecté.

Par ailleurs, même entre biologistes et fabricants, il peut exister une interprétation différente pour un même résultat. Le CNR considère, par exemple, qu'un IB « positif » pour une seule bande est toujours insuffisant pour conclure à une infection, quel que soit le kit utilisé (dossier 17101601). Le fabricant Euroimmun du kit IB affirme pourtant que la seule présence de OspC permet d'affirmer un contact avec *Borrelia* (23).

Enfin, certains professionnels de santé étaient gênés lorsque des résultats étaient donnés pour différentes espèces de *Borrelia*. Le même antigène ressortait alors plusieurs fois, positif pour chacune des espèces testées, et le lecteur non averti, peut alors penser à tort qu'il s'agit de bandes différentes.

Selon nous, l'effort de clarté à faire dans ce domaine est important et doit être réalisé par les biologistes afin de rendre un résultat plus clair, plus simple et non ambiguë pour les cliniciens, quitte à exiger la fourniture de données cliniques avant la réalisation du test. Un effort d'homogénéisation des seuils par les fabricants pourrait également s'avérer utile.

2.b. Des résultats multiples jugés à tort comme discordants

2.b.i. « Discordance » ELISA/IB

La combinaison séquentielle entre deux techniques ELISA et ImmunoBlot (IB) a parfois pour conséquence, d'avoir sur un même compte-rendu d'examen, la présence d'un résultat positif (test de 1^{ère} intention) et d'un autre résultat négatif (test de confirmation).

Ceci peut être source de confusion chez un lecteur non averti, qui pense avoir un résultat discordant, comme nous l'avons constaté à plusieurs reprises (12 demandes en lien avec une discordance ELISA/WB).

Cela peut également conduire à des erreurs d'interprétations chez le lecteur qui ne prendrait en compte que le résultat positif (20 ELISA IgM positifs non confirmés en IB qui ont conduit à une question au CNR par exemple).

2.b.ii. « Discordance » IgM/IgG

La plus grande source de confusion en terme de résultats jugés discordants est vraisemblablement liée à la présence d'une recherche systématique en ELISA des IgM et des IgG.

73 dossiers (18 particuliers et 56 professionnels de santé), soit 12% de l'ensemble des demandes au CNR tout sujet confondu, et 17% de l'ensemble des demandes des professionnels de santé, étaient liées à la seule positivité de l'ELISA en IgM.

Si cette question est si fréquente, c'est sans doute parce que la notion de cinétique d'apparition des anticorps n'est pas maîtrisée de la part des médecins, puisque pour 54 de ces 73 dossiers, le CNR n'a eu besoin que de connaître la durée des symptômes pour

écarter la possibilité d'une cause liée à *Borrelia* en l'absence de séroconversion IgG devant des symptômes chroniques.

L'apport de la sérologie IgM semble assez faible à la lecture des questions et réponses adressées au CNR. Elle n'a aidé au diagnostic de borréliose de Lyme que dans quelques cas de suspicion de NB précoce, mais là encore elle n'était pas indispensable au diagnostic puisque d'autres examens étaient plus spécifiques.

Il peut sembler légitime de se questionner sur l'intérêt de réaliser le dosage systématique des IgM dans la sérologie de la BL vu leur faible valeur ajoutée dans la prise de décision de l'instauration d'un traitement. De plus, le biologiste pourrait demander un résumé clinique avec au minimum la durée d'évolution des symptômes présentés afin de pouvoir rendre une conclusion fiable. Ainsi, dans la suite de ce travail, depuis le 17 avril 2021, le CNR a stoppé la recherche systématique d'IgM anti-*Borrelia burgdorferi* sensu lato par ELISA. Le CNR appuie sa décision sur les faibles performances diagnostiques de ce test, sur le risque de mauvaise orientation diagnostique en cas d'IgM positives isolément (comme souvent dans notre étude), et sur l'absence d'intérêt de ce test dans les suspicions de borrélioses tardives.

En attendant que cette pratique se généralise à l'ensemble du territoire, il reste important, selon nous, de communiquer auprès des professionnels de santé notamment sur la question de la cinétique d'apparition des anticorps.

2.c. Les prescriptions hors recommandations

2.c.i. Les sérologies sanguines hors recommandations

Si l'on peut espérer certaines améliorations sur le plan du rendu des résultats, les médecins prescripteurs peuvent aussi s'inscrire dans une démarche continue d'amélioration.

Nous avons pu en effet mettre en évidence dans notre travail que 15,5% des sérologies étaient réalisées hors recommandations, principalement dans des cas de suspicion d'EM, de bilan de fatigue ou de suivi post-traitement.

Cette habitude de prescription hors recommandations n'est pas une spécificité française. Dans leur étude sur les pratiques des médecins généralistes aux Pays-Bas devant une suspicion de maladie de Lyme, Botman et al. (24) ont montré que face à un EM typique, les généralistes néerlandais demandaient une sérologie dans 18,4% des cas et respectivement dans 13,2% et 10,1% des cas lorsqu'ils étaient face à une piqure de tique asymptomatique ou avec signe d'irritation locale. Ils trouvaient dans leur étude un taux de positivité global en ELISA de 19,3% (sans précision sur le type d'anticorps IgG ou IgM testé) et précisaient que 5,3% seulement de ces ELISA positifs étaient confirmés en IB. Ces chiffres sont bien inférieurs à ceux retrouvés dans notre étude, puisque parmi les demandes au CNR, le taux global de positivité des premières sérologies ELISA IgG était de 44%, et 32% de ces sérologies positives en ELISA étaient confirmées en IB pour obtenir un taux global de 14% de positivité sur les sérologies sanguines IgG après double vérification ELISA et IB.

