



Existe-t-il une chronicité dans la maladie de Lyme?

Travail scientifique pour l'obtention du titre:

Bachelor of Science

Présenté par:

Berthevas Aude

au Collège Ostéopathique Européen

18 décembre 2013

SOMMAIRE :

I. Dossier clinique :	4
1) Présentation du patient	4
1. Présentation	4
2. Situation familiale	4
3. Conditions de vie	5
4. Sphères	5
5. Traitements en cours	6
2) Histoire de Vie	8
1. Ligne de vie	8
2. Instruction de l'histoire de vie	9
3) Motifs de consultation	10
4) Examen clinique	11
5) Discussion de prise en charge	12
6) Marqueurs d'état de santé et critère de jugement	13
7) Examen complémentaires	13
8) Conclusion	14
II. Recherche documentaire :	14
1) Introduction	14
2) Définitions	15
1. La maladie de Lyme	15
2. La chronicité	16
3) Traitements	19
4) Présentation des documents scientifiques	20
1. Etude de suivi de patients sur 20 ans	20
2. Article du <i>New England Journal of Medecine</i>	25
5) Discussions	28
6) Conclusion	29

RESUME:

La maladie de Lyme est une pathologie décrite en 1975 dans la ville du même nom, bien que celle-ci existe certainement depuis bien plus longtemps. Elle est présente dans plusieurs pays en Europe ou en Amérique par exemple, et peut toucher n'importe quel individu sans profil particulier. Depuis plusieurs années, la communauté scientifique ne s'accorde pas sur la symptomatologie à long terme. En effet, certains symptômes décrits par les patients sont parfois attribués à une chronicité de la maladie et dans d'autres cas à une cause extérieure.

Je me suis intéressée à cette première possibilité après avoir pris en charge un patient ayant contracté la maladie de Lyme quelques années auparavant. Il m'a paru intéressant d'essayer de déterminer si ses symptômes actuels pouvaient être dus à cette pathologie. Ainsi, en connaissant mieux l'impact de la borréliose de Lyme sur le long terme, j'espère améliorer la compréhension et le suivi de cette personne.

Les informations sur la pathologie, son mode de prise en charge et les possibilités de traitements ont été collectées via des recherches effectuées sur Google et sur le moteur de recherche CiSMef. J'ai ensuite analysé de nombreuses études lues sur Pubmed et ai sélectionnée celle qui me paraissait la plus pertinente, que ce soit sur le questionnement des auteurs, mais aussi sur le temps de suivi des sujets étudiés. Enfin, j'ai recherché des articles sur les sites de parution médicale tels que *The new England journal of Medecine* ou *The American journal of Medecine*.

Les études et les articles ont confirmé les divergences énoncées plus tôt. En effet, lorsque le diagnostic de chronicité est posé, il n'est généralement pas étayé par des résultats biologiques. De plus, souvent, d'autres hypothèses sont écartées trop vite, comme le syndrome de fatigue chronique ou encore la possibilité d'une réinfection. Malgré le manque de preuves avancées par les partisans d'une maladie chronique de Lyme, la question fait toujours débat au sein du milieu médical.

Mot clefs : « maladie de lyme », « chronicité », « syndrome de fatigue chronique », « zona », « érythème migrant », « boréliose », « tiques », « réinfection »

INTRODUCTION :

L'ostéopathie est une approche thérapeutique qui fait appel à des connaissances pluridisciplinaires. En effet, pour une même pathologie, les causes sont souvent multiples et issues de domaines différents. Inversement, plusieurs maux peuvent provenir d'une même cause. C'est peut-être le cas de Monsieur S. qui s'est présenté à la clinique du Collège Ostéopathique Européen (COE) pour plusieurs motifs : une lombalgie, une cervicalgie et des fourmillements au niveau de la face antérieure du bras droit. Ce patient a également contracté la maladie de Lyme 2 ans plus tôt et impute ses maux à cet épisode de sa vie.

Dans le cadre de la formation ostéopathique au sein du Collège Ostéopathique Européen, et en vue de l'obtention du Bachelor, il est donc intéressant de se questionner sur un éventuel lien entre la maladie de Lyme et des symptômes développés plus tard. Existe-t-il une chronicité de cette pathologie ?

Dans un premier temps, l'analyse du cas de monsieur S. permettra de mieux comprendre ses pathologies et les motifs de ses consultations.

Ensuite, une recherche documentaire permettra de mieux connaître la maladie de Lyme. A travers la présentation d'une étude sur 20 ans et d'un article du *The New england journal of medicine*, le lien entre Lyme et chronicité sera étudié.

Ces recherches permettront donc de savoir si Monsieur S. peut souffrir d'une chronicité de la maladie de Lyme, ou si ses maux sont indépendants de cette pathologie.

I. DOSSIER CLINIQUE :

1) PRESENTATION DU PATIENT

1. Présentation

Monsieur S. est un homme de 54 ans, fonctionnaire de Police depuis près de 30 ans. A cause de son travail, il souffre de douleurs qui l'empêchent de faire son activité professionnelle comme il le souhaiterait. Depuis environ 2 ans, cela lui provoque de nombreuses douleurs au niveau des lombaires surtout lorsqu'il passe des journées en voiture. De plus, il lui est pénible de participer aux entraînements physiques, et récemment il n'a pas pu en réaliser.

