



Arcueil, le 16/10/2012

Mme Marisol TOURAINE,
Ministre des Affaires Sociales et de la Santé,
14, avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

Lettre ouverte

Objet : Pour une meilleure prise en charge de la maladie de Lyme

Madame le Ministre d'État,

L'association France Lyme œuvre pour la prévention des maladies à tiques et apporte son aide aux malades.

Par ce courrier, nous souhaitons vous alerter sur les problématiques de diagnostic et de traitement de la maladie de Lyme, principale maladie due aux tiques en France. En effet, les tests de diagnostic disponibles ne sont pas fiables et le traitement recommandé par les organismes officiels est souvent insuffisant.

I. Présentation de la maladie de Lyme

La maladie de Lyme, aussi appelée borréliose de Lyme, est une infection bactérienne transmise par les tiques. La bactérie responsable de cette maladie s'appelle *Borrelia* et comporte de nombreuses espèces : *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia azfeli*, *Borrelia garinii*, etc.

La maladie évolue en trois stades :

1. au stade primaire, une grosse fatigue, un syndrome grippal accompagné de fièvre et/ou un érythème migrant (tache rouge au point de la piqûre de tique) peuvent être les premiers signes de la maladie ;
2. au stade secondaire, si la maladie n'a pas été soignée ou mal soignée, la bactérie envahit progressivement l'ensemble du corps et peut s'attaquer aux articulations (arthrites, arthralgies), aux nerfs (névralgies, paralysies), au cerveau (troubles cognitifs), au cœur (cardites), etc. ;
3. au stade tertiaire, les symptômes empirent et peuvent mimer polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, cardiopathies diverses, etc.

En raison de ces nombreux symptômes variés, la maladie de Lyme est souvent appelée par les experts la « grande imitatrice » ou encore la « maladie caméléon ».

2. Querelle de chiffres

2.1 Épidémiologie des maladies à tiques

Le réseau Sentinelles (INSERM/UPMC/INVS), qui recense tous les cas de borréliose de Lyme portés à sa connaissance, évoque environ 26 300 cas en 2011 [1].

Cependant, ces chiffres sont sous-estimés. En effet, dans certaines régions, aucun cas n'est recensé par les médecins du Réseau.

D'autre part, pour toutes les études épidémiologiques, les directives de notification de cas imposent la présence d'un érythème migrant [1-2]. Or, de nombreuses études ont prouvé que l'érythème n'est présent que dans environ la moitié des cas ; cela signifie donc qu'il existerait en réalité au moins le double de malades.

2.2 Classement de la maladie de Lyme en maladie rare

En France, la maladie de Lyme est toujours officiellement considérée comme une maladie rare [3].

Pourtant, à titre de comparaison avec le SIDA, très médiatisé et surveillé, l'INVS a recensé 6 265 nouveaux cas d'infection au VIH en France en 2010, soit quatre fois moins que le nombre de cas de Lyme recensés par ce même organisme. Le classement de la maladie de Lyme en maladie rare n'est donc plus justifié.

Du fait de ce classement en maladie rare, certains médecins n'envisagent pas la maladie de Lyme comme un diagnostic plausible malgré des symptômes évocateurs.

3. Prévention

D'après une étude récente réalisée en Île-de-France, moins de 3% de l'échantillon interrogé possède assez de connaissances pour être en mesure de se protéger contre les tiques [4]. En effet, beaucoup de Français méconnaissent les dangers des tiques et rares sont ceux qui savent reconnaître les premiers symptômes de la maladie de Lyme (érythème migrant, syndrome grippal hors de la période habituelle...).

Pourtant la prévention est simple à mettre en œuvre : inspection du corps, retrait des tiques suivant des gestes sécurisés...

Des actions devraient cibler les usagers de la nature (promeneurs, randonneurs, scouts, chasseurs, pêcheurs, cyclistes...), sans oublier les professionnels de la nature et/ou en contact avec les animaux (bûcherons, agents forestiers, gardes-chasses, gardes-pêches, animaliers, vétérinaires, zootechniciens, agriculteurs, éleveurs...).