Cette différence peut s'expliquer par la non équivalence des populations étudiées : population générale dans un cas et patients ou professionnels de santé s'adressant à un centre de référence dans l'autre, avec beaucoup plus de patients ayant effectué une sérologie pour diagnostiquer une neuroborréliose ou une arthrite de Lyme que dans une population générale. Or, la sensibilité de la sérologie varie fortement en fonction du tableau clinique (>95% dans les arthrites de Lyme, environ 50% dans le cas d'un EM).

Ces habitudes de prescription ont donc un impact direct sur la valeur à accorder aux résultats fournis, et participent probablement à la « réputation de non fiabilité » des tests

diagnostiques de la borréliose de Lyme et par conséquent à l'intérêt grandissant des patients pour les tests alternatifs (10% de l'ensemble des questions au CNR).

2.c.ii. La prescription de traitements

Les données recueillies sur les traitements dans notre étude montrent elles aussi qu'il existe de nombreux écarts aux recommandations de prescriptions dans ce domaine, de la part des praticiens.

Sans remettre en cause l'indication de traitement, et en considérant valide toute donnée manquante, au moins 1 prescription d'antibiotique sur 3 (32%) ne serait pas entièrement conforme aux recommandations.

Dans leur étude sur la prise en charge de la borréliose de Lyme par les médecins généralistes néerlandais, Methorst et al. retrouvaient, quant à eux, un écart aux recommandations dans 46% des cas (22). Cependant, ce chiffre comprenait à la fois les écarts en terme de prescription de médicament et en terme de prescription de sérologies (estimé chez nous à 28%).

IV.3. Foire aux questions

Finalement, il ressort de cette étude un manque de connaissances générales sur la Borréliose de Lyme de la part des particuliers, mais aussi des professionnels de santé faisant appel au CNR, ainsi qu'un manque de connaissance de la part des professionnels de santé des recommandations en vigueur.

Nous nous proposons ici, sur la base des réponses fournies par le CNR, de répondre aux principales questions auxquelles un médecin généraliste, ou un particulier avant recours à son médecin traitant, pourraient être confrontés.

3.a. Peut-on éviter les morsures de tique ?

Lors des activités de plein air dans des zones à risque de piqûre de tiques, l'utilisation de vêtements couvrants clairs (permettant de mieux voir les tiques) est recommandée. Il est possible de prévenir les morsures de tiques en utilisant des répulsifs d'application cutanée (DEET, IR3535, KBR 3023,...) ou vestimentaire (pyréthrine). Leur utilisation et précautions d'emploi sont détaillées dans la référence ((13) disponible sur le site du CNR (rubrique « en savoir plus))

Après l'excursion, une inspection minutieuse de l'ensemble du corps est vivement recommandée, particulièrement au niveau des zones humides (cuir chevelu, oreilles, nombril, organes génitaux, aisselles, creux du genou). Le sujet pourra s'aider d'une deuxième personne pour les zones difficilement visibles, ou s'aider d'un miroir. Si des tiques sont accrochées, elles devront être extraites sans délai (voir « retrait »). L'inspection devra être répétée le jour suivant car les tiques gorgées de sang sont alors plus visibles.

Pour diminuer le risque de piqûre dans les jardins des particuliers, une tonte régulière des gazons est conseillée car les tiques ont besoin pour survivre de l'humidité associée aux herbes hautes. Le désherbage autour des arbustes est aussi utile.

Enfin, si vous habitez dans une zone abondante en cervidés (hôte préférentiel des tiques adultes), il est recommandé d'installer une barrière physique efficace aux abords des jardins d'habitation.

3.b. Comment doit-on retirer une tique en cas de morsure ?

De préférence, retirer la tique à l'aide d'un tire-tique plutôt que d'une pince à épiler.

Si le rostre reste dans la peau, la réaction inflammatoire cutanée durera plus longtemps, néanmoins, le rostre finira par s'éliminer de lui-même et ne nécessite qu'une simple

surveillance pour éviter une surinfection de la plaie qui sera prévenue par la désinfection cutanée rapide après le retrait de la tique.

Un retrait de la tique dans un délai inférieur à 24h est très efficace pour lutter contre la survenue d'une maladie liée aux tiques. Un retrait inférieur à 12h de contact ne présente quasiment aucun risque de transmission de la bactérie responsable de la borréliose de Lyme : *Borrelia burgdorferi* sl (25). Le risque est plus important à partir de la 48^{ème} h

3.c. Puis-je faire analyser la tique qui m'a mordue pour savoir si j'ai un risque de tomber malade ?

L'analyse de la tique ne présente pas d'intérêt pour les raisons suivantes :

1/ Une tique, si elle est gorgée lors du retrait, peut avoir déjà inoculé les *Borrelia* qu'elle porte, si elle en porte (10% environ chez les nymphes en France). Si la tique a inoculé des *Borrelia* en « relarguant » une quantité importante de ses bactéries, elle peut être analysée « négative », de façon faussement rassurante.

2/ Une tique gorgée du sang qu'elle a prélevé sur la personne en la piquant peut être aussi à l'origine de résultats faussement négatifs lors de l'analyse par biologie moléculaire. A noter que les tiques analysées à but épidémiologique au CNR ou ailleurs, sont majoritairement des tiques à jeun, ce qui permet de s'affranchir de ce problème).

3/ Si la tique a été retirée tôt, même positive, elle n'a pas eu le temps d'inoculer ses bactéries (il faut au moins 7 à 12h pour la transmission de *B. burgdorferi* sl en Europe).

Si elle a été retirée plus tard, pour une tique positive (environ 10% des nymphes en moyenne en France, cela varie selon les régions) on estime le risque d'infection à 5 à 10% seulement. Soit au total un risque relatif devant une piqûre de tique de 1% environ (tiques « positives » et « négatives »). Traiter par antibiotique devant une piqûre par une tique

positive pour *Borrelia* revient donc à traiter un sujet par antibiotique de façon inutile dans 90 à 99% des cas.