En ce qui concerne son état physique, il mesure 1m 83 pour 88 kg, soit un IMC de 26,3. On considère donc monsieur S. comme étant en surpoids. Il pratique la marche de façon régulière lorsqu'il promène son chien et aussi lorsqu'il pratique son loisir favori, la chasse.

Au sein de son environnement familial, il vit actuellement avec sa femme dans un pavillon avec la plus jeune de ses enfants.

2. Situation familiale

Monsieur S. est marié depuis 30 ans. Il a trois enfants, 2 garçons de 25 et 22 ans et une fille de 17 ans.

Sa femme ne travaille pas, elle a choisi de rester au domicile afin d'élever leurs enfants. Elle suit actuellement une formation d'auxiliaire puéricultrice. Son fils aîné est en couple, il est actuellement commercial, et son second fils est assistant de vente. Sa fille est en terminale et envisage de devenir douanière.

Monsieur S. pourra prétendre à sa retraite d'ici environ 1 an et il songe à la prendre dès que cela sera possible. Même s'il aime son travail qui se passe bien, les difficultés physiques ressenties lui font se demander combien de temps il va lui être possible de l'effectuer correctement.

3. Conditions de vie

L'alimentation du patient est assez variée, mais il a très bon appétit, ce qui pourrait expliquer le léger surpoids évoqué précédemment. (IMC = 26.3). (1)

Concernant les antécédents familiaux de sa mère et de ses grands-parents maternels, ils présentaient de l'hypercholestérolémie.

En ce qui concerne le sommeil, monsieur S. n'a pas de soucis pour s'endormir mais il se réveille souvent une voire plusieurs fois dans la nuit. La plupart du temps, cela est dû aux douleurs qui sont plus détaillées dans les motifs de consultation et dans l'histoire de vie. Il ne se sent pas fatigué durant la journée et n'a pas de problème pour se lever le matin.

4. Sphères

A l'interrogatoire, monsieur S. a indiqué ne pas avoir de pathologie cardiaque ni pneumologique. Il a expliqué avoir un suivi odontologique régulier, soit environ une fois par an.

Il présente une hypercholestérolémie avec traitement Crestor. Il est suivi par son médecin généraliste avec des prises de sang, la dernière datant de moins de 2 mois et selon le patient tout était normal. Cependant, celui-ci n'a pas apporté le résultat de ses analyses.

Il est également suivi pour sa myopie et sa presbytie. Il porte des lunettes de façon quotidienne, cela est plus détaillé dans l'instruction de la ligne de vie.

Le patient est également suivi par un dermatologue pour son zona, ainsi que pour des sensations de brûlures et démangeaisons au niveau du cou. Ces symptômes sont détaillés de façon plus précise dans les motifs de consultation.

Il déclare ne pas avoir de problème neurologique, ni céphalées ou vertiges.

Le patient ne présente pas de signe impliquant un suivi endocrinologique, il ne bénéficie pas non plus d'un suivi psychologique.

5. Traitements en cours

Biafineact® : Ce traitement d'application cutanée est indiqué dans les cas de brûlures superficielles peu étendues. Il est également préconisé pour une application sur des plaies cutanées non infectées.

En ce qui concerne les effets indésirables, des douleurs ou picotements modérés et transitoires peuvent survenir après l'application. De rares allergies ont aussi été observées.

Biafineact est contre-indiqué en cas d'allergie connue à un des composants de la préparation, il ne faut également pas l'appliquer sur une plaie présentant des saignements ou sur des lésions infectées.

En cas de brûlure grave avec des cloques, il faut demander conseil à un médecin ou à un pharmacien avant l'utilisation du traitement. (2)

Bi-Profenid® : Ce médicament prescrit par le médecin généraliste du patient, est indiqué pour le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës, telles que les lombalgies, radiculalgies, affections aiguës post traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

Des effets indésirables ont été observés, les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques sont plus souvent observés chez les sujets âgés. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipations, dyspepsie ont également été relevés.

Ce produit est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au kétoprofène ou à un autre de ses composants. Il est également déconseillé .en cas d'antécédent d'hémorragie ou perforation digestive, en cas d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévères. (3) (4)

Crestor® : Ce traitement est indiqué pour diminuer l'hypercholestérolémie. Il est conseillé pour les hommes de plus de 50 ans.

Des effets indésirables présents chez plus de 5% des patients ont été observés, comme des infections urinaires, rhinopharyngites, dorsalgie, myalgies, bronchite, hypertension, arthrite, toux et douleurs osseuses. De plus, ce médicament favorise l'apparition du diabète de type II.

Des contre-indications sont également mises en avant : une hypersensibilité à la rosuvastatine ou tout autre constituant du médicament, une affection hépatique évolutive, une insuffisance rénale sévère ou modérée, une myopathie, une

hypothyroïdie, des antécédents de pathologie musculaire, une consommation excessive d'alcool. (5) (6)

Dafalgan® : Ce médicament est un antalgique et un antipyrétique qui contient du paracétamol.