Notre association a fait imprimer et a distribué 20 000 plaquettes en 2011 et le double en 2012, grâce aux dons et au dévouement de nos bénévoles.

Nous estimons qu'il est dans l'intérêt public que l'Etat s'implique dans cette politique de prévention. Une telle démarche pourrait se traduire par l'affichage de panneaux d'information à l'entrée des forêts et jardins publics et par des campagnes d'information, comme il en existe pour la grippe, l'infarctus, etc.

Dans l'état actuel, les personnes nouvellement infectées et précédemment ignorantes du risque, s'adressent souvent à notre association pour exprimer leur incompréhension face à ce manque d'information de la part des pouvoirs publics. Leur colère est très clairement exprimée.

4. Diagnostic

Actuellement, il existe deux manières officielles de diagnostiquer la maladie de Lyme en France.

4.1. Erythème migrant

Si juste après une piqûre de tique, le patient a un érythème migrant (tache ou cercle de couleur rouge ou brune, d'une taille pouvant varier entre 1 cm et plusieurs dizaines de cm), alors il est réputé avoir la maladie de Lyme [5].

Or seul un médecin bien informé peut diagnostiquer la maladie de Lyme à partir de cet érythème.

De plus, de nombreuses études scientifiques montrent que l'érythème migrant n'est présent que dans 30% à 60% des cas. En l'absence d'érythème, les autres symptômes de la maladie de Lyme sont souvent confondus avec d'autres pathologies et, par conséquent, la maladie de Lyme n'est pas souvent détectée au stade primaire.

4.2. Sérologie et Western Blot

La deuxième manière de poser un diagnostic est de réaliser une prise de sang en vue d'une sérologie (test Elisa), suivie d'une seconde analyse pour confirmation (appelée Western Blot). Cependant, la sensibilité du test Elisa est de l'ordre de 30% à 50 % seulement [10-52].

Ce taux médiocre pourrait être corrigé si un test Elisa négatif était systématiquement suivi par un test Western Blot, comme le préconisent de nombreux médecins étrangers. Malheureusement, en France, la procédure est à l'opposé de cette recommandation : il est interdit de réaliser un Western Blot si la sérologie est négative (arrêté du 20/09/2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale).

La faible sensibilité du test Elisa s'explique par plusieurs facteurs :

1. Le corps a besoin de six à huit semaines après la piqûre de tique pour produire une quantité d'anticorps suffisants pour être détectables par la sérologie. Beaucoup d'analyses sont faites dans les deux premiers mois suivant la piqûre et beaucoup de malades ne sont donc pas diagnostiqués.
2. Les anticorps qui neutralisent la bactérie ont la propriété de créer des complexes immuns anticorps-antigènes : les anticorps encerclent les bactéries et s'y fixent. Or la sérologie ne dose que les anticorps qui circulent librement et seuls dans le sang. Ce phénomène existe pour d'autres infections comme la tuberculose et les virus herpès.
3. La bactérie *Borrelia* a la capacité de se rendre invisible du système immunitaire, empêchant ou freinant ainsi la production d'anticorps.
4. Les tests sérologiques ont été mis au point sur une partie des souches existantes en Europe. Ils ne recherchent donc pas les anticorps produits contre l'ensemble des souches.

Enfin, la tique peut transmettre de nombreux autres agents pathogènes (*Anaplasma*, *Babesia*, etc.), responsables de symptômes proches mais non délectables par les tests recherchant *Borrelia*.

4.3. Autres tests

Un autre test peut être réalisé en France, la PCR. Mais, là encore, ce test est loin d'être fiable avec une sensibilité d'environ 20% dans les urines, 10 % dans le sang... [6].

De même, beaucoup de médecins croient à tort qu'une recherche d'ADN de *Borrelia* par la technique PCR, réalisée sur liquide céphalo-rachidien est fiable, alors que les faux négatifs sont fréquents [53-63].

