



Ecole nationale Vétérinaire
d'Alfort

MASTER 2^{ème} ANNEE

Santé publique Paris Sud-Saclay et Santé UPEC

Dominante

**SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES
MALADIES HUMAINES ET ANIMALES**

RAPPORT DE STAGE

**Approche holistique pour la prise en charge des patients atteints de borréliose
de Lyme présumée: moins de 10% de confirmation, plus de 80% d'échec de
l'antibiothérapie présomptive.**

Présenté par

Kahina CHABANE

Réalisé sous la direction de : Eric CAUMES

Organisme et pays : ISERM. France

Période du stage : 08/01/2018 au 15/06/2018

Date de soutenance: 25/06/2018

Année universitaire 2017-2018

Remerciements

Au professeur Eric CAUMES, votre encadrement m'a été très précieux.

Au docteur Elie HADDAD, pour votre implication dans ce travail, je vous remercie.

A toute l'équipe de service maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital pitié salpêtrière, pour votre générosité.

A Madame Barbara DUFOUR, pour votre disponibilité vis-à-vis des étudiants de ce Master.

Nous sommes sensibles à l'attention que vous nous portez.

Aux responsables et encadreurs de ce Master, pour la formation dont nous avons bénéficié

Aux collègues de Master, pour votre générosité.

Résumé

Dans le cadre du master 2 Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales, j'ai effectué mon stage au sein de l'INSERM DR PARIS 6 à Bâtiment a Biopark Bat A 8 rue de Croix-Jarry 75013 PARIS du 08/01/2018 au 15/06/2018. Mon stage s'est déroulé au sein du service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitie salpêtrière, 56 bld Vincent Auriol, 75013 PARIS.

Tout au long de mon stage, j'ai été épaulée par mon maître de stage le professeur Eric CAUMES médecin des hôpitaux et professeur des universités. Au sein de l'hôpital, mon maître de stage occupe le poste de chef de services des maladies infectieuses et tropicales.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs de l'étude étaient de :

Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et épidémiologiques d'un groupe de malade consultant pour borréliose de lyme présumée.

- Connaître la part des cas de Lyme certains dans ce groupe de malades.
- comparer Les patients atteints de Borréliose de lyme (BL) confirmée avec ceux diagnostiqués avec une maladie différente pour trouver des facteurs associés à la BL dans ce milieu.

– Les missions effectuées

Mission 1 :

Ma première mission a été de construire la base des données à l'aide de Microsoft Access 2003 ©. Les patients ont été présélectionnés dans la base de données du Secrétariat et ont été croisés avec la liste des diagnostics du médecin référent. J'ai étudié tous les dossiers des patients ayant consulté pour BL entre le 01/01/2014 et le 31/12/2017

Les variables suivantes ont été évaluées: âge, sexe, histoire liée à la borréliose lyme (exposition aux tiques, morsures de tiques, érythème migrant), antécédents personnels, signes et symptômes (durée, nombre, troubles neurologiques, rhumatologique, cutanées et autres systèmes), précédent traitement anti-infectieux (nombre, durée), résultats de tests sérologiques de BL tels que ELISA (dosage immuno-enzymatique) et immunoblot, traitement d'épreuve présomptif et son efficacité.

Mission 2 :

Ma deuxième mission a été d'analyser les données, les calculs statistiques et les graphiques ont été réalisés à l'aide de Microsoft Excel 2010. Certains résultats proviennent aussi du logiciel Epi Info 7.

Mission 3 :

Ma dernière mission a été l'analyse et l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction du rapport de stage à l'aide de Microsoft Word 2013.

Introduction :

De nombreux patients viennent consulter pour suspicion de borréliose de Lyme (BL). Néanmoins la part des patients avec une authentique BL reste discutée, les autres étiologies sont inconnues et les résultats du traitement d'épreuve n'ont pas été évalués.

Il y a un grand nombre de patients avec des symptômes prolongés inexpliqués, chez lesquels La BL est soupçonnée par certains médecins sans aucune évaluation solide. Il en résulte une sur-utilisation des services de santé, des maladies évitables liées au traitement, une incapacité liée à la maladie non prise en charge correctement, et une détresse substantielle. Ces patients cherchent des conseils médicaux différents, passent d'un médecin à l'autre, subissent de nombreux examens, et reçoivent plusieurs traitements. Par conséquent, un mauvais diagnostic et un traitement erroné de la BL sont associés à un coût social et financier. Sans compter que l'utilisation à long terme des antimicrobiens peut causer des altérations dans le microbiote intestinal et peut avoir un impact sur le système immunitaire. Toutefois, l'importance de non diagnostic/mauvais traitement de la BL n'a pas été largement abordée au cours des deux dernières décennies.

Ces patients, qu'ils aient des symptômes chroniques associés à la BL, ou des signes non liés à la BL ne peuvent pas être laissés sans une évaluation raisonnable. Les besoins d'une gestion clinique la plus appropriée possible mettent en évidence l'importance d'un diagnostic étiologique solide chez les patients qui consultent pour des symptômes chroniques présumés liés à la BL. D'autre part, ces patients sont souvent perçus par les médecins comme étant trop exigeant. Une approche holistique est susceptible de surmonter ces limitations. Appliquée à la BL, elle peut être définie comme une approche centrée sur le patient en tenant compte de toutes les plaintes du patient et en incluant un traitement présomptif lorsqu'il n'y a pas d'autre diagnostic évident.

Nous avons évalué les patients consultant pour une BL présumée avec une approche holistique afin de trouver l'étiologie, et d'exclure ou de confirmer la suspicion de BL. Les patients atteints de BL confirmés ont été comparés avec ceux diagnostiqués avec une maladie différente pour trouver des facteurs qui vont aider à orienter le diagnostic.

Matériel et Méthodes :

3.1 Type d'étude et définitions de cas

Le travail réalisé a consisté en une étude rétrospective et descriptive. Nous avons inclus tous les patients symptomatiques qui ont consulté un médecin référent avec un diagnostic présumé de BL du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017 au département des maladies infectieuses dans un hôpital universitaire de Paris, France. Les critères d'exclusion étaient l'absence de symptômes ou de signes, l'absence de tests sérologiques pour la BL, sauf en cas d'érythème migrant (EM), et aucune estimation possible concernant le résultat d'un traitement présomptif.