4/ Toutefois vous avez la possibilité de déclarer cette morsure et d'envoyer la tique, dans un but de recherche épidémiologique, sur le site internet du programme Citique de l'INRAE : <https://www.citique.fr/signalement-tique/>

3.d. Je me suis fait mordre par une tique, dans quel délai dois-je réaliser une prise de sang ?

Suite à une morsure de tique, aucun examen complémentaire biologique n'est nécessaire (13,26). Seule une auto-surveillance clinique (rougeur cutanée, fièvre, frissons, arthralgies, myalgies, ganglions) durant 4 semaines présente un intérêt pour déceler une éventuelle infection. Devant l'apparition d'un ou plusieurs symptômes, il est recommandé de consulter votre médecin traitant.

Ceci est valable même en cas de morsures multiples, ou répétées, morsure chez un enfant ou encore chez une femme enceinte.

Les travailleurs forestiers ne doivent pas non plus réaliser de sérologie dites de dépistage en l'absence de symptômes (voir question « sérologie positive »).

3.e. Je me suis fait mordre par une tique, dois-je prendre des antibiotiques ?

À la suite d'une morsure, la prise d'antibiotique n'est pas automatique. Elle n'aura lieu qu'en fonction de la survenue de symptômes.

Il est par contre nécessaire d'effectuer une surveillance locale (rechercher l'apparition d'une rougeur cutanée dans la zone de piqûre) et générale (surveiller la survenue de

fièvre, frissons, douleurs articulaires/musculaires, ou l'apparition de ganglions) pendant 4 semaines.

Si la rougeur dépasse 5cm de diamètre, une consultation médicale est recommandée.

3.f. Quelles sont les caractéristiques de l'érythème migrant?

L'érythème migrant est une lésion cutanée apparaissant en cas d'infection par la bactérie responsable de la borréliose de Lyme (*Borrelia burgdorferi* sl) de 3 à 30 jours après une morsure de tique. La morsure n'est constatée en moyenne que dans un cas sur deux.

Il s'agit typiquement d'un érythème (lésion rouge) annulaire indolore, papulaire (légèrement bombé) avec souvent un éclaircissement central (pouvant lui donner un aspect en « cible »). Le point important est que cette lésion est d'évolution centrifuge (qui grandit donc du centre vers la périphérie). Plus rarement, dans 15% des cas environ, il peut s'agir d'une lésion rouge homogène qui sera alors ronde ou ovalaire.

Il est important de savoir que tout érythème faisant suite à une morsure de tique n'est pas nécessairement un érythème migrant. Il peut en effet s'agir d'une simple réaction à la salive de la tique. Cet érythème lié à la réaction à la salive de tique peut apparaître de quelques heures à 48h maximum après la piqûre de tique. Au-delà, un érythème migrant doit être suspecté et surveillé.

La caractéristique essentielle de l'érythème migrant est donc l'évolutivité de la lésion, qui, en l'absence de traitement, ne disparaît pas en quelques jours, grandit et dépasse les 5 cm de diamètre. En cas de doute, deux mesures, à 3 jours d'intervalle, permettent de mettre en évidence ce caractère évolutif. S'il disparaît en quelques jours sans avoir pris d'antibiotique il ne s'agissait pas d'un érythème migrant.

Un érythème migrant peut persister 9 à 12 mois en l'absence de traitement et dépasser plusieurs dizaines de centimètres de diamètre.

Aucun test biologique n'est nécessaire pour faire le diagnostic d'érythème migrant (27), il s'agit d'une lésion typique de la borréliose de Lyme, que l'on ne retrouve dans aucune autre pathologie.

En cas d'érythème migrant avéré, un traitement antibiotique est nécessaire pour prévenir la survenue des autres manifestations liées à *Borrelia*. Il n'existe à ce jour aucune résistance connue de *Borrelia* aux antibiotiques recommandés par les sociétés savantes.

3.g. Une tâche rouge est apparue suite à une morsure de tique, que dois-je faire?

En cas d'apparition d'un érythème (lésion cutanée rouge) faisant suite à une morsure de tique ou à une excursion en zone à risque il est légitime de suspecter un érythème migrant.

Une consultation médicale permettra de faire le diagnostic d'érythème migrant (cf. caractéristiques de l'EM) ou au contraire d'écarter toute suspicion de borréliose de Lyme précoce.

Aucun examen biologique n'est nécessaire au diagnostic (12). La réalisation d'une sérologie ne pourrait qu'entraîner un doute si elle est négative, ce qui arrive dans 50% des cas au stade local d'EM et de façon générale dans les 2 premiers mois qui suivent une morsure infectante. L'EM est en effet une réaction locale qui déclenche une réaction immunitaire modérée en l'absence de dissémination.

En cas d'EM avéré, un traitement antibiotique par doxycycline (200mg/j en deux prises, uniquement à partir de 8 ans, 4mg/Kg/j chez l'enfant), ou par amoxicilline (3g en

3 prises par jour chez l'adulte et 50mg/Kg chez l'enfant), durant deux semaines permet une guérison dans 100% des cas sans problème ultérieur sur 5 ans de suivi.

Après l'introduction du traitement, l'EM cesse très rapidement de croître et s'éclaircit progressivement. Si ce n'est pas le cas, il faut remettre en cause le diagnostic, aucune résistance aux antibiotiques cités n'étant connue à ce jour chez *Borrelia*.

Par la suite, aucun suivi particulier biologique n'est nécessaire. En effet, 50% seulement des patients avec un EM vont fabriquer des anticorps qui seront détectés dans une sérologie ultérieure (on parle de séroconversion).