En Allemagne, d'autres tests peuvent être utilisés : le Test d'Activation Lymphocytaire (LTT) qui permet de mettre en évidence une activité du système immunitaire et d'évaluer l'intensité d'activité de l'infection.

Un autre test sanguin est de plus en plus pratiqué : le dosage de la sous-catégorie des lymphocytes NK CD57, qui reflète la réponse immunitaire spécifique.

5. Traitement

5.1. Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, deux écoles se sont affrontées pendant plusieurs années : l'IDSA et l'ILADS. Les partisans de la première école recommandaient un traitement antibiotique limité et court et défendaient la thèse du « *syndrome post-Lyme* » pour les patients se plaignant de douleurs persistantes malgré un traitement antibiotique ; ceux de la seconde recommandaient un traitement antibiotique jusqu'à disparition des symptômes et attribuaient ces douleurs à une persistance de l'infection.

Plusieurs procès se sont déroulés et ont montré que les défenseurs des thèses de l'IDSA avaient des liens financiers avec les assurances de santé auxquelles ils permettaient de réaliser des économies en refusant de rembourser les traitements antibiotiques longs.

En parallèle, de nombreux médecins dans le monde ont très largement démontré les thèses de l'ILADS, notamment la persistance de la bactérie dans le corps des patients après les traitements antibiotiques courts recommandés par l'IDSA.

Les médecins de l'ILADS ont même prouvé que des multi-antibiothérapies sur du long terme pouvaient guérir des malades de Lyme anciens classés longtemps en syndrome post-Lyme [64-66]. Ces traitements sont comparables à ceux dispensés pour la tuberculose (3 à 5 antibiotiques sur 6 mois à 2 ans), la lèpre (3 antibiotiques sur 2 ans) ou la fièvre Q (2 antibiotiques sur 3 ans).

5.2. En France

Durant ces polémiques scientifico-financières internationales, la France s'est rangée aux thèses de l'IDSA, probablement en pensant faire des économies. En 2006, le consensus français sur la borréliose [5] a alors recommandé 2 à 3 semaines d'antibiotiques au stade primaire et 3 à 4 semaines d'antibiotiques au stade tertiaire. Il précise que si un malade se plaint de douleurs au-delà du traitement recommandé, alors celui-ci est atteint d'un « *syndrome post-Lyme* » qui doit se traiter uniquement par des antidouleurs.

Aujourd'hui, un médecin généraliste français n'a pas le droit de donner un traitement antibiotique long pour un cas de Lyme en phase tertiaire. S'il s'aventure à donner plusieurs mois d'antibiotiques, la Sécurité Sociale le rappelle tôt ou tard à l'ordre et le sanctionne.

5.2.1. Polémiques sur la chronicité de la maladie

Nous assistons actuellement à une radicalisation du discours « *anti-chronicité* » de la borréliose de Lyme, de la part de nos deux Centres Nationaux de Référence (Institut Pasteur et service d'infectiologie Hôpital Civil de Strasbourg).

Dans l'actualité, de plus en plus d'articles de journaux et de reportages télévisés paraissent, où le point de vue des malades et des infectiologues se confrontent. Malgré tout cela, cet affrontement perdure au sujet de la fiabilité des sérologies et du mode de prise en charge thérapeutique des formes disséminées et chroniques de la maladie de Lyme.

Face à cela, les malades se regroupent de plus en plus nombreux en associations et tentent d'alerter les pouvoirs publics. Malheureusement, ces alertes ont jusqu'alors rencontré peu d'écho. Pire, les associations de malades se voient souvent accusées par les Centres Nationaux de Référence d'entretenir une psychose autour du sujet.

Ces mêmes associations constatent que bien souvent, les médecins changent d'opinion sur la chronicité et la prise en charge de la borréliose, lorsqu'eux-mêmes -ou une personne de leur entourage proche- sont touchés par cette infection. Ils rejoignent alors et soutiennent ardemment les associations de malades.