Nous avons évalué leurs caractéristiques épidémiologiques (degré d'exposition aux tiques), cliniques (symptômes et signes), et biologiques (sérologie). La sérologie (IgG, IgM) était considérée positive si

au-dessus du seuil pour l'Elisa et si présence d'au moins trois bandes au Western-Blot. Les patients non encore traités et suspects de Lyme étaient traités par la doxycycline (200 mg par jour), la ceftriaxone (2 gr par jour), la cefuroxime (500 mg par jour) et l' amoxicilline (50 mg/kg/jour). Le diagnostic de BL était considéré comme certain devant la présence de 4/4 critères épidémiologiques (exposition possible), cliniques (signes compatibles), biologiques (sérologie positive), et thérapeutique (réponse au traitement). Le diagnostic de BL était considéré comme possible devant la présence de 3 des 4 critères dont la réponse favorable au traitement.

Les caractéristiques du patient ont été enregistrées comme des nombres ou des pourcentages pour les variables catégoriques, et des médianes avec min/max pour les variables continues. Les variables catégoriques ont été comparées entre les patients atteints de BL et ceux qui ont d'autres maladies en utilisant le test exact de Fisher. Les variables continues ont été comparées en utilisant le test t de Wilcoxon - Mann Whitney. Les différences entre les groupes ont été jugées significatives si la valeur $p < 0,05$.

Résultats :

Parmi les 301 patients inscrits (183 femmes, 118 hommes, âge médian 50 ans), 275 (91%) ont été exposés à des morsures de tiques, et 165 (54%) ont été piqués par une tique. À la présentation, 135 (44,8%) avaient déjà été traités avec une médiane d'un (1-22) anti-infectieux prescrit pendant une durée médiane de 34 (28-730) jours. Le nombre médian de symptômes était de trois (1-12) avec une durée médiane de 16 (1 – 618) mois. Le nombre médian de signes était de zéro (0 – 2). Le test ELISA a été positif chez 84/295 (28,4%) pour les IgM et 86/295 (29,1%) pour les IgG. L'immunblot est revenu positif chez 21/191 (10,9%) pour les IgM et 50/191 (26,1%) pour les IgG. Le traitement présumé après la présentation a échoué chez 46/88 patients (52%). Le traitement préventif global a échoué chez 181/223 (81,1%) patients traités. Le diagnostic de BL a été confirmé chez 29 patients (9,6%) et estimé possible chez 9 (2,9%). Parmi les 263 patients présentant un diagnostic autre que BL, les principales maladies étaient d'origine psychologique, musculo-squelettique, neurologique ou autre, respectivement chez 76 (28,8%), 48 (18,2%), 37 (14%) et 102 (38,7%). Les patients souffrant d'autres maladies étaient significativement plus jeunes, ayant plus d'un symptôme, une plus longue durée de symptômes, moins de signes cliniques et moins fréquemment de sérologies de BL positives.

Discussion :

La conclusion que 80% de nos patients ont été diagnostiqués avec une autre maladie est frappante. Le sur-diagnostic de BL semble s'être amplifié au cours des vingt dernières années, par rapport à des études similaires effectuées aux États-Unis d'Amérique il y a vingt ans.

Le sur-traitement pour la BL présumée n'a pas empiré dans une proportion similaire au sur-diagnostic. À la présentation, 44,8% de nos 301 patients avaient déjà reçu des antibiotiques adéquats à la durée recommandée pour une BL présumée. De même, 51% des 788 patients mentionnés à Boston avaient reçu des traitements recommandés

Cependant, nos patients ont également reçu des traitements antimicrobiens autres que les antibiotiques recommandés appropriés contre la BL. Un de nos patients a reçu 22 différents anti-infectieux pendant près de deux ans. Ce patient a décidé de consulter un spécialiste car il est devenu de plus en plus suspicieux quant au diagnostic de BL. La raison pour laquelle les patients peuvent être sur-traités en tant que tels est au-delà de la portée de cette recherche. Cependant, cela a été discuté de manière exhaustive il y a plus de 20 ans.

Dans cette cohorte de patients qui consultent pour BL présumée, nous avons identifié des facteurs qui peuvent orienter le diagnostic pour des maladies autres que BL. Ces facteurs étaient d'être plus jeunes, de présenter un plus grand nombre de symptômes (médiane de 3 symptômes par patient), avec moins de signes cliniques objectifs (médiane de 0 par patient) et moins de tests sérologiques positifs. Au meilleur de notre connaissance, de tels facteurs n'ont pas été mis en évidence avant (5 – 7). Dans ce contexte, le déséquilibre entre le grand nombre de symptômes et le petit nombre de signes est présumé être associé à un diagnostic autre que lb.

Conclusion :

En conclusion le sur-diagnostic et le sur-traitement de la BL est une véritable préoccupation, et est un phénomène aggravant. Trop de patients ont été traités avec des anti-infectieux inutiles pendant une trop longue durée. Cela comporte un risque pour le patient et la communauté. Les raisons pour lesquelles ce phénomène s'amplifie doivent être étudiées.

Seuls 9,6% des consultations pour Lyme sont le fait de Lyme certain. 76 (28,8%), des causes de consultations sont liées à une souffrance morale dont les étiologies sont diverses. Les autres diagnostics couvrent l'ensemble de la médecine. La prise en charge de tels malades relève donc d'une approche multidisciplinaire avec psychologue

Approche holistique pour la prise en charge des patients atteints de borréliose de Lyme présumée: moins de 10% de confirmation, plus de 80% d'échec de l'antibiothérapie présomptive.

Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis: less than 10% of confirmation, more than 80% of antibiotics failure.

Auteurs: k.CHABANE, E.HADDAD, S.JAUREGUIBERRY, G. MONSEL, V. POURCHER, E CAUMES, INSERM DR PARIS 6 à Bâtiment Biopark Bat A 8 rue de Croix-Jarry 75013 PARIS

Service des maladies infectieuses et tropicales hôpital Pitie salpêtrière 56 bld Vincent Auriol 75013 PARIS.

Résumé :

De nos jours, il n'y a aucune idée précise quant à savoir si les patients présentant des symptômes chroniques attribués à la borréliose de Lyme (BL) ont BL ou une autre maladie.

Méthodes. Nous avons évalué les patients consultant pour une BL présumée avec une approche holistique, incluant le traitement présomptif. Nous avons inclus les patients symptomatiques qui ont consulté pour une BL présumée de janvier 2014 à décembre 2017. Ces patients ont été classés comme BL confirmée s'ils avaient quatre critères, et BL possible si trois critères incluant une réponse clinique au traitement présomptif. Les patients atteints de BL confirmée ont été comparés avec ceux diagnostiqués avec d'autres maladies.