Il présente des contre-indications, il est interdit en cas de maladie grave du foie, et d'une inflammation ou saignement du rectum.

Des effets indésirables sont également possibles, une irritation anale et de façon exceptionnelle une réaction allergique cutanée. (7)

Pri-localaine® : Ce médicament est un anesthésique par voie cutanée, à action locale. Il est à appliquer sur une peau saine et préconisé notamment avant une chirurgie cutanée superficielle, une ponction ou l'introduction d'une aiguille, pour une anesthésie par exemple. La durée d'action du produit est de 5 à 10 min.

Les effets indésirables qui ont été établis sont un éventuel érythème ou pâleur locale induit par l'application. Ces réactions cutanées sont bénignes et réversibles. Un prurit ou une sensation locale de brûlures ont été observé, mais de façon rare. (8)

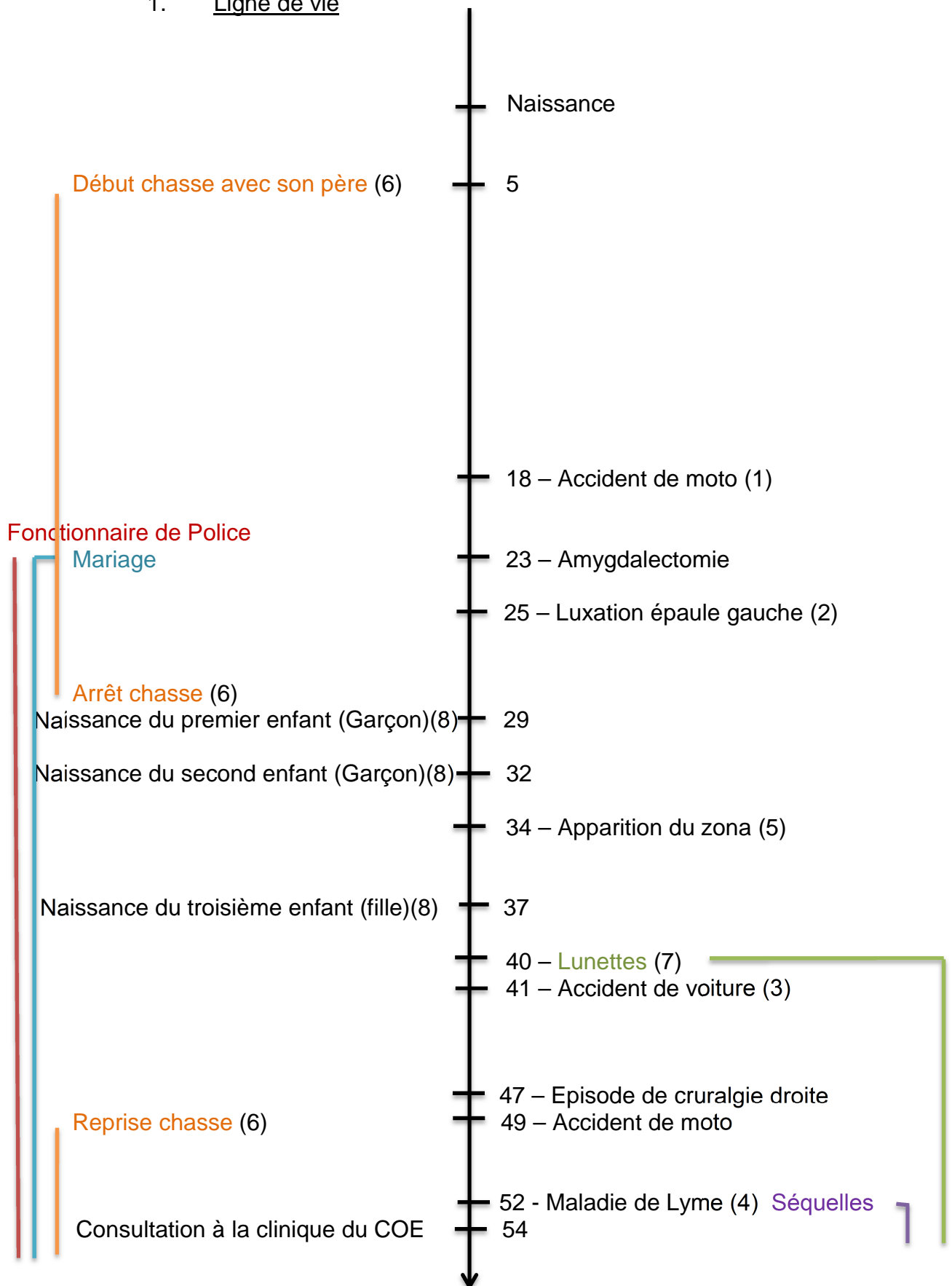
Zovirax® : Ce médicament est à base d'aciclovir. Il est indiqué dans le traitement des infections cutanées herpétiques et n'a pas pour but d'éradiquer le virus mais de traiter les symptômes. Le patient reste exposé à d'éventuelles récives.