5.2.2. Incompatibilité des traitements de la maladie de Lyme avec les mesures restrictives actuelles de prescription d'antibiotiques

La campagne intitulée « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* », ainsi que les mesures prises pour limiter les prescriptions d'antibiotiques (rémunération des médecins à la performance) [9], certes utiles pour limiter les dérives dans le traitement des pathologies courantes, s'est avérée très néfaste pour un traitement efficace de la maladie de Lyme qui, comme on l'a vu, nécessite généralement une antibiothérapie très précoce et de longue durée.

L'absence de traitement antibiotique conduit à une prolifération des bactéries *Borrelia* dans le corps des malades et entraîne des rhumatismes, des paralysies, etc., et mène bien souvent au classement du malade en personne handicapée.

Par ailleurs, d'un point de vue financier, il convient de souligner que le coût des antibiotiques pour un traitement même assez long est considérablement inférieur à celui des antidouleurs ou des antidépresseurs donnés pendant des années. De plus, un traitement précoce (stade primaire) est bien moins coûteux qu'un traitement tardif, plus long et plus intensif.

Exemples de coûts :

- Doxycycline 200 mg/j : 15,54 €/mois
- Minocycline 200 mg/j : 28,37 €/mois (usage hospitalier uniquement)
- Amoxicilline 3 g/j : 33,94 €/mois
- Ceftriaxone en IV : 456 €/mois, hors coût infirmier

Enfin, un traitement permettant au patient de revenir à une vie normale évite à l'Etat des charges élevées (indemnités d'arrêt maladie, allocations « *personne handicapée* » ou pension d'invalidité).

6. Reconnaissance médico-légale

Comme précédemment indiqué, les chiffres officiels de la maladie de Lyme sont largement sous-estimés.

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse au même titre que la tuberculose, la lèpre ou le VIH et ses très longs soins en phase tertiaire sont comparables à ceux dispensés pour ces mêmes maladies. L'article D. 322-1 du Code de la Sécurité Sociale classe la tuberculose, la lèpre et le VIH dans la « *liste des affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse susceptibles d'ouvrir droit à la suppression de la participation des assurés sociaux aux tarifs servant de base au calcul des prestations en nature de l'assurance maladie, en application du 3° de l'article L. 322-3* ». Il serait souhaitable que la borréliose soit incluse dans cette liste, notamment la borréliose au stade tertiaire.

Une politique coordonnée de santé publique devrait être instaurée. Le Code de la Santé Publique pourrait avoir un chapitre spécifiquement dédié, par exemple avec la création d'un chapitre II bis intitulé « *Lutte contre les zoonoses* » dans la troisième partie, du titre Ier du livre Ier dans la partie législative et dans la partie réglementaire.

Il serait même souhaitable de créer des structures de soins spécifiques, comparables aux sanatoriums. A ce titre, des articles, similaires aux art. D. 3112-6 et suiv. relatifs aux sanatoriums de la tuberculose, pourraient être insérés.

Cette maladie fortement invalidante et douloureuse nécessite, au stade tertiaire, une antibiothérapie de longue durée qui doit être légalisée.

La maladie de Lyme est officiellement reconnue comme zoonose prioritaire depuis dix ans [6]. Pourtant, malgré les conclusions de nombreuses études, l'Etat français ne s'est donné aucun moyen de lutter contre ce fléau : pas de prévention, utilisation de tests non fiables, recherche quasi inexistante, limitation d'accès aux soins...

7. Conclusions : revendications de France Lyme

Citons Pierrick Fédrigo, vainqueur de la 15ème étape du Tour de France 2012, atteint de la maladie de Lyme et soigné pendant un an (nous sommes ici bien loin du leitmotiv du Consensus de 2006 [5] « *Trois semaines d'antibiotiques sont suffisantes pour soigner et guérir une maladie de Lyme.* ») :

« *Aujourd'hui, cette victoire signe mon retour après une année compliquée en raison de la maladie de Lyme. Quelque part, l'année dernière, je me suis rendu compte que le Tour de France n'était pas si difficile que ça, comparé à ce que j'endurais.* » [8].