Parmi les 301 patients inclus (183 femmes, 118 hommes, âge médian 50 ans), 275 (91%) ont été exposés à des morsures de tiques, et 165 (54%) ont été piqués par une tique. À la présentation initiale, 135 (44,8%) avaient déjà été traités avec une médiane d'une (1-22) cure d'anti-infectieux, pendant 34 (28-730) jours. Le nombre médian d'organes symptomatiques était de trois par patient (1-12) avec une durée médiane des symptômes de 16 (1 – 24) mois. Le nombre médian de signes était de 0 (0 – 2). Le traitement présomptif après la présentation initiale a échoué chez 46/88 patients (52%). Globalement le traitement présomptif a échoué chez 181/223 (81,1%) patients. Le diagnostic de BL a été confirmé chez 29 patients (9,6%) et était possible chez 9 (2,9%). Parmi les 263 patients présentant un diagnostic autre qu'une BL, les principales maladies étaient d'origine psychologique, musculo-squelettique, neurologique ou autre, respectivement chez 76 (28,8%), 48 (18,2%), 37 (14%) et 102 (38,7%). Les patients souffrant d'autres maladies étaient significativement plus jeunes, ayant plus d'un symptôme, une plus longue durée de symptômes, moins de signes cliniques et moins fréquemment de sérologies positives pour la BL.

Le sur-diagnostic et le sur-traitement de la BL s'aggravent, et les autorités sanitaires devraient étudier ce phénomène.

Mots clés: borréliose de Lyme, diagnostic différentiel, traitement préventif, approche holistique

Summary

Nowadays, there is no precise idea whether patients with chronic symptoms attributed to Lyme borreliosis (LB) have LB or another disease.

We evaluated patients consulting for a presumed LB with a holistic approach including presumptive treatment. We included symptomatic patients who consulted with a presumed LB from January 2014 to December 2017. These patients were classified as confirmed LB when they had four criteria, and possible LB if three criteria with a positive clinical response to presumptive treatment. Patients with confirmed LB were compared with those diagnosed with other diseases.

Amongst the enrolled 301 patients (183 female, 118 male, median age 50 years), 275 (91%) were exposed to tick bites, and 165 (54%) were bitten by a tick. At presentation, 135 (44.8%) had already been treated with a median of one (1-22) course of antibiotics, during 34 (28-730) days. The median number of symptoms was three (1-12) with a median duration of 16 (1 – 24) months. The median number of signs was zero (0 – 2). Presumptive treatment after presentation failed in 46/88 patients (52%). Overall presumptive treatment failed in 181/223 (81.1%) treated patients. Diagnosis of LB was confirmed in 29 patients (9.6%), and possible in 9 (2.9%). Of the 263 patients with non-LB diagnosis, main diseases were from psychological, musculoskeletal, neurological or other origin in 76 (28.8%), 48 (18.2%), 37 (14%), and 102 (38.7%) patients respectively. Patients with other diseases were significantly younger, having more than one symptom, a longest duration of symptoms, less clinical signs and less frequently LB positive serologies.

Over diagnosis and overtreatment of LB is worsening, and health authorities should investigate this phenomenon.

Key words: Lyme borreliosis, differential diagnosis, presumptive treatment, holistic approach

1. Introduction

Les recommandations nationales concernant la borréliose de Lyme (B) ont fait l'objet de beaucoup de débats dans de nombreux pays. Le consensus sur la prise en charge des manifestations précoces de BL contraste avec les controverses autour de l'approche des patients présentant des symptômes chroniques attribués à BL. L'élaboration de recommandations nationales repose sur des études scientifiques qui manquent pour l'approche de patient souffrant de fatigue chronique et d'autres symptômes persistants attribués à la BL [Wormser et al. 2006] possible ou probable. En conséquence, les patients souffrants de symptômes chroniques attribués à la BL se perdent entre différentes approches [Hansmann et al. 2015, Sigal. 1996].

Il y a un grand nombre de patients avec des symptômes prolongés inexplicables tels que la fatigue, la mémoire ou la concentration altérée, les maux de tête, les arthralgies, dans lesquels la BL persistante ou chronique est soupçonnée par certains médecins sans aucune évaluation solide. Il en résulte une sur-utilisation inadéquate des services de santé, des maladies non traitées, et une détresse substantielle [Steere et al. 2013, Reid. 1998]. Ces patients cherchent des conseils médicaux différents, passent d'un médecin à l'autre, subissent de nombreux examens inutiles, et reçoivent plusieurs traitements inefficaces. Par conséquent, un mauvais diagnostic et un

traitement erroné de la BL sont associés à un coût social et financier [Sigal. 1996]. Récemment, le coût moyen des symptômes persistants liés à la BL a été estimé aux Pays-Bas autour de 5700 euros pour un cas individuel [Van den Wijngaard et al. 2017]. Sans compter que l'utilisation à long terme des antimicrobiens peut causer des altérations dans le microbiotique intestinal et peut avoir un impact sur le système immunitaire [Berende et al. 2018, Guo et al. 2018]. Toutefois, l'importance du phénomène BL chronique n'a pas été abordée au cours des deux dernières décennies.

Ces patients, qu'ils aient des symptômes chroniques associés à la bl, ou des signes non liés à la bl ne peuvent pas être laissés sans une évaluation raisonnable [Kullberg et al. 2011]. Une prise en charge clinique appropriée nécessite un diagnostic étiologique solide chez les patients qui consultent pour symptômes chroniques liés à la BL [Baker. 2012]. D'autre part, et de façon similaire à ce qui a été observé dans le syndrome de fatigue chronique, ces patients sont souvent perçus par les médecins comme étant trop exigeants [Prins et al. 2016,]. Une approche holistique est susceptible de surmonter ces limitations. Elle a été utilisée dans d'autres domaines de la médecine [Atayoglu et al. 2015]. Appliquée à la BL, elle peut être définie comme une approche centrée sur le patient en tenant compte de toutes les plaintes du patient et en incluant un traitement présomptif lorsqu'il n'y a pas d'autre diagnostic évident.

Nous avons évalué les patients consultant pour une BL présumée avec une approche holistique afin de trouver l'étiologie, et d'exclure ou de confirmer la suspicion de BL. Les patients atteints de BL confirmée ont été comparés avec ceux diagnostiqués avec une maladie différente pour trouver des facteurs qui peuvent orienter vers le diagnostic de BL.