Qu'il y ait séroconversion ou pas, il n'y a pas d'immunité acquise face à une réinfection lors d'une nouvelle morsure. On peut ainsi faire plusieurs maladies de Lyme successives. Les recommandations de mesures préventives au retour de balades restent par conséquent valables et nécessaires (cf « peut-on éviter les morsures de tique »).

3.h. Je pense être atteint de la maladie de Lyme, pourquoi mon médecin généraliste ne m'a pas prescrit de prise de sang ou de traitement?

En dehors de l'érythème migrant (voir section « quelles sont les caractéristiques d'un EM »), dont le diagnostic est clinique, et ne nécessite par conséquent aucun examen, seul un nombre restreint de situations devrait conduire votre médecin généraliste à entreprendre des démarches diagnostiques vis-à-vis de la borréliose de Lyme :

- une arthrite (douleurs, chaleur locale et gonflement d'une articulation) d'une ou deux grosses articulations (genou par exemple).
- Une paralysie faciale ou une irritation nerveuse douloureuse (méningoradiculite)

Toute présentation différente (arthrite multiple et/ou des petites articulations comme le poignet ou les doigts, douleurs articulaires sans gonflement, éruption cutanée non

typique, association de symptômes non spécifiques comme les douleurs diffuses ou la fatigue) devrait être orientée vers une consultation spécialisée (dermatologue, rhumatologue ou neurologue, voir infectiologue s'il y a notion de piqûre de tique).

Cette position est celle actuellement recommandée par la HAS avec la création de 5 centres régionaux de référence spécialisés dans les maladies vectorielles à tique (CR MVT) et des centres régionaux de compétences (CC MVT) en accord avec l'axe 3 du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques, qui incite le praticien de premier recours, confronté à des patients ayant des symptômes polymorphes persistants non expliqués, avec une sérologie de Lyme positive ou négative à l'ELISA, ou à des patients posant des problèmes diagnostiques et/ou thérapeutiques en lien avec une MVT, à se mettre en relation avec de tels centres MVT pour définir ensemble le meilleur parcours de soins (20).

3.i. J'ai entendu dire que les tests n'étaient pas fiables. Puis-je être traité sur la base de mes seuls symptômes ou bien dois-je faire un autre test?

La fiabilité d'un test sérologique, technique utilisée pour détecter de nombreuses maladies infectieuses dont la maladie de Lyme, dépend avant tout de la durée depuis laquelle vous avez été infecté. Dans les premières semaines de l'infection, comme souvent dans le cas de l'EM, le test sera négatif. Passé plusieurs semaines les tests sérologiques ont une très bonne sensibilité.

Il reste cependant possible qu'une personne infectée soit testée négative :

- En cas de traitement antibiotique précoce (dans les premières semaines après la morsure de tique) préalable au test. Dans ce cas là,

la personne testée n'aura pas forcément développé suffisamment d'anticorps pour être détectés par le test.(28)

- Les anticorps contre la maladie de Lyme mettent plusieurs semaines à se développer, un test réalisé avant leur synthèse par le système immunitaire reviendra négatif, même si la personne est effectivement infectée. Dans ce cas, un nouveau test réalisé à quelques semaines de distance, devrait être positif.

En résumé, il est nécessaire que l'infection dure depuis plus de 6 semaines pour que le test puisse révéler la présence d'anticorps liés à la maladie de Lyme. Cela ne signifie pas que les tests sont « mauvais » ou « non fiables » mais seulement qu'ils doivent être utilisés correctement.

3.j. Où puis-je réaliser un test pour être sûr d'être guéri ?

Comme dans beaucoup de maladies infectieuses, il n'existe pas pour la maladie de Lyme, de test qui « prouve » la guérison. Les tests de la maladie de Lyme détectent les anticorps produits par le système immunitaire pour lutter contre la bactérie qui cause la maladie (*Borrelia burgdorferi* sl). Ces anticorps peuvent persister longtemps après la guérison. Cela signifie que votre prise de sang peut rester positive durant plusieurs années alors même que la bactérie n'est plus présente dans votre organisme.

3.k. J'ai entendu dire qu'une fois atteint de la maladie de Lyme on restait infecté toute sa vie, est-ce vrai ?

Non. Les patients traités par antibiotiques dans les premiers stades de l'infection guérissent habituellement rapidement et de façon complète. La plupart des patients

traités dans les formes tardives de la maladie répondent également favorablement au traitement antibiotique. Cependant certains peuvent éprouver des douleurs chroniques liées aux séquelles laissées par la maladie sur le système nerveux ou les articulations. Il n'est pas inhabituel que chez certains patients, correctement traités pour la maladie de Lyme, par 2 à 4 semaines d'antibiotiques, persistent des symptômes généraux tels que de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires à la fin du traitement. Dans de rares cas ces symptômes peuvent persister plus de 6 mois. Ces symptômes ne seront pas améliorés par d'autres lignes d'antibiothérapie mais ils s'améliorent en général spontanément avec le temps.

3.1. Quel est le délai d'apparition des anticorps en cas de borréliose de Lyme ?

Il s'agit d'une question centrale, nécessaire à la compréhension de votre résultat sérologique.

Deux types d'anticorps sont recherchés lors de la prise de sang de dépistage de la maladie de Lyme : Anticorps IgM et Anticorps IgG.

La séroconversion prend entre 3 et 6 semaines et jusqu'à 8 semaines. Les anticorps IgM anti-*Borrelia burgdorferi* sl apparaissent en premier, suivis quelques jours à quelques semaines après par les anticorps IgG.

L'intérêt de la recherche d'IgM anti-*B. burgdorferi* sl réside seulement dans le sérodiagnostic des infections disséminées très récentes, en dehors de ces cas, ils ne sont pas informatifs et moins spécifiques que les IgG anti-*Borrelia burgdorferi* sl qui doivent être systématiquement recherchés en cas de sérologie.