Des effets indésirables ont été rapportés : des éruptions cutanées à l'arrêt du traitement, des troubles digestifs de type nausées, vomissements ou diarrhées. Des troubles neuropsychiques tels que céphalées ou sensations ébrieuses sont parfois ressenties, de façons rares des cas de fatigues ont également été observés.(9).

Les traitements prescrits pour les sensations de brûlures, fourmillements et boutons au niveau du cou soulèvent un certain nombre de questions. En effet, les médicaments donnés sont la biafineact et la pri-localaine or le second produit est un anesthésique à action très courte qui ne soulage que quelques minutes. Cependant malgré cela, le patient semble soulagé par les applications de ces deux crèmes.

2) HISTOIRE DE VIE

1. Ligne de vie



2. Instruction de l'histoire de vie

Je vais expliciter ici certains détails énoncés dans la ligne de vie :

(1) 18 ans → Accident de moto : Il a reçu un choc par l'arrière et a été éjecté sur 20 m. Il a alors porté une minerve à cause de la douleur due au choc cervical.

(2) 25 ans → Luxation de l'épaule gauche : Lors d'un accident de ski, le patient s'est luxé l'épaule. Il s'est alors fait opérer et poser 2 vis afin de stabiliser la tête humérale. Elles sont toujours en place, indolores et non gênantes.

(3) 41 ans → Accident de voiture : Le patient a reçu un choc par l'arrière, il a dû être immobilisé durant plusieurs jours. Il ne se souvient pas avoir eu de séquelles et n'a pas été hospitalisé.

(4) 52 ans → Maladie de Lyme : Monsieur S. est allé 4 fois chez son médecin pour des vives douleurs musculaires.

Lors des 3 premiers rendez-vous, son médecin lui a prescrit des anti-inflammatoires qui n'ont eu aucun effet sur les douleurs du patient. A la 4ème consultation, son médecin lui a conseillé de se rendre aux urgences car monsieur S. commençait à présenter des déficits de force musculaire situés essentiellement au niveau de la main droite.

A l'hôpital, le diagnostic de la maladie de Lyme a été posé suite à une prise de sang. Un traitement antibiotique a été prescrit pour une durée de 6 mois. Suite à cela, le patient a été déclaré guéri. Cependant durant la consultation, le patient attribue nombre de ses maux à cette maladie.

(5) 34 ans → Zona : Le patient explique avoir eu des plaques et des bosses rouges au niveau du front et de l'épaule gauche. Il a vu un médecin qui a diagnostiqué la maladie et lui a alors prescrit une crème (Zovirax). Les symptômes ont disparu en quelques jours. Depuis le patient dit avoir fait plusieurs crises, survenant majoritairement l'été ou l'hiver. Il a également évoqué un épisode où la plaque était située près de son œil droit. A ce moment le médecin a accru la surveillance afin d'être sûr que la vision ne soit pas affectée.

Il souhaitait avoir un traitement contre le zona, mais son dermatologue lui a plutôt conseillé de mettre de l'écran total. Selon le patient, cela se révèle efficace.

Toutes les affections imputées au zona ne sont peut-être pas le fait de cette maladie. En effet, le patient n'a pas systématiquement consulté un médecin et les plaques qu'il décrit, ne correspondent pas toujours à celle d'un zona.

(6) 5 → 28 ans et 49 ans → Chasse : Monsieur S. chassait avec son père étant enfant. Il a arrêté au moment de la naissance de ses enfants et a repris il y a environ 5 ans. Ses enfants l'accompagnent parfois mais en général il y va seul avec son chien.

(7) 40 ans → Lunettes : Le patient porte des lunettes à la suite d'un diagnostic de myopie. A environ 50 ans, il a changé de type de lunettes pour des verres progressifs afin de corriger aussi la presbytie. Il ne porte pas de lentilles.

(8) Naissance des enfants : A chaque naissance, une césarienne a été pratiquée car les bébés avaient un poids de naissance assez élevé bien que dans la moyenne.

3) MOTIFS DE CONSULTATION

Le patient vient en consultation pour divers motifs, essentiellement des lombalgies, cervicalgie et fourmillements situés au niveau de l'avant-bras droit. Je les détaille ci-après.

Lombalgie : Cette douleur présente surtout le matin, handicape beaucoup le patient. Il a des difficultés à l'habillage, surtout pour mettre ses chaussettes. Il décrit la douleur comme étant habituelle, régulière et ancienne. Cela s'accompagne d'une irradiation de type cruralgie L3-L4.

Monsieur S. constate que la douleur diminue lorsqu'il fait de la moto, contrairement à des voyages en voiture qui ont tendance à l'accentuer comme lorsqu'il est assis toute la journée dans son véhicule de fonction pour effectuer son activité professionnelle.

A l'apparition de la lombalgie, le patient a consulté des médecins qui lui ont prescrit des examens complémentaires. Une IRM a été effectuée et une discopathie a été détectée. Les examens complémentaires sont plus détaillés dans le paragraphe du même nom. Suite à cela, le rhumatologue a fait des infiltrations. Cet acte a soulagé le patient durant environ 3 mois puis la douleur est revenue à l'identique.