2. Matériels et Méthodes

Nous avons inclus tous les patients symptomatiques qui ont consulté un médecin référent avec un diagnostic présumé de BL du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2017 au département des maladies infectieuses dans un hôpital universitaire de Paris, France. Les patients ont été présélectionnés dans la base de données du Secrétariat et en passant par la liste de diagnostics établie du médecin référent. Le diagnostic de BL était présumé soit par le patient lui-même, soit par son médecin généraliste, soit par son spécialiste. Le seul critère d'inclusion consistait à consulter pour une BL présumée présentant des symptômes d'une durée d'au moins quatre semaines. Les critères d'exclusion étaient l'absence de symptômes ou de signes, l'absence de tests sérologiques pour la BL, sauf en cas d'érythème migrant (EM), et aucune estimation possible concernant le résultat d'un traitement présumé. L'autorisation de la Commission Nationale Française pour le traitement des données et les libertés a été obtenue. Aucun formulaire de consentement n'a été recueilli parce que notre étude est descriptive et rétrospective.

L'approche holistique a été définie par une approche globale du patient, l'évaluation de l'histoire de la BL présumée (symptômes, exposition potentielle aux tiques), ses antécédents médicaux personnels, les traitements antibiotiques passés, tous les symptômes et les signes, les résultats des tests de laboratoire (dont les tests sérologiques pour BL) et tout autre examen (radiographie, IRM, TDM) porté par le patient. Le traitement présomptif incluait un mois d'antibiotiques présumés efficaces sur la BL, à moins qu'il y ait des preuves d'un autre diagnostic ou d'un échec d'un traitement antérieur bien mené. Tous les patients ont été

suivis jusqu'à ce qu'un diagnostic ait été établi, ou bien référé à un spécialiste.

Les variables suivantes ont été évaluées: âge, sexe, histoire liée à la BL (exposition aux tiques, morsures de tiques, érythème migrant), antécédents personnels, signes et symptômes (durée, nombre, signes neurologiques, rhumatologiques, cutanés et d'autres organes), précédent traitement anti-infectieux (nombre, durée), résultats des tests sérologiques de BL tels que ELISA (dosage immuno-enzymatique) et immunoblot, ainsi que d'autres examens paramédicaux effectués en fonction des symptômes et des signes.

Tous les traitements antimicrobiens passés ont été évalués. La doxycycline (200 mg par jour), la ceftriaxone (2 gr par jour), la cefuroxime (500 mg par jour) et l'amoxicilline (50 mg/kg/jour) ont été considérés comme efficaces contre la BL en fonction de la forme clinique. Par conséquent, les patients consultant pour des symptômes persistants, malgré au moins quatre semaines de l'un de ces traitements ont été considérés comme un échec, et évalués pour d'autres maladies. Les patients qui n'ont pas entrepris un traitement antibiotique efficace et sans diagnostic évident ont été vraisemblablement traités pour la BL avec de l'amoxicilline (50 mg/kg/j) en cas d'érythème migrant, de la ceftriaxone (2 gr par jour) en cas de forme neurologique ou de la doxycycline (200 mg par jour) dans les autres cas et en cas d'intolérance aux Beta-lactamines pendant au moins 28 jours (sauf en cas d'érythème migrant où la durée était de 15 jours).

Les patients ont été classés comme BL confirmée lorsqu'ils avaient quatre critères: exposition aux morsures de tiques, signes cliniques caractéristiques de BL, tests sérologiques IgM ou IgG positifs (ELISA et Western Blot) et guérison après traitement antibiotique. Les patients ont été classés comme BL possible si ils avaient trois de ces critères avec toujours une récupération après un traitement présumé. L'érythème migrant a été classé comme BL confirmée sans tenir compte des résultats des tests sérologiques disponibles. Les signes cliniques ont été considérés comme caractéristiques de la BL

lorsqu'ils étaient mentionnés dans les revues générales ou les directives nationales [nice org. 2018, Wormser et al. 2006]. La classification européenne a été utilisée [Stanek et al. 2015]. Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux V a été utilisé pour identifier ces troubles psychologiques ou psychiatriques.

Les symptômes prolongés inexplicables tels que la fatigue, la mémoire altérée ou les troubles de la concentration, les maux de tête, les arthralgies, les douleurs n'ont pas été considérés comme caractéristiques de la BL. En ce qui concerne les tests sérologiques, ELISA et Western Blot, IgM ou IgG, étaient considérés comme positifs quand ils étaient au-dessus de la normale pour le premier et montrant au moins trois bandes positives pour second. Une approche à double pas a été envisagée, sauf chez les patients avec seulement ELISA ou immunoblot disponibles à la présentation initiale. Les patients ont été suivis jusqu'à la guérison ou le transfert au spécialiste correspondant. La guérison a été définie comme la disparition de tous les signes et symptômes dans les trois mois suivant un traitement adéquat.

Les patients sans BL confirmée ou possible ont été évalués pour d'autres diagnostics en fonction de leurs antécédents médicaux personnels, des symptômes, des signes, et des résultats des examens biologiques, sérologiques et radiologiques prescrits par le médecin. Sauf si un diagnostic a été fait après la première consultation, tous les patients ont