Par conséquent, si vous souffrez de symptômes chroniques (> 3mois) liés à *Borrelia burgdorferi* sl, des anticorps IgG seront détectés dans votre prise de sang (tests ELISA et

immunoblot/westernblot/immuno-empreinte positifs). Si seuls les anticorps IgM sont retrouvés, il s'agit, soit d'une prise de sang très précoce, une deuxième prise de sang à distance est alors préférable pour s'assurer de cela ; soit d'un faux positif en IgM. On parle alors de réaction croisée, les outils de mesures ont simplement réagi avec d'autres de vos anticorps que ceux produits spécifiquement pour lutter contre *Borrelia*.

3.m. Ma sérologie est positive : que faire ?

Le point le plus important est de s'assurer de bien interpréter le compte-rendu d'analyses biologiques. Pour cela, une consultation médicale dédiée auprès de votre médecin traitant est préférable pour ne pas vous méprendre dans cette lecture parfois complexe.

Une sérologie consiste à rechercher les anticorps produits par votre organisme pour lutter contre un corps étranger (*Borrelia* en l'occurrence).

Dans le cadre du dépistage de la borréliose de Lyme, deux tests, utilisés séquentiellement, peuvent être nécessaires pour étudier ces anticorps : un premier test dit ELISA ou apparenté (CLIA par exemple), puis si l'ELISA est positif, un second test de confirmation est réalisé, il s'agit de l'Immunoblot (ou western-blot) (11).

Pour parler de sérologie positive, il faut que les deux tests (ELISA et IB) soient positifs.

Un résultat avec ELISA positif et IB négatif est un résultat de sérologie NÉGATIF.

En cas de sérologie positive (ELISA et IB tous les deux positifs donc), il faut ensuite s'assurer que le type d'anticorps détectés est compatible avec les symptômes éprouvés, et tout particulièrement avec leur durée (cf. « quel est le délai d'apparition des anticorps en cas de borréliose de Lyme ? »).

Toutes ces confirmations vous seront apportées par le médecin prescripteur de l'analyse qui pourra alors, soit écarter le risque de borréliose si le résultat complet s'avère négatif

après relecture, ou éventuellement après test sur un 2^{ème} sérum, soit introduire un traitement en cas de symptômes compatibles avec une borréliose, soit vous orienter vers un spécialiste si un doute subsiste (cf « Je pense être atteint de la maladie de Lyme, pourquoi mon médecin généraliste ne m'a pas prescrit de prise de sang ou de traitement? »).

3.n. Existe-t-il un risque de transmission de *Borrelia* d'une mère à l'enfant ou par voie sexuelle?

Un seul article de 2015 (29) rapporte la détection de *Borrelia* dans les sécrétions génitales humaines. Cette constatation, remise en cause depuis, ne signifie pas pour autant un risque de transmission par voie sexuelle. Il n'y a pas eu depuis cette date d'autre documentation clinique ni de confirmation de ces résultats par d'autres équipes spécialistes du domaine. Aucune transmission sexuelle n'a à ce jour été démontrée chez l'Homme.

Les preuves d'une transmission sexuelle de *Borrelia* ont été recherchées également sur modèle animal, chez le rat, sans succès.

Le sujet a été étudié en février 2016 par le Haut comité de Santé publique, qui a conclu sur l'absence de risque avéré à ce jour.

Le passage mère-enfant, quant à lui, n'a jamais été réellement prouvé, mais n'est pas considéré à ce jour comme impossible. Dans tous les cas, il ne concernerait que la phase précoce de dissémination lors de l'érythème migrant. Il n'existerait donc pas de risque de transmission chez les patientes souffrant d'arthrite de Lyme ou de neuroborréliose avérée.

Aucun traitement prophylactique n'est recommandé à ce jour en cas de morsure de tique asymptomatique durant la grossesse. Seules les femmes enceintes présentant un érythème migrant doivent être traitées.

La prise en charge de la femme enceinte vis-à-vis de la borréliose de Lyme, ne diffère donc pas de celle de la population générale.

3.o. Questions spécifiques à l'attention des professionnels de santé :

3.o.i. Fièvre et morsures de tique

Une surveillance locale au niveau du point de piqûre et générale durant 4 semaines est recommandée chez le patient ayant présenté une morsure de tique.

Les signes généraux à rechercher sont l'apparition de fièvre, de frissons, d'arthralgies et/ou myalgies et/ou de ganglions. Un syndrome grippal peut en effet accompagner l'apparition d'un érythème migrant (30). Mais, en l'absence d'EM, ces manifestations ne sont pas en faveur de BL (31). Elles doivent alors orienter le diagnostic vers d'autres pathogènes transmis par les tiques : d'autres bactéries du genre *Borrelia*, comme *B. miyamotoi*, à l'origine de fièvres récurrentes, ou d'autres bactéries comme, par exemple, *Rickettsia conorii*, responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, *Anaplasma phagocytophilum*, ou encore *Rickettsia slovaca* se manifestant classiquement par une escarre du scalp et des adénopathies du cou, ou d'autres microorganismes comme le virus de l'encéphalite à tiques (virus TBE) ou les parasites *Babesia* spp. (13)

Il n'y a pas de sérologie valable à ce jour pour *B. miyamotoi* ; par contre, à la différence des *Borrelia* agents de la maladie de Lyme on peut les détecter dans le sang durant une phase fébrile (par PCR), ou dans le LCR si le patient est symptomatique et non encore traité par antibiotique. Les *Borrelia* agents de fièvres récurrentes peuvent en effet être responsables de signes neurologiques et de méningite lymphocytaire. Une recherche de *B. miyamotoi* par PCR au moment du pic fébrile est donc recommandée. Les autres

agents de fièvre récurrente (ex. : *B. crocidurae*, *B. dutonii*, ...), étant uniquement contractés lors de voyage internationaux, seront à rechercher au cas par cas.