Le médecin généraliste de monsieur S. lui a prescrit un anti-inflammatoire, le Bi-Profenid. Cependant, le patient ne le prend pas et préfère le Dafalgan qu'il consomme plusieurs fois par semaine.

Durant la consultation, le patient a précisé trouver la douleur plus importante depuis la maladie de Lyme, il y a 2 ans.

Fourmillements : Situées sur la face antérieure de l'avant-bras droit, ces sensations ont débuté à l'hôpital, il avait été perfusé à cet endroit. Il a parlé de cette plainte à son médecin, qui lui a fait un électromyogramme. Il n'a pas détecté d'anomalie.

Cervicalgie : Le patient évoque plus des raideurs que des douleurs. Celles-ci n'apparaissent pas tous les jours mais de temps en temps. Il ressent des fourmillements au niveau de la face latérale gauche du cou, qui ne descendent pas dans le bras mais s'arrêtent au-dessus du creux sus-claviculaire.

Il a parlé de ces fourmillements à son médecin généraliste, il lui a prescrit une radio et un scanner qui n'ont pas détecté d'anomalie pouvant les expliquer. Monsieur S. n'ayant pas ses comptes rendus avec lui, seule sa parole est prise en compte lors de la consultation. Ses accidents peuvent être en lien également avec les raideurs présentes aujourd'hui. Son médecin lui a prescrit des séances de kinésithérapie, qui ont diminué les sensations de raideurs et de fourmillements. Cependant, elles reviennent dès l'arrêt de la prise en charge.

Le dermatologue consulté actuellement lui prescrit des crèmes (pri-locaine et Biafineact) qui le soulagent et diminuent les fourmillements de façon significative.

Il a indiqué difficilement supporter les cols roulés, les écharpes et les étiquettes. Il n'a pourtant pas fait de tests d'allergie. Les médecins pensent que ces symptômes sont dus au fait que le patient a eu des traumatismes au niveau des cervicales. Ainsi les nerfs auraient été lésés durant ces accidents.

Cependant, il a constaté l'apparition de petits boutons lors de ces épisodes. Le dermatologue n'a pas eu d'explication pour cela. Il serait intéressant d'explorer l'éventuel lien entre les apparitions de boutons et l'alimentation. La literie peut également favoriser la présence de ces raideurs.

4) EXAMEN CLINIQUE

Examen du dos : A la palpation et à la percussion de la zone lombaire, le patient n'a pas manifesté de douleur. Elles ne surviennent pas non plus à l'inclinaison active ou passive du thorax sur le bassin, ni à la sonnette des vertèbres lombaires ou des vertèbres thoraciques inférieures. On ne décèle pas de perte de sensibilité au niveau de la cuisse droite, siège de l'irradiation. Les tests de Leri et Lassègue négatifs n'ont pas produit de douleur. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et normaux. Il n'y a pas de trouble urinaire ou d'anesthésie en selle.

Examen des cervicales : A la palpation et à la percussion du cou et des cervicales, aucune douleur n'a été retrouvée. Etant donné la présence de fourmillements, j'ai effectué la manœuvre d'Adson qui s'est révélée négative. J'ai également effectué les tests de Spurling et Jackson qui ont été négatifs eux aussi. Je n'ai décelé aucune perte de sensibilité au niveau du cou ou du membre supérieur gauche. Aucune douleur n'était présente à la mobilisation active ou passive des cervicales.

Examen de l'avant-bras droit : A la palpation et à la percussion de l'avant-bras droit, le patient n'a manifesté aucune douleur. Je n'ai constaté aucune perte de sensibilité au niveau de la zone, ni aucun déficit de force musculaire au niveau du poignet ou de la main. Je n'ai constaté aussi aucune douleur à la mobilisation active ou passive. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux au niveau du poignet.

5) DISCUSSION DE PRISE EN CHARGE

Les motifs de consultation sont présents depuis plus de 2 ans et il n'y a pas d'aggravation depuis leur apparition, tout au plus des périodes de plus grande gêne. Toutes les plaintes ont été également investiguées par plusieurs médecins et ont été sujettes à des examens complémentaires.

Il y a eu des traumatismes, notamment au niveau cervical mais ceux-ci datent de plusieurs années et aucun n'a eu lieu récemment. De plus tous les traumatismes ont bénéficié d'un suivi médical peu de temps après la survenue de ceux-ci.

Il subsiste plusieurs questions survenues lors de l'interrogatoire. En effet, au niveau des cervicalgies, il présente des fourmillements, sans perte de sensibilité, cela pourrait correspondre à une névralgie cervico-brachiale avec atteinte éventuelle des racines C3 ou C4.

De plus, les fourmillements situés face antérieures de l'avant-bras pourraient être une irradiation tronquée et être en lien avec les cervicales.

La présence de boutons au niveau du cou peut être due à une éventuelle allergie. Cependant il ne semble pas favorisé par un tissu particulier. Il serait intéressant d'investiguer un lien avec l'alimentation, et d'obtenir plus de détails sur les circonstances d'apparition des douleurs et des boutons.