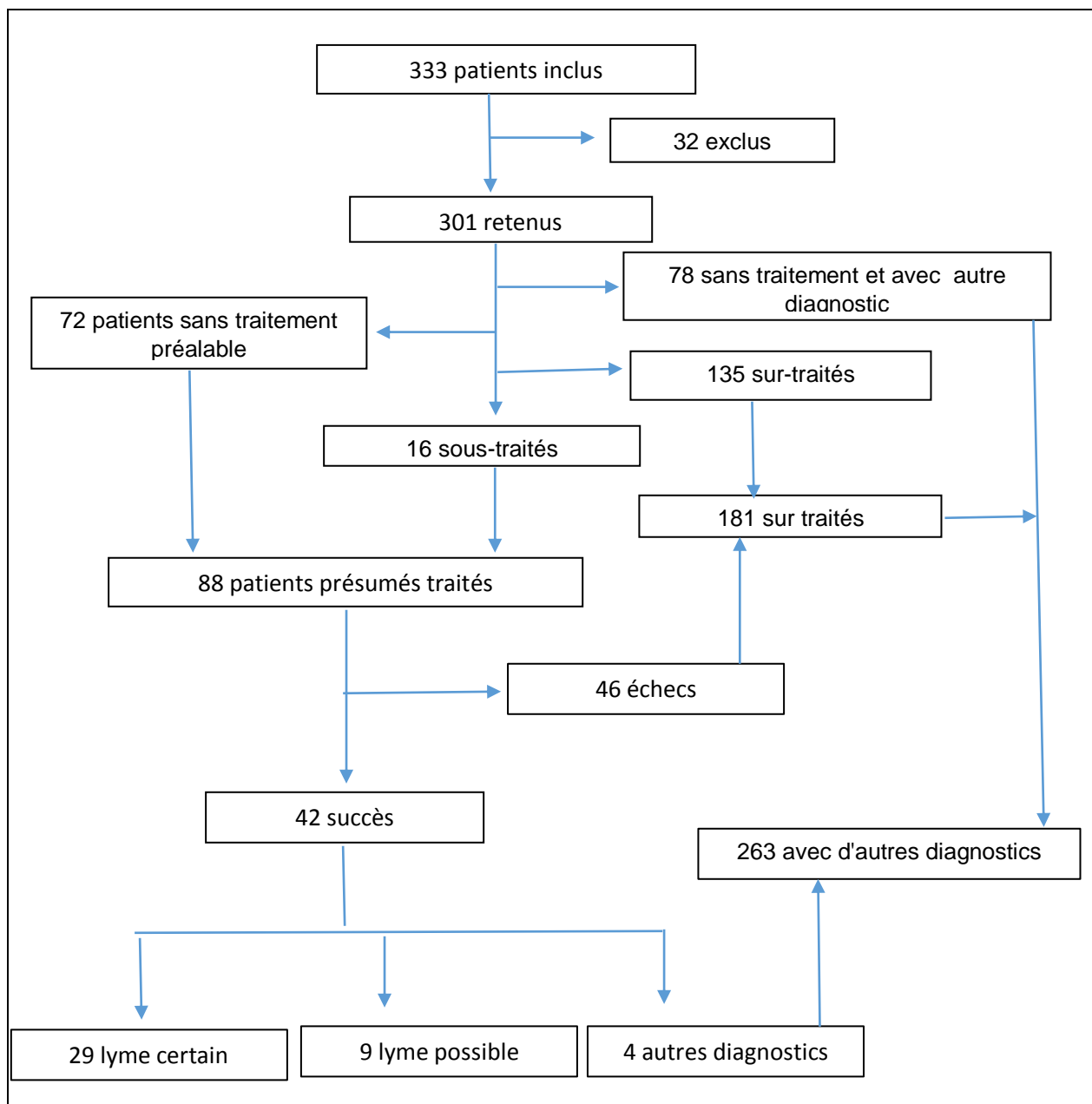
été revus au moins une fois après avoir reçu un traitement antibiotique présomptif efficace contre la BL pour évaluer les résultats du test thérapeutique, et discuter les autres options diagnostiques. Les patients diagnostiqués avec une maladie autre que la BL ont été référés aux spécialistes correspondants (neurologue, rhumatologue, médecine interne, ORL) ou psychologue (quand nécessaire).

Les caractéristiques des patients ont été regroupées sous forme de nombre ou de pourcentage pour des variables catégoriques, et de médianes avec les min/max pour les variables continues. Les variables catégoriques ont été comparées entre les patients atteints de BL et ceux qui ont d'autres maladies en utilisant le test exact de Fisher. Les variables continues ont été comparées en utilisant le test t de Wilcoxon - Mann Whitney. Les différences entre les groupes ont été jugées significatives si la valeur $p < 0,05$.

3. Résultats

Sur les 333 patients, 32 ont été exclus (figure 1). Parmi les 301 patients inclus (183 femmes, 118 hommes, l'âge médian était 50 ans), 275 (91%) ont été exposés aux morsures de tiques, 165 (54%) ont été mordus par une tique, et 44 (14,6%) ont eu une histoire présumée d'érythème migrant ; 228 (75,7%) ont travaillé et vécu dans la région Ile de France et 68 (22,5%) en dehors de l' Ile de France.

Figure 1 : Organigramme des flux des patients



À la présentation initiale, 135 patients (44,8%) avaient déjà reçu un traitement approprié ou avaient été sur-traités pour la BL. Le nombre médian de médicaments antimicrobiens avant la consultation était de un (1-22), pendant une durée médiane de 34 jours (28-730 jours). Les traitements incluaient des antibiotiques efficaces contre la BL (doxycycline, ceftriaxone, cefuroxime, amoxicilline) mais aussi des médicaments antiparasitaires (métronidazole, ivermectine, albendazole, atovaquone/proguanil, luméfantine/artemeter), et parfois antiviraux (valacyclovir) ou d'autres

antibiotiques (triméthoprime-sulfaméthoxazole).

À la présentation, le nombre médian d'organes avec symptômes était de trois (1-12) depuis une durée médiane de 16 mois (1 – 68 mois), et le nombre médian de signes était de zéro (0 – 2). Sur les 301 patients, 181 patients (59%) n'avaient aucun signe clinique, 102 (33%) avaient un signe et 18 (5%) avaient deux signes. Sur les 102 patients ayant un seul signe clinique, 35 avaient des symptômes neurologiques, 24 rhumatologiques, 25

cutanées comme le prurit, et 5 ophtalmologiques. En ce qui concerne la sérologie, 295 ELISA ont été effectuées avec 84 (28,47%) et 86 (29,15%) positifs respectivement pour les IgM et les IgG, tandis que 20 des 191 (10,4%) immunoblot étaient positifs pour les IgM et 43 (22,5%) pour les IgG.