Effectivement, chaque jour, nous, malades de Lyme, avons l'impression de réaliser un Tour de France. Si aujourd'hui, nous avons la capacité de vous écrire, c'est parce que nous sommes soignés à l'étranger (à nos frais) ou par de très rares médecins français courageux qui bravent l'interdiction qui leur a été faite. Mais pour les autres malades ?

Certains n'ont pas la possibilité physique et/ou les moyens financiers de se déplacer pour consulter un médecin éloigné.

C'est pourquoi, l'association France Lyme vous demande officiellement :

1. que le consensus français d'infectiologie de 2006 sur le traitement de la borréliose soit révisé et que soient autorisées, soit par l'édition d'un nouveau consensus, soit par voie réglementaire, les multi-antibiothérapies de longue durée pour la borréliose en phase tertiaire qui ont fait leurs preuves à l'étranger.
De même, une réflexion doit être mise en œuvre sur la possibilité de bénéficier d'un traitement systématique post-morsure de tique, particulièrement dans les zones endémiques (Alsace, Auvergne, Alpes...).
2. que l'utilisation systématique du Western Blot avec une sérologie négative soit autorisée, impliquant une modification de l'arrêté du 20/09/2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale, et que les laboratoires d'analyses médicales aient obligation d'indiquer systématiquement la sensibilité des tests sérologiques avec les résultats ;
3. que les autres tests de diagnostic disponibles à l'étranger (LTT, dosage des lymphocytes CD57...) soient considérés en vue de leur mise sur le marché en France ;
4. que la recherche sur la mise au point de tests de diagnostic fiables soit développée ;
5. que des structures de soins spécifiques aux maladies à tiques puissent s'ouvrir et que des médecins spécialisés soient formés ;
6. que le cursus de formation des médecins (formation universitaire initiale et formation médicale continue) développe davantage le sujet des maladies à tiques, notamment en abordant les limites des tests actuels et des traitements courts, ainsi que les autres maladies transmises par les tiques ;
7. que la borréliose soit ajoutée dans la liste des affections longue durée citées à l'article D. 322-I du Code de la Sécurité Sociale ;
8. que des actions de prévention soient menées dans le cadre d'une politique coordonnée nationale, afin que les publics soient sensibilisés aux risques des tiques ;
9. qu'un chapitre II bis intitulé « *Lutte contre les zoonoses* » dans la 3ème partie, du titre Ier du livre Ier soit rajouté dans la partie législative et dans la partie réglementaire du Code de la Santé Publique.

Nous nous tenons à votre entière disposition pour tout entretien auprès de vos services.

En vous remerciant d'avance pour l'intérêt que vous porterez à notre requête, Nous vous prions d'agréer, Madame le Ministre d'Etat, l'expression de notre considération la plus distinguée.

Anne JOURDAN
Présidente de l'association France Lyme



Références et sources

Divers

1. Réseau Sentinelles (INSERM/UPMC/INVS) :
<http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=22&mal=18>
2. INVS, Surveillance de la maladie de Lyme, Réseau Limousin
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/lyme/lyme.pdf>
3. Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
4. Ponce A. Epidémiologie de la borréliose de Lyme dans les forêts franciliennes et actions de prévention. Université Paris VIII. Année 2010-2011.
5. 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 13/12/2006.
6. Shah J., IGeneX Inc., Palo Alto, CA. Private communication.
7. Valenciano M. INVS, Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2011. Janvier 2002.
8. Site Sport24 : <http://www.sport24.com>. 16/07/2012
9. Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes

Sources scientifiques prouvant la non-fiabilité de la sérologie (références étrangères) :