Aucun des motifs de consultation n'empêche le patient de pratiquer ses loisirs ou son activité professionnelle.

A l'examen clinique, le patient n'a présenté aucun signe inflammatoire ou infectieux, ni de fièvre qui aurait pu contraindre le patient à être réorienté vers son médecin. Il n'y a pas non plus de déficit neurologique au niveau du siège de l'irradiation.

A la suite de l'interrogatoire et de l'examen clinique, aucun élément ne contre-indique la prise en charge ostéopathe de ce patient.

6) MARQUEURS D'ETAT DE SANTE ET CRITERE DE JUGEMENT

Lombalgie :

- EVA de la douleur : 5,5
- Dérouillage matinal : durée environ 1H
- Difficulté le matin à mettre ses chaussettes
- Gêne présente de façon permanente
- Prise de Dafalgan : plusieurs fois par semaine
- Irradiation de type cruralgie L3-L4
- EIFEL : 8/24

Cervicalgie :

- EVA de la raideur : 2,7
- Présence de fourmillements au niveau du cou
- Fréquence : 1 à 2 fois par semaine
- Prise de médicaments : à chaque crise

Fourmillement :

- EVA : 1,3
- Située face antérieur de l'avant-bras
- EMG : normal

Sommeil :

- Réveil la nuit : 1 à plusieurs
- Pas de fatigue le matin au réveil

7) EXAMEN COMPLEMENTAIRES

Le patient a effectué une imagerie par résonance magnétique (IRM) du rachis lombaire et des sacro-iliaques en décembre 2012. Cet examen a montré un aspect de spondylodiscite au niveau L4-L5 avec saillie discale généralisée prédominant en médian avec conflit disco-radiculaire L4 droite en foraminal. Il a également révélé, une protrusion dégénérative prédominante en médio-latéral droit, au niveau sous-jacent L5-S1.

Le patient a également effectué une IRM du rachis Lombaire en mars 2013. L'examen a mis en évidence la même discopathie dégénérative aux niveaux L4-L5 et L5-S1. Cela a montré que ces étages étaient stables depuis 2012. Par contre, un remaniement graisseux légèrement inflammatoire a aussi été détecté au niveau L4-L5.

Les examens complémentaires effectués ont montré une discopathie dégénérative à l'étage L4-L5, compatible avec l'irradiation de type cruralgie décrite

par le patient. Il y a aussi une discopathie dégénérative à l'étage L5-S1, sans symptôme d'irradiation de type sciatique.

8) CONCLUSION

Le patient vient pour des lombalgies avec irradiation droite, cervicalgie et fourmillement au niveau de l'avant-bras droit. Les symptômes de ces motifs de consultation ont été difficiles à définir durant l'anamnèse. En effet, le patient considère la maladie de Lyme comme responsable de l'aggravation de son état de santé.

Les problèmes cervicaux sont également compliqués à déterminer car ils pourraient être liés aux traumatismes antérieurs comme supposé par le médecin, à la maladie de Lyme. Les raideurs et les boutons pourraient aussi être sans lien l'un avec l'autre. De plus ceux-ci sont soulagés par un anesthésique local et par une émulsion soulageant les brûlures superficielles.

Si les plaintes actuelles sont effectivement liées à la maladie de Lyme, il faut supposer que celle-ci peut se chroniciser. On peut également penser que le patient ait-été réinfecté lors d'une de ses nombreuses promenade en forêt, sans qu'un diagnostic soit posé. De plus des éruptions cutanées font parties des symptômes de la maladie de Lyme.

A travers le cas de ce patient, on peut alors se questionner sur le lien entre l'infection par la maladie de Lyme et la présence de nombreux symptômes qui s'ensuivent. Existe-t-il une chronicité de la maladie qui permettrait d'expliquer les plaintes du patient ?

La seconde partie de ce mémoire, en s'appuyant sur des études scientifiques permet d'établir une discussion sur cette question.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE :

1) INTRODUCTION

Ce mémoire traite de la maladie de Lyme, plus précisément des symptômes présents après la guérison. Un patient a été pris en charge à la clinique avec de nombreuses plaintes. Il attribue la plupart de ses maux à la maladie de Lyme qu'il a eu, il y deux ans. En effet, lors de l'anamnèse pour chacun des motifs de consultation, il explique que certains sont apparus après avoir contracté la

pathologie, comme des fourmillements au niveau de l'avant-bras. Ils sont apparus après l'hospitalisation et il suppose que la perfusion en est la cause. Quant à la lombalgie et la cervicalgie, elles sont présentes depuis de nombreuses années mais il a constaté que surtout au niveau du dos, les douleurs sont bien plus importantes depuis la maladie de Lyme. Existe-t-il un lien avec cette pathologie et dans ce cas la maladie de Lyme peut-elle se chroniciser ?

C'est lorsque le patient s'est rendu aux urgences que la maladie de Lyme a été diagnostiquée. Il a alors bénéficié d'un traitement antibiotique grâce auquel il fut déclaré guéri au bout de 6 mois.