Après l'évaluation initiale, 78 patients adressés pour BL présumée et sans traitement antérieur

Tableau 1: diagnostic final chez 301 patients consultant pour une présumée borréliose de Lyme

Diagnostic	Nombre de patients n= 301	Pourcentage% t=301	Systèmes affectés	Nombre de patients	Pourcentage%
Lyme confirmé	29	9,63%	Erythème migrants	10	34,48
			Articulaire	7	24,13%
			Neurologique	8	27,58%
			Cutané	4	13,79%
Lyme possible	9	3%			
Non Lyme	263	87,37%			
Pathologies neurologiques	37	14,06%	SLA*	3	8,1%
			Parkinson	4	10,8%
			Maladies des petites fibres	3	8,1%
			SEP*	5	13,51%
			Autres	22	62,16%
Rhumatologie	48	18,25%	Arthrose	19	39,58
			Scoliose	11	22,91
			Autres	18	37,5
Troubles psychologiques	76	28,89%	Dépression	30	39,47%
			PTSD*	26	34,21%
			Burnout	15	19,73%
			Harcèlement	3	3,94%
			Autres	2	2,63%
Syndrome d'apnée de sommeil	15	5,7%			
Poly pathologies	16	6,08%			
Autres affections	51	17,87%			
Affections indéterminées	20	7,6%			

SLA: sclérose latérale amyotrophique; SEP: Sclérose en plaque ; PTSD: Post-traumatisme stress disorder

Le diagnostic de BL a été confirmé chez 29 des 301 patients (9,6%) et estimé possible chez 9 patients (2,9%). Sur les 29 patients

ont été diagnostiqués avec une maladie autre que la BL et, par conséquent, le traitement présomptif était considéré comme inutile. D'un autre côté, 88 patients ont reçu un traitement présomptif anti BL qui a échoué dans 46 cas (52%). Globalement, le traitement présomptif combinant ceux prescrits avant la consultation initiale (n = 135) et après la consultation (n = 88) a échoué dans 181 (81,1%) des 223 patients traités.

ayant une BL confirmée, 10 avaient un érythème migrant, 8 avaient la neuroborreliose, 7 avaient de l'arthrite et 4

avaient d'autres formes de borréliose cutanée. Chez les 301 patients, 243 (80,3%) ont été diagnostiqués avec une autre maladie alors qu'aucun diagnostic autre que des troubles somatoformes indifférenciés n'a été fait chez 20 patients (6,6%). Sur les 243 patients présentant un diagnostic définitif, 76 (31,2%) avaient un trouble psychologique, 48 (19,7%)

un trouble musculo-squelettique, 37 (15,2%) une maladie neurologique et 15 (6,1%) syndrome d'apnée du sommeil, tandis que 51 (20,9%) patients ont été retrouvés avec d'autres pathologies (principalement maladies inflammatoires), et 16 (6,5%) avec plus d'une pathologie (tableau 1).

Tableau 2: comparaison entre les patients atteints de lb confirmés (n = 29) et les patients qui ont d'autres diagnostics confirmés (n = 243).

Variables	Lyme confirmé		Non Lyme		Test	p-value
	Femme	14	femme	158		
Sexe (n= 272)	homme	15	homme	85	F	0,10
Age (n=272)	Médiane= 55 (30-79)		Médiane= 50 (14-85)		W	0,036
Ile de France (N=267)	21/29	72.40%	187/238	78.50%	F	0,47
Durée maladie (n=272)	Médiane= 4 (1 - 96)		Médiane= 20 (1 - 68)		W	2,19X10 ⁻⁷
Durée traitement	Médiane=36 (28,60)		Médiane=38 (28,395)			0,7
Nombre de traitement (n=272)	Médiane= 0 (0 -3)		Médiane= 1(0 - 13)		W	0,0001
Nombre de symptômes (n=272)	Médiane= 1 (0 - 4)		Médiane= 3 (0 - 11)		W	4,78 X10 ⁻⁹
Nombre de signes clinique (n=272)	Médiane= 1 (0 - 2)		Médiane=0 (0 - 2)		W	1,8 x 10 ⁻⁷
Exposition aux tiques (n=272)	29/29	100%	221/243	90%	F	0,14
Tiques accrochés (n=272)	14/29	48.30%	131/243	53.90%	F	0,55
Erythème migrants (n=261)	5/19	26.30%	31/242	12.80%	F	0,15
ELISA IgM (n=261)	14/25	56%	61/236	25.80%	F	0,004
ELISA IgG (n=265)	20/25	74.10%	56/240	23.30%	F	2,85x 10 ⁻⁸
WB IgM (n=132)	7/12	58.30%	13/120	10.80%	F	0,0003
WB IgG (n=133)	16/16	100%	27/117	23%	F	1,48x 10 ⁻⁹

F: test exact de Fisher; W: test de Wilcoxon - Mann Whitney

Pour l'analyse statistique, nous avons comparé les 29 patients avec la BL confirmée et les 243 avec un autre diagnostic établi. Nous avons donc exclu les 9 patients avec des BL possibles, et les 20 sans diagnostic final de l'analyse. Les patients souffrant d'une maladie autre que BL étaient significativement plus jeunes et plus souvent trouvés avec plus d'un

symptôme, une plus longue durée des symptômes, moins de signes cliniques et moins fréquemment de sérologie positive pour la BL. Lors de la comparaison des patients avec la BL et des patients avec un autre diagnostic, les tests ELISA étaient positifs chez 14/25 (56%) contre 61/236 (25,8%) pour les IgM (p = 0,004), et 20/25 (80%) versus 56/240

(23,3%) pour les IgG ($p < 10^{-5}$). De même, lors de la comparaison des patients atteints de BL versus ceux avec un autre diagnostic, les immunoblots étaient positifs chez 7/12 (58,3%) contre 13/120 (10,8%) pour les IgM ($p = 0.0003$) et chez 16/16 (100%) versus 27/117 (23%) pour les IgG ($p < 10^{-5}$) (tableau 2).

4. Discussion

Chez environ 300 patients qui consultent une BL présumée, ce diagnostic n'a été confirmé que chez moins de 10% des patients, alors que 80% ont été trouvés avec une autre maladie. Globalement, le traitement présomptif administré avant et/ou après la consultation a échoué dans plus de 80% des cas.

Dans cette cohorte de patients qui consultent pour une BL présumée, nous avons identifié des facteurs associés au diagnostic de maladies autres que la BL. Ces facteurs étaient le fait d'être plus jeunes, de présenter un plus grand nombre de symptômes (médiane de 3 symptômes par patient), moins de signes cliniques (médiane de 0 par patient) et d'avoir moins de sérologies positives pour la BL. De tels facteurs n'ont pas été mis en évidence mais restent discutables étant donné l'hétérogénéité des diagnostics dans le groupe non BL. Dans ce contexte, le déséquilibre entre le grand nombre de symptômes et le faible nombre de signes est présumé être en faveur d'un diagnostic autre que la BL.

Le fait que 80% de nos patients ont été diagnostiqués avec une autre maladie qu'une BL est frappant. Le sur-diagnostic de BL semble s'être amplifié au cours des vingt dernières années, par rapport à des études similaires effectuées aux États-Unis d'Amérique il y a vingt ans. Au cours de la fin des années quatre-vingt, 57% des 788 patients consultant pour une BL dans une clinique à Boston, ont été diagnostiqués avec d'autres maladies [Steere et al. 1993]. En 1994/1995, parmi 209 patients américains consultant dans une clinique dans le Connecticut, 60% n'avaient aucune preuve de BL actuelle ou passée, tandis que 21% satisfaisaient aux critères de la BL, comparativement à 9% dans notre étude [Reid et al. 1998].