Anaplasma phagocytophilum, responsable de syndromes fébriles après piquûre de tique, se recherche principalement dans le sang circulant par PCR durant la phase fébrile, par la suite, la détection se fera par sérologie.

3.0.ii. Examens à but diagnostic en cas de suspicion d'arthrite de Lyme

L'arthrite de Lyme est une manifestation disséminée de la borréliose de Lyme. À ce stade la sérologie sanguine sera toujours positive (32). Les caractéristiques du test sérologique IgG sont excellentes (Se 94% Sp 97% (11)).

En cas d'arthrite à sérologie positive, s'il existe une raison clinique d'évoquer un autre diagnostic, et que le patient n'a pas encore été traité par antibiotique, une PCR sur liquide de ponction articulaire pourra confirmer le diagnostic.

En cas de forme réfractaire au traitement (récidive malgré deux traitements antibiotiques bien conduits), il pourra être effectué une analyse du liquide articulaire voire du tissu synovial par PCR *Borrelia*, puis en PCR universelle pan-bactérienne ADNr 16S si la PCR *Borrelia* est négative afin de rechercher une autre étiologie infectieuse.

3.0.iii.Examens à but diagnostic en cas de suspicion de neuroborréliose

Il est nécessaire de distinguer les neuroborrélioses débutantes (< 6 semaines) et les NB chroniques (> 6 semaines)

3.0.iii.1.Neuroborréliose débutante

- En cas de NB aigüe la sécrétion d'anticorps est d'abord intrathécale (SIT). La sérologie sanguine peut donc initialement être faiblement positive, voire négative, lors d'une NB débutante.

- La donnée biologique la plus précoce, sans être spécifique de NB, sera la présence d'une lymphocytose sur la PL.

Sur une lymphocytose sans sérologie positive en période estivo-automnale associée à des signes cliniques neurologiques compatibles, il est légitime de se poser la question d'une NB débutante malgré la sérologie sanguine négative, du fait du délai de séroconversion. Il est alors conseillé de contrôler quelques semaines plus tard dans le sang.

- La sérologie LCR sera fortement positive en cas de NB aiguë, et cela avant même d'être positive dans le sang.
- La PCR sur LCR ne présente un intérêt que dans les 15 premiers jours d'une NB. Elle sera toujours négative après 15 jours. En outre sa VPN est très faible.
- La recherche de synthèse intrathécale d'IgG anti *Borrelia* dans le LCR donne un index très positif en général.

En cas de suspicion de NB aiguë débutante, avec une atteinte neurologique très périphérique, la SIT peut cependant être négative et la sérologie montrer un profil restreint dans le sang. Une nouvelle sérologie sanguine à 3 semaines devrait objectiver un enrichissement du profil IB et appuyer l'hypothèse d'une NB.

3.o.iii.2. Neuroborréliose chronique (> 6 semaines d'évolution)

- La sérologie sanguine sera toujours positive en cas de NB chronique.
- La PL révélera une méningite lymphocytaire en général. L'absence de méningite est possible en cas de lésions radiculaires isolées, ou polyneuropathies, ou en cas de traitement antibiotique précédant la PL.
- La PCR dans le LCR est inutile à ce stade, elle sera quasiment toujours négative.

- La sérologie dans le LCR est à prioriser. En cas de sérologie LCR positive, et si le patient n'a pas été traité, une recherche de SIT d'IgG dans le LCR permettra de confirmer le diagnostic. Comme l'évolution a ici dépassé les 6 semaines, la négativité de la SIT permet d'exclure le diagnostic.

3.o.iii.3.Suivi des NB

La sérologie (sang ou LCR) et la SIT ne sont pas des outils de suivi.

La sérologie peut rester asymptomatiquement positive dans le LCR, de même que la SIT, et ceci parfois plus d'un an.

La cytologie dans le LCR baisse très rapidement en cas de succès thérapeutique. À l'inverse, la lymphocytose, lorsqu'elle reste positive, avec persistance de signes cliniques, est un argument en faveur de la reprise du traitement antibiotique.

Cependant, le suivi après traitement, doit être essentiellement clinique.

En cas de syndrome post-Lyme, un deuxième traitement par une autre classe antibiotique est possible (en précisant au patient que l'échec de ce nouveau traitement ne devra pas être interprété comme un Lyme résistant au traitement, mais bien comme une preuve supplémentaire de stigmata de cette NB.) Les douleurs résiduelles vont, s'estomper progressivement dans les 6 à 9 mois à venir.

V. CONCLUSION

L'interprétation de la sérologie Borréliose de Lyme (BL) nécessite, comme étudié dans ce travail, de connaître le principe des tests biologiques utilisés (cinétique d'apparition des anticorps en ELISA, sensibilité des différents tests), les caractéristiques des kits utilisés (critères de positivité des immunoblots en fonction du type et du nombre de bandes détectées), mais également d'avoir connaissance d'un certain nombre d'informations médicales et de données anamnestiques comme, au minimum, le contexte de réalisation du test (selon les recommandations ou hors des recommandations), et surtout la durée des symptômes présentés au moment du test. Ainsi, nous avons pu constater que répondre à la simple question : « Comment interpréter ma sérologie ? », demande la plus fréquente faite au CNR, est quasi impossible pour un particulier seul et reste difficile malgré l'aide d'un professionnel de santé de première ligne.

En effet, le patient peut se retrouver « entre deux », entre un biologiste qui a toutes les connaissances théoriques, mais pas toujours les données cliniques, et un clinicien ayant les données cliniques, mais qui n'a pas toujours suffisamment de connaissances de biologie médicale pour interpréter correctement les résultats.