Lors de la consultation, j'ai tenté d'analyser ses plaintes à travers de nombreuses questions afin de dégager les pathologies actuelles de la maladie de Lyme. Les séquelles de la maladie sont ardues à identifier, surtout lorsque le patient se focalise sur cet épisode de sa vie. Il est donc important de faire la part des choses entre les plaintes actuelles sans lien avéré avec la maladie de Lyme et les réelles séquelles et ainsi une chronicité. Celle-ci pourrait être induite par le retard dans la prise du traitement. En effet, le patient a effectué 4 consultations chez son généraliste avant que le bon diagnostic ne soit posé et qu'il soit traité.

2) DEFINITIONS

1. La maladie de Lyme

La maladie de Lyme est une pathologie transmise par les tiques lors de la pique. Elle est la première maladie vectorielle dans l'hémisphère nord et le risque le plus important de contamination est situé au printemps et en été. (10)

« *Aux Etats-Unis, la prévalence se situe entre 1 personne atteinte sur 12 000 et 1 sur 17 000. En France, l'incidence est mal connue et varie d'une région à l'autre. L'incidence moyenne serait de l'ordre de 1 nouveau cas et pour 6 000 habitants par an.* » (11)

L'infection est due à une bactérie appelée *Borrelia*. En Amérique du nord, la principale bactérie responsable est *Borrelia burgdorferi*. En Europe par contre, il s'agit en général *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* ou *Borrelia burgdorferi*. Elle peut atteindre n'importe quelle personne sans préférence d'âge ou de sexe.

Les manifestations de la maladie se présentent en plusieurs phases :

- Une **phase primaire**, cutanée, est appelée érythème migrant. C'est la phase la plus fréquente (40 à 77%) et elle survient entre 2 et 32 jours après l'exposition. Une lésion apparaît au niveau de la pique. Cette rougeur n'est pas toujours présente, ni douloureuse mais légèrement chaude au toucher et disparaît spontanément au bout de quelques semaines. N'importe quel point du corps peut être mordu, y compris le cuir chevelu. Toutefois les membres inférieurs constituent chez l'adulte la localisation la plus fréquente.
- Durant la **phase secondaire**, la bactérie peut se disséminer par voie sanguine et sans aucun traitement, il y a alors risque de complications. Ces dernières peuvent être cutanées, avec apparition d'un érythème chronique, qui pourra apparaître sur tout le corps et évoluer par poussées. Elles peuvent également être articulaires avec des douleurs pouvant toucher une ou plusieurs articulations. Des manifestations nerveuses appelées neuroborrélioses constituent au stade disséminé le mode de révélation le plus fréquent de la maladie de Lyme en France. Elles peuvent être variées : maux de tête, névralgies, paralysies faciales... Des manifestations cardiaques avec des troubles du rythme ou des manifestations oculaires sont plus rares.
- La **phase tertiaire** correspond à une évolution chronique des symptômes. C'est la phase la moins fréquente. Elle est observée en général en l'absence de traitement, avec des manifestations essentiellement cutanées, articulaires et nerveuses. Une évolution chronique qui surviendrait à la suite d'un traitement antibiotique fait encore débat et c'est ce dont nous allons discuter par la suite. (12)



Le diagnostic est essentiellement clinique mais parfois l'examen sérologique permet de confirmer le diagnostic surtout au stade tertiaire de la maladie lorsqu'il y a une forte suspicion.

2. La chronicité

1) DEFINITION GENERALE

De façon littéraire, le Larousse définit la chronicité par « *une maladie d'évolution lente et sans tendance à la guérison* » (12)

D'une vision plus médicale, le haut conseil de la santé publique a défini la chronicité dans un dossier paru en 2010, comme pouvant être « *caractérisée par un*

ensemble de particularités incluant : ses causes, sa sévérité ou sa gravité, sa durée d'évolution ou son ancienneté, notamment sa possibilité de guérison, de rémission, de rechute ou d'évolution par poussées, et enfin ses conséquences, en particulier sur le fonctionnement de l'individu. »

Ils précisent dans le dossier que chaque cette définition sera adaptée en fonction de la pathologie, de son approche et du professionnel de santé. Ils ont cependant établi des caractéristiques afin de définir la chronicité de façon générale comme étant :

- *« La présence d'un état pathologique de nature physique, psychologique ou cognitive, appelé à durer ;*
- *une ancienneté minimale de trois mois, ou supposée telle ;*
- *un retentissement sur la vie quotidienne comportant au moins l'un des trois éléments suivants :*
 - *une limitation fonctionnelle des activités ou de la participation sociale,*
 - *une dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage ou d'une assistance personnelle,*
 - *la nécessité de soins médicaux ou paramédicaux, d'une aide psychologique, d'une adaptation, d'une surveillance ou d'une prévention particulière pouvant s'inscrire dans un parcours de soins médico-social. »*

(13)

Concernant le cas e Monsieur S, la maladie de Lyme s'est développée de façon avérée et a été soignée. Cependant, des symptômes sont survenus après cet épisode sur une durée supérieure à 3 mois et ont un impact sur sa vie quotidienne. Ils ont été signalés à des praticiens qui ont tenté de le soulager, sans succès systématique. La question de la chronicité se pose donc.