La plupart de nos patients venaient de zones non endémiques pour la BL. On pourrait s'attendre à une prévalence plus élevée de diagnostics autres que la BL et à une prévalence plus faible de la BL dans notre cohorte de patients. En effet, en France, l'incidence de la BL varie considérablement entre les régions, étant très faible dans le département d'Ile de France où elle a été estimée à 29 à 65/100.000 en 2016 [santé publique France. 2018]. Toutefois, dans le nord-est de la France où l'incidence a été estimée au-dessus de 350/100.000 en 2016, le taux de diagnostic autres que la BL semble être encore plus élevé, avec des tests sérologiques positifs chez 8% des 128 patients consultants pour BL, le diagnostic de BL étant établi par les spécialistes des maladies infectieuses chez seulement 3,6% des patients ce qui est en ligne avec nos résultats [Hansmann et al. 2014].

Le sur-traitement pour BL présumée n'a pas empiré dans une proportion similaire au sur-diagnostic. À la présentation, 44,8% de nos 301 patients avaient déjà reçu des antibiotiques adéquats à la durée recommandée pour une BL présumée. De même, 51% des 788 patients de Boston avaient reçu les traitements recommandés [Steere et al. 1993]. En revanche, plus de 75% des 209 patients ayant une BL présumée dans le Connecticut avaient été traités [Reid et al. 1998]. Toutefois, la durée médiane du traitement antibiotique à la présentation n'était pas si différente, soit 75 jours chez les 40 patients ayant une histoire de BL, et 42 jours chez les 125 patients sans aucune preuve de BL passée ou présente, respectivement [Reid et al. 1998]. Dans notre étude, la durée médiane du traitement antibiotique était de 34 jours pour nos 135 patients déjà traités lors de la consultation initiale. Une telle dérive retarde le diagnostic et influe sur la qualité de vie.

Cependant, nos patients ont également reçu des traitements antimicrobiens autres que les antibiotiques recommandés contre la BL. Un de nos patients a reçu 22 traitements anti-infectieux différents pendant près de deux ans. Ce patient a décidé de consulter un spécialiste car il est devenu de plus en plus

susplicieux quant au diagnostic de BL. La raison pour laquelle de tels patients peuvent être sur-traités est au-delà de la portée de cette recherche. Cependant, cela a été discuté de manière exhaustive il y a plus de 20 ans. Étonnamment, les dix raisons alors soulignées par l'auteur pour expliquer ce phénomène semblent être plus ou moins les mêmes aujourd'hui [Sigal. 1996]. Nous pouvons même ajouter d'autres limitations à la décision de sur-traitement. Elle n'est notamment pas étayée par les résultats d'essais randomisés évaluant la durée prolongée des traitements pour BL supposée [Berende et al. 2016, Kaplan et al. 2003]. Et il a été montré que la prescription d'antibiotiques pendant une courte durée devrait être préférée dans le traitement de la BL pour tenir compte de la résistance croissante aux antibiotiques en raison de leur utilisation inutile [Berende et al. 2018]. Par conséquent, notre rôle était plus souvent d'arrêter un traitement antibiotique inutile plutôt que de le prescrire ou de le prolonger.

L'étiologie principale observée chez 28% des 243 cas de maladies autres que la BL était des troubles psychologiques. Le spectre des troubles psychologiques est large et comprend le syndrome de stress post-traumatique, le syndrome d'épuisement professionnel, le harcèlement moral ou sexuel et la dépression (tableau I). Des taux plus élevés de dépression (38% et 42%) et de stress (52% et 45%) ont été observés dans les années 1990 chez 40 patients ayant des antécédents de BL et 125 sans preuve de BL, respectivement [Reid et al. 1998]. La dépression et le stress sont aussi une cause de diagnostic alternatif, chez 29,3% des 437 patients sans BL clinique et avec sérologie négative aux Pays-Bas, mais sans aucune différence significative entre le groupe de patients diagnostiqué avec BL et le groupe comparatif sans BL [Zomer et al. 2017]. La confusion entre certains de ces troubles psychologiques ne peut pas être exclue car ils partagent le même genre de signes avec des troubles neurocognitifs, différents types de douleurs chroniques, et la fatigue [Corruble et al. 2000]. De plus, le harcèlement moral ou sexuel peut causer une dépression, un syndrome de post-traumatique-stress ou un syndrome d'épuisement professionnel.

Toutefois, il montre que les médecins confrontés à un tel patient devraient avoir à l'esprit tous ces troubles, évaluer les patients de cette façon, et les renvoyer à des spécialistes.

Notre étude montre également le large spectre des maladies trouvées chez ces patients, incluant des maladies neurologiques multiples (sclérose en plaques, maladie de Charcot, troubles neuro-génétiques...), des maladies rhumatologiques ou musculo-squelettiques (scoliose, arthrite, arthrose...), des maladies inflammatoires (lupus...) ou endocriniennes (thyroïde...), et le syndrome d'apnée du sommeil. Ce n'est pas surprenant car toutes ces maladies peuvent être discutées avec les formes cliniques correspondantes de BL [Stanek et al. 2011]. Ceux-ci étaient également dans la gamme des maladies diagnostiquées chez les patients américains semblables dans les années 90 [Steere et al. 1993, Sigal. 1996]. Cela démontre que les médecins peuvent encore traiter la BL alors qu'il existe d'autres diagnostics alternatifs et parfois évidents. D'autre part, les médecins traitant ont manqué le diagnostic de BL dans une douzaine des 29 cas confirmés, l'autre moitié des patients avec la BL active étant référée par leur médecin généraliste ou spécialiste. Par conséquent, ces patients sont confrontés à un double défi, être sur-traités par certains médecins, mais aussi négligés par d'autres.