À l'heure actuelle, la solution retenue par les biologistes consiste en général à fournir au clinicien l'ensemble exhaustif des données disponibles (seuils d'interprétation, résultats antigène par antigène, voire résultat antigène par antigène et par espèce de *Borrelia* pour les résultats d'immunoblots, type de réactif utilisé, kit utilisé, etc.) qu'il devra « confronter aux données cliniques ». Au vu des nombreuses demandes d'aide à l'interprétation de la part des médecins, auprès du CNR, cette solution ne semble visiblement pas suffisante.

Toutefois, sur la base de notre travail, les cliniciens prescripteurs ne sont pas exempts de tout reproche. La sérologie la plus simple à interpréter restant celle qui n'est pas prescrite, un premier travail devrait être fait de leur côté pour en limiter l'usage aux seules situations cliniques pertinentes. Dans notre étude, la suspicion de maladie de Lyme était basée 4 fois sur 10 sur des symptômes inexistantes ou aspécifiques. Ainsi, dans une estimation basse la prescription de sérologie de Lyme était faite hors recommandations dans 28% des cas. Ces aspects constituent autant de questionnements, de doutes, d'angoisse pour les patients, mais aussi de dépenses, qui pourraient être évités avec de meilleures connaissances médicales sur la maladie (ex : type et nombre d'articulations touchées), les tests biologiques (variation de la VPN et de la Se des sérologies en fonction de l'indication ; cinétique d'apparition des anticorps...) et les recommandations en vigueur. Ce travail de formation et d'information est réalisé au quotidien par le CNR *Borrelia*. Les réponses aux questions des particuliers et professionnels de santé est un des moyens utilisés, cependant le nombre croissant de questions montre la nécessité d'un moyen de communication à plus grande échelle. La mise en place d'une foire aux questions, où chacun pourrait trouver la réponse à ses questions en quelques clics serait une nouvelle étape dans la plus large diffusion de ces notions indispensables.

Concernant la question de la clarté des résultats, entraînant des difficultés d'interprétation, l'arrêt par le CNR de la réalisation systématique des sérologies IgM depuis Avril 2021 est un premier pas dans le sens d'une simplification. Nous avons en effet pu mettre en évidence dans ce travail que l'interprétation de ces sérologies IgM est

très fréquemment source de confusion (12% de l'ensemble des demandes au CNR), sans être pour autant indispensable aux diagnostics de BL.

Il existe selon nous deux autres axes, non exclusifs, pour améliorer l'utilisation des sérologies dites de dépistage de la maladie de Lyme :

- Laisser l'interprétation des analyses aux biologistes, qui maîtrisent les techniques qu'ils utilisent. Pour se faire, une fiche de renseignements cliniques devrait être obligatoirement jointe à la demande d'analyse.
- Encourager les médecins à respecter les recommandations de prescription. Ceci passant par l'information et la formation bien entendu des cliniciens prescripteurs.

En conjuguant les deux aspects et en associant la prescription à la transmission au laboratoire d'une fiche simplifiée d'informations cliniques, on pourrait peut-être évoluer aussi vers le rejet par le biologiste de la réalisation d'analyses biologiques qui constaterait cet « écart » par rapport aux recommandations (i.e. vérification de la « juste prescription »). L'absence d'urgence absolue à l'introduction d'un traitement permet d'envisager de renforcer cette collaboration clinico-biologique sur une utilisation optimisée de ce paramètre biologique.

VU
Strasbourg, le... 27.10.2021
Le président du jury de Thèse

Professeur

Vu et approuvé
Strasbourg, le 10 NOV. 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Annexe 1 : Liste des symptômes par Catégories

ANNEXE 1 : Liste des symptômes par Catégories

| Neuro | ORL | Cutané | Musculaires | Rhumato | CardioVasculaire |
|---|----------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| anesthésie faciale | acouphènes | ACA | amyotrophie | arthrite | BAV |
| areflexie | baisse audition | alopécie | faiblesse musculaire | cervicalgies | douleur thoracique |
| AVC multifocal | douleur buccale | atteinte dermato sp | fasciculations | conflit femoro-pat | douleurs veineuses |
| céphalées | dysphagie | ECM récurrent | fasciite | coxalgies | Dyspnée d'effort |
| crise tonico clonique | glaires | EM | fibromyalgie | dorsalgies | essoufflement |
| déficit des PC autre que PF | hyposialorrhée | EM multiple | Myalgies | épanchement intra articularire | FA |
| déficit moteur | rhinite | EM possible | myosite | Gonalgies | hypotension |
| déficit sensitif | saignements gingivaux | erysipele | raideurs musculaires | gonarthrite | lipothymie |
| dysurie | sensation vertigineuse | Erytheme non spécifique | tbles de la marche | Lombalgies | Myocardiopathie dilatée |
| instabilité / faux vertiges | surdité | Erytheme noueux | tbles neuromusculaires sp | Oligoarthrite | myocardite |
| manif neuropsych | surdité de perception bilatérale | granulome annulaire | tendinites | polyarthralgies | myocardite + choc |
| méningisme | surdité transitoire | kyste | trbles de la marche | polyarthrite | palpitations |
| meningoradiculite | vertiges | lesion eczématiforme | | raideurs | Pericardite |
| mouvements anormaux | | Lymphocytome borrelien | | spondylarthrite | raynaud |
| Myélite | | nodules sous cut | | | tbles conductifs |
| myélite cervicale | | oedeme de la lèvre | | | troubles cardiaques |
| nevrite optique | | OMI | | | troubles du rythme |
| nevrite vestibulaire | | papule | | | troubles erectiles |
| Parsonnage-Turner | | placard | | | vascularite |
| PF | | placard violacé scléreux | | | |
| PFC | | prurit | | | |
| PFP | | rash à répétition | | | |
| PFP bilat | | signes d'Irritation / inflammation / infection locale | | | |
| photophobie | | suspicion lymphocytome | | | |
| Polynévrite | | urticaire | | | |
| Polyradiculonévrite | | Vascularite cutanée | | | |
| RAU | | | | | |
| Reflexes vifs | | | | | |
| sciatalgies | | | | | |
| SEP | | | | | |
| tbles neuro non ou mal précisés | | | | | |
| trbles de la marche | | | | | |
| trbles cognitifs / sd confu | | | | | |
| tremblements | | | | | |
| trouble sensitif ou douleur neuropathique | | | | | |
| troubles sphinctériens | | | | | |
| vertiges | | | | | |