10. Oksi J, Uksila J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Antibodies against whole sonicated *Borrelia burgdorferi* spirochetes, 41-kilodalton flagellin, and P39 protein in patients with PCR or culture-proven late Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol.* 1995 Sep;33(9):2260-4
11. Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol.* 1995 Feb;119(2):127-35.
12. Chmielewski T, Fielt J, Gniadkowski M, Tylewska-Wierzbanska S. Improvement in the laboratory recognition of Lyme borreliosis with the combination of culture and PCR methods. *Mol Diagn.* 2003;7(3-4):155-62.
13. Brown SL, Hansen SL, Langone JJ. (FDA Medical Bulletin) Role of serology in the diagnosis of Lyme disease. *JAMA.* 1999 Jul 7;282(1):62-6.
14. Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E, Habib N, Lipczyńska-Lojkowska W, Rudnicka A, Tylewska-Wierzbanska S, Kulczycki J.. Central nervous system infection caused by *Borrelia burgdorferi*. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. *Folia Neuropathol.* 1999;37(1):43-51.
15. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol.* 2001 Feb;144(2):387-92.
16. Brunner M, Sigal LH. Immune complexes from serum of patients with Lyme disease contain *Borrelia burgdorferi* antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing. *J Infect Dis.* 2000 Aug;182(2):534-9. Epub 2000 Jul 28.
17. Brunner M. New method for detection of *Borrelia burgdorferi* antigen complexed to antibody in seronegative Lyme disease. *J Immunol Methods.* 2001 Mar 1;249(1-2):185-90.
18. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci.* 2001 Sep 1;6:B10-6.

19. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 15;117(4):281-5.
20. Fraser DD, Kong LI, Miller FW. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1992 Jul-Aug;10(4):387-90. Dejmokova H, Hulinska D, Tegzova D, Pavelka K, Gatterova J, Vavrik P. Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol.* 2002 Aug;21(4):330-4.
21. Oksi J, Mertsola J, Reunanen M, Marjamaki M, Viljanen MK. Subacute multiple-site osteomyelitis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 1994 Nov; 19(5): 891-6.
22. Honegr K, Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil L, Havlasova J. Persistence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with Lyme borreliosis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2001 Feb;50(1):10-6.
23. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child* 2000 Jul;83(1):67-71.
24. Schubert HD, Greenebaum E, Neu HC. Cytologically proven seronegative Lyme choroiditis and vitritis. *Retina.* 1994;14(1):39-42.
25. Haupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schonherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 1993 Nov; 36(11): 1621-6.
26. Hulinska D, Krausova M, Janovska D, Rohacova H, Hancil J, Mailer H. Electron microscopy and the polymerase chain reaction of spirochetes from the blood of patients with Lyme disease. *Cent Eur J Public Health* 1993 Dec; 1(2): 81-5.
27. Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993 Feb;28(2 Pt 2):312-4.
28. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleteriski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection.* 1996 Jan-Feb;24(1):9-16.
29. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996 Jul-Aug;24(4):335.
30. Millner M. Neurologic manifestations of Lyme borreliosis in children *Wien Med Wochenschr.* 1995;145(7-8):178-82 2000;101(1):5-7.
31. Pikelj F, Strle F, Mozina M. Seronegative Lyme disease and transitory atrioventricular block. *Ann Intern Med* 1989 Jul 1;111(1):90.
32. Pachner AR. *Borrelia burgdorferi* in the nervous system: the new "great imitator". *Ann NY Acad Sci.* 1988;539:56-64.
33. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med.* 1988 Dec 1;319(22):1441-6.
34. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997 Jul;25 Suppl 1:S52-6.
35. Pleyer U, Priem S, Bergmann L, Burmester G, Hartmann C, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine of patients with ocular Lyme borreliosis. *Br J Ophthalmol.* 2001 May;85(5):552-5.
36. Eldoen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2001 Jun 30;121(17):2008-11.
37. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol.* 2000 Oct;49(10):911-5.
38. Mikkila H, Karma A, Viljanen M, Seppala I. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999 Mar;237(3):225-30.
39. Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol.* 1996 Dec;18(6):571-9. Steere AC. Seronegative Lyme disease. *JAMA.* 1993 Sep 15;270(11):1369.

40. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1993 Sep;13(3):155-61.
41. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, Peltonen R, Marttia R, Salomaa P, Nikoskelainen J, Budka H, Halonen P. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis.* 1993 Mar;16(3):392-6.
42. Skripnikova IA, Anan'eva LP, Barskova VG, Ushakova MA. [The humoral immunological response of patients with Lyme disease.] *Ter Arkh* 1995;67(11):53-6.
43. Klemmner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, Noring R, Weinstein A. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. *Am J Med.* 2001 Feb 15;110(3):217-9.
44. Banyas GT. Difficulties with Lyme serology. *J Am Optom Assoc.* 1992 Feb;63(2):135-9.
45. Faller J, Thompson F, Hamilton W. Foot and ankle disorders resulting from Lyme disease. *Foot Ankle.* 1991 Feb;11(4):236-8.
46. Nields JA, Kueton JF. Tullio phenomenon and seronegative Lyme borreliosis. *Lancet.* 1991 Jul 13;338(8759):128-9.
47. Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J. Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet.* 1990 Feb 10;335(8685):312-5.
48. Paul A. [Arthritis, headache, facial paralysis. Despite negative laboratory tests *Borrelia* can still be the cause]. *MMW Fortschr. Med* 2001 Feb 8;143(6):17.
49. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-*Borrelia* antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Published online: 27 Jan 2011
50. Wojciechowska-Koszko et al.: Serodiagnosis of borreliosis: indirect immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz.)* 2011 Feb;59(1):69-77. Epub 2011 Jan 22.
51. Durovska J. et al.: Our experience with examination of antibodies against antigens of *Borrelia burgdorferi* in patients with suspected lyme disease. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(3):153-5.

Sources scientifiques prouvant la non-fiabilité de la sérologie (référence française) :

52. Surveillance de la maladie de Lyme - Département de l'Ain, de la Loire et de la Haute-Savoie, Bulletin d'information n°4 - Période de surveillance du 1er avril 2006 au 31 mars 2008.
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/maladie_de_lyme_bulletin_4/bulletin_information_lyme_4.pdf
 →Une sérologie a été prescrite pour 247 cas présentant un érythème migrant : 40 % des sérologies étaient négatives ou douteuses.

Sources scientifiques prouvant la non-fiabilité de la PCR par ponction lombaire :

53. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology.* 1995 Nov;45(11):2010-5.
54. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1990 Jun;161(6):1203-9.
55. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180:377-83.
56. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
57. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM, Weinberger K. Latent Lyme neuroborreliosis: presence of

Borrelia burgdorferi in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs. *Neurology*. 1989 Aug;39(8):1118-20.

58. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection*. 1989 Nov-Dec;17(6):355-9.
59. Peter O, Bretz AG, Zenhausem R, Roten H, Roulet E. Isolation of *Borrelia burgdorferi* in the cerebrospinal fluid of 3 children with neurological involvement. *Schweiz Med Wochenschr* 1993 Jan 13; 123(1-2): 14-9.
60. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamaki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. *Brain* 1996 Dec; 119 (Pt 6): 2143-54.
61. Kaiser R, Rasiah C, Gassmann G, Vogt A, Lucking CH. Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA. *J Med Microbiol*. 1993 Oct;39(4):290-7. Honegr
62. K, Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil L, Havlasova J. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2001 Feb;50(1):10-6.
63. Lawrence et al.: Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur. Neurol*. 1995;35(2):113-7.

Sources recommandant des multi-antibiothérapies sur du long terme :

64. Burrascano Jr. Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. Octobre 2008.
<http://www.lymenet.org/BurrGuide200810.pdf>
65. ILADS, Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease, 2004.
http://ilads.org/files/ILADS_Guidelines.pdf
66. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis – Guidelines. Décembre 2010.
<http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/guidelines.pdf>