Vingt de nos patients avec des plaintes non liées à la BL sont restés sans aucun diagnostic ferme autre que des troubles somatoformes indifférenciés. Nous ne pouvons exclure la possibilité d'une infection par un autre agent microbien, tel que *Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Rickettsia Helvetica*, *Rickettsia Monacensis*, *Borrelia miyamotoi* et plusieurs espèces de *Babesia*. En effet les tiques peuvent transporter de tels agents microbiens dont l'acide désoxyribonucléique peut même être trouvé dans le sang de patients exposés aux morsures de tiques [Lantos et al. 2014]. Toutefois, cette possibilité est rare. Sur la base des techniques de détection moléculaire, la probabilité d'infection par ces agents pathogènes transmis après une morsure de

tique a été estimée à environ 2,4% aux Pays-Bas, et aucune des personnes positives n'a signalé de symptômes manifestes qui indiqueraient une maladie correspondante pendant la période de suivi de trois mois [Jahfari et al. 2016].

Dans notre étude, le diagnostic reposait sur quatre critères, dont la guérison après un traitement présumé, car nous considérons une telle pratique associée à notre approche holistique. En effet, le diagnostic sérologique de la BL a certaines limitations, comme en témoigne notre sous-ensemble de patients atteints de BL (faux négatif dans les formes précoces) et d'autres maladies (faux positifs principalement IgM). Ce n'était pas le but principal de notre étude de se concentrer sur BL. De plus, il est bien connu que la performance des dosages sérologiques varie selon les tests ELISA et immun- blot disponibles sur le marché avec une sensibilité divergente et doit être interprétée avec prudence en tenant compte des signes épidémiologiques et cliniques [Leefflang et al. 2016, Dessau et al 2018]. Nous n'avons pas été en mesure d'effectuer les tests sérologiques dans le centre de référence français, et nous avons pris en compte différents tests, mais incluant toujours un ELISA et/ou un immun- blot commercialisé en France. La guérison après antibiotiques a été considérée comme le quatrième pilier du diagnostic de BL rendant le diagnostic confirmé ou possible. Cela garantit que le diagnostic de BL a été aussi précis que possible, mais nous ne pouvons exclure la possibilité d'autres maladies sensibles à la

doxycycline ou l'effet placebo chez nos patients avec BL possible.

Notre étude a quelques limitations. Il s'agit d'une étude monocentrique, basée sur l'expérience d'un médecin unique, car cette approche holistique est très particulière et nécessite des connaissances de base ou un intérêt pour la psychologie. D'ailleurs la plupart des spécialistes travaillant dans notre département trouvent ces patients comme étant très chronophages comme montré dans une autre étude française où la durée modale de la consultation pour la BL présumée a été estimée à 30-60 minutes (ce qui correspond à notre expérience bien que non évalué plus précisément) [Hansmann et al. 2014]. Une autre limitation est liée aux tests sérologiques qui n'ont pas été effectués au Centre national de référence et, par conséquent, peuvent avoir une sensibilité et une spécificité différentes comme on le sait déjà [Leefflang et al. 2016, Dessau. 2018]. Cependant la plupart des tests disponibles en France sont validés avant commercialisation. En outre, la procédure de diagnostic a pris en compte les résultats du traitement présomptif qui rend le diagnostic de BL plus rigoureux.

5. Conclusion:

En conclusion le sur-diagnostic et sur-traitement de la BL est une véritable préoccupation, et un phénomène s'aggravant. Trop de patients ont été traités avec des anti-infectieux inutiles pour une plus longue durée. Cela comporte un risque pour le patient et la communauté. Les raisons pour lesquelles ce phénomène s'amplifie doivent être étudiées.

References

1. Atayoglu T, Buchholz N, Atayoglu AG, Caliskan M. Is there a place for a holistic approach in surgical training? *Arab Journal of Urology*. 2014 Mar 1;12(1):21–4.
2. Baker PJ. The pain of “chronic Lyme disease”: moving the discourse in a different direction. *FASEB J*. 2012 Jan;26(1):11–2.
3. Berende A, Nieuwenhuis L, Ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Cost-effectiveness of longer-term versus shorter-term provision of antibiotics in patients with persistent symptoms attributed to Lyme disease. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195260.
4. 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*. 2016 Mar 31;374(13):1209–20.
5. Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology*. 2000 Dec;33(6):307–9.
6. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31;337(5):289–94.
7. 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*. 2018 Feb;24(2):118–24.
8. Garrett JP-D, Margolis DJ. Impact of Long-Term Antibiotic Use for Acne on Bacterial Ecology and Health Outcomes: A Review of Observational Studies. *Curr Derm Rep*. 2012 Mar 1;1(1):23–8.
9. Guo Y, Yang X, Qi Y, Wen S, Liu Y, Tang S, et al. Long-term use of ceftriaxone sodium induced changes in gut microbiota and immune system. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Feb
10. Hansmann Y, Cazenave-Roblot F, Weinbreck P, Michelet C, Caumes E. Lyme disease: where is the controversy?. *Presse Med*. 2015 Aug;44(7–8):697–9.
11. Hansmann Y, Leyer C, Lefebvre N, Revest M, Rabaud C, Alfandari S, et al. Feedback on difficulties raised by the interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme disease. *Med Mal Infect*. 2014 May;44(5):199–205.
12. Jahfari S, Hofhuis A, Fonville M, van der Giessen J, van Pelt W, Sprong H. Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Humans with Tick Bites and Erythema Migrans, in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Oct;10(10):e0005042.
13. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):1916–22.
14. Kullberg BJ, Berende A, van der Meer JWM. The challenge of Lyme disease: tired of the Lyme wars. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):98–100.
15. Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease: a systematic review. *Am J Med*. 2014 Nov;127(11):1105–10.
16. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 25;16:140.
17. ncbi. [cited 2018 Jun 2];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318879/>
18. NICE [Internet]. Lyme disease | Guidance and guidelines | [Cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>
19. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):346–55.
20. Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med*. 1998 Mar 1;128(5):354–62.

21. Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld K-P, Féménia F, Huet D, et al. Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the *Ixodes ricinus* tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22(8):735.e1-9.
22. Sante publique France. Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 May 26]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme>
23. Sigal LH. The Lyme disease controversy. Social and financial costs of misdiagnosis and mismanagement. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 22;156(14):1493–500.
24. 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. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan;17(1):69–79.
25. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA*. 1993 Apr 14;269(14):1812–6.
26. Van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Wong A, Harms MG, de Wit GA, Luginer AK, et al. The cost of Lyme borreliosis. *Eur J Public Health*. 2017 01;27(3):538–47.
27. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089–134.
28. Zomer TP, Vermeeren YM, Landman GW, Zwerink M, van Hees BC, van Bemmelen T, et al. Depressive Symptoms in Patients Referred to a Tertiary Lyme Center: High Prevalence in Those Without Evidence of Lyme Borreliosis. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30;65(10):1689–94.