Bibliographie

1. Wallet F, Labalette P, Herwegh S, Loiez C, Margaron F, Courcol RJ. Molecular Diagnosis of a Bilateral Panuveitis due to *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato by Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:214-5.
2. Académie de médecine, Commission Maladies infectieuses et tropicales. L'Académie de médecine dénonce les tromperies à propos de la maladie de Lyme [Internet]. 2017 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur:
<https://www.academie-medecine.fr/communique-de-presse-du-26102017-lacademie-de-medecine-denonce-les-tromperies-a-propos-de-la-maladie-de-lyme/>
3. Bourdillon F, Desenclos J-C. L'apport des connaissances épidémiologiques pour une meilleure prévention et prise en charge des maladies transmises par les tiques. *BEH Santé Publique France.* 19 juin 2018;(19-20):380-2.
4. Septfons A, Goronflot T, Jaulhac B, Roussel V, De Martino S, Guerreiro S, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis through two surveillance systems: the national Sentinelles GP network and the national hospital discharge database, France, 2005 to 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 14 mars 2019 [cité 8 juin 2021];24(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425552/>
5. Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Maladie de Lyme en France métropolitaine [Internet]. Réseau Sentinelles, INSERM/Sorbonne Université. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur:
<https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=table&maladie=18>
6. Jaulhac B, Vaissière E, Zachary P, De Martino S. Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme / Biological diagnosis of lyme borreliosis. *BEH Santé Publique France.* 19 juin 2018;(19-20):395.
7. 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. *Med Mal Infect.* mars 2019;49(2):121-32.
8. 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.*

févr 1998;14(2):117-23.

9. Tableaux de l'économie française / Régions-Départements, estimations de population [Internet]. Insee Références. 2020 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur:
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277596?sommaire=4318291>
10. Surveillance nationale de la borréliose de Lyme [Internet]. Santé publique France. 2019 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/donnees/#tabs>
11. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 août 2019;49(5):335-46.
12. Choutet P. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Paris: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2006 déc p. 17. Report No.: 16.
13. 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. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 août 2019;49(5):318-34.
14. Signorat A, Gonnet F. Vécu et représentations de la maladie des patients pensant être atteints de la maladie de Lyme [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier Faculté de médecine de Grenoble; 2014.
15. Cooper J, Feder H. Inaccurate Information About Lyme Disease on the Internet. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. déc 2004;23(12):1105-8.
16. Rorat M, Kuchar E, Szenborn L, Małyszczak K. Growing boreliosis anxiety and its reasons. *Psychiatr Pol*. déc 2010;44(6):895-904.
17. Citera M, Freeman PR, Horowitz RI. Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic

- Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease. *IJGM*. 4 sept 2017;10:249-73.
18. Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, et al. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 2016;46(7):343-5.
 19. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 31 mars 2016;374(13):1209-20.
 20. Estelle L. Recommandations de bonnes pratiques : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). HAS. avr 2018;402.
 21. Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borreliose de Lyme par région, France métropolitaine, 2015-2019, Réseau Sentinelles [Internet]. Santé publique France. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/donnees>
 22. Methorst MM, Uijen AA, Schers H, Tiersma WP, Hautvast JLA, van Jaarsveld CHM. Incidence, presentation and management of Lyme disease in Dutch general practice. *Family Practice*. 20 mars 2019;36(2):110-6.
 23. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borreliose de Lyme (hors techniques de biologie moléculaire). ANSM; 2018 sept p. 21.
 24. Botman E, Ang CW, Joosten JHK, Slottje P, van der Wouden JC, Maarsingh OR. Diagnostic behaviour of general practitioners when suspecting Lyme disease : a database study from 2010-2015. *BMC Fam Pract*. 3 avr 2018;19(1):43.
 25. Hofhuis A, Kasstele J van de, Sprong H, Wijngaard CC van den, Harms MG, Fonville M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLOS ONE*. 24 juill 2017;12(7):15.

26. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet*. 4 févr 2012;379(9814):461-73.
27. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld K-P, 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*. févr 2018;24(2):118-24.
28. CDC. Lyme disease FAQ | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 26 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/lyme/faq/index.html>
29. Middelveen MJ, Burke J, Sapi E, Bandoski C, Filush KR, Wang Y, et al. Culture and identification of *Borrelia* spirochetes in human vaginal and seminal secretions. *F1000Res*. 27 avr 2015;3:309.
30. Strle F, Lusa L, Ružić-Sabljić E, Maraspin V, Furlan SL, Cimperman J, et al. Clinical Characteristics Associated with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Skin Culture Results in Patients with Erythema Migrans. *PLOS ONE*. 26 déc 2013;8(12):e82132.
31. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 janv 2011;17(1):69-79.
32. Grillon A, Scherlinger M, Boyer P-H, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A, et al. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2019;48(6):1105-12.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : **REBOUL**

Prénom : **Jean-Baptiste**

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 25.11.21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.