2) LA CHRONICITE DANS LA MALADIE DE LYME

Selon le centre de contrôle et de prévention des maladies français, « 10 à 20% des personnes traitées pour la maladie de Lyme présenteraient des symptômes persistants de fatigue, douleurs articulaires et musculaires ». Pour décrire cette symptomatologie subjective, les termes maladie chronique de Lyme et syndrome post maladie de Lyme sont utilisés. (14)

Le monde médical n'étant pas d'accord sur l'existence d'une chronicité dans cette pathologie et manquant d'études pour appuyer cette théorie, les définitions divergent selon les sources. En effet, certains assimilent la maladie chronique et le syndrome post-Lyme et d'autres les dissocient. Dans le second cas, les patients ont

développé la maladie sans équivoque et été traités de façon appropriée mais développent ensuite des symptômes subjectifs qui ne peuvent être expliqués par une autre pathologie médicale. Les échecs de traitement sont aussi pris en compte. De plus, là où le terme maladie chronique de Lyme fait débat, le syndrome post-Lyme semble plus accepté, bien que peu d'études appuient l'une ou l'autre des terminologies. (15)

3) LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Dans l'étude sélectionnée pour évoquer la maladie de Lyme chronique, la question de la proximité des symptômes entre une éventuelle chronicité et le syndrome de fatigue chronique est soulevée. Il me paraît donc intéressant de le définir.

« *C'est un syndrome somatique fonctionnel répondant à des critères cliniques* ». Dans ce domaine, ceux de Fukuda font autorité. Le diagnostic est difficile et doit exclure en premier lieu les autres pathologies avant de pouvoir le poser, de plus aucun marqueur biologique ne permet d'étayer les constatations cliniques.

L'évolution est très variable, elle s'étend de quelques mois à plusieurs années. (16)

Critères de Fukuda :

- « *Une fatigue cliniquement évaluée, inexpliquée, persistante ou récurrente, rapportée par le patient lui-même et ce durant six mois d'affilée ou plus*
 - *d'apparition récente ou dont le début est bien défini (dont le patient ne se plaint pas depuis toujours) ;*
 - *qui n'est pas le résultat d'un effort constant ;*
 - *sans amélioration significative par le repos ;*
 - *et dont résulte une baisse sensible du précédent niveau d'activité professionnelle, scolaire, sociale ou personnelle ;*
- *la présence simultanée de manière persistante ou récurrente durant six mois d'affilée ou plus d'au moins quatre des symptômes suivants, symptômes non observés avant le début de la fatigue*
 - *baisse, rapportée spontanément, de la mémoire à court terme ou de la concentration, baisse suffisamment significative pour diminuer de manière évidente le niveau antérieur des activités professionnelles, scolaires, sociales et personnelles ;*
 - *maux de gorge ;*
 - *ganglions cervicaux ou axillaires sensibles ;*
 - *douleurs musculaires ;*
 - *douleurs polyarticulaires sans gonflement ou rougeur ;*

- *céphalées d'un nouveau type, de forme ou gravité,*
- *sommeil non réparateur ;*
- *sensation de malaise durant plus de 24 heures après un effort*
- *Les affections suivantes excluent un bénéficiaire dans le cadre de la convention du diagnostic de Syndrome de fatigue chronique*
 - *toute affection médicale active qui pourrait expliquer la fatigue chronique;*
 - *toute affection médicale précédemment diagnostiquée, dont la disparition n'a pas été démontrée sans aucun doute clinique et dont la persistance pourrait expliquer la maladie provoquant la fatigue chronique;*
 - *tout diagnostic posé dans le passé ou actuellement, de dépression majeure avec*
 - *connotation psychotique ou mélancolique, de troubles affectifs bipolaires, tout type de schizophrénie, tout trouble hallucinatoire, tous les types de démence, d'anorexie nerveuse, de boulimie,*
 - *abus d'alcool ou d'autres substances psychoactives durant une période de deux ans avant l'apparition de la fatigue chronique ou depuis son apparition,*
 - *obésité majeure objectivée par un index de masse corporel égal ou supérieur à 45. » (17)*

3) TRAITEMENTS

Comme la maladie est due à une bactérie, la *Borrelia*. La prise en charge doit être la plus rapide possible, elle est antibiotique.

Les traitements diffèrent selon le stade de la maladie : 14 jours pour l'érythème migrant, 21 jours pour le stade secondaire et 28 jours pour le stade tertiaire. La prise en charge est également différente pour les patients de plus ou moins de 8 ans ainsi que pour les femmes enceintes.

Pour l'érythème migrant, le traitement se fait par voie orale quel que soit l'âge du patient. A partir du stade secondaire, les antibiotiques sont administrés de préférence par voie parentérale, intramusculaire ou par voie intraveineuse. (17)

4) PRESENTATION DES DOCUMENTS SCIENTIFIQUES

Dans cette partie, une étude scientifique et un article de revue médicale sont étudiés, leur analyse est enrichie à l'aide d'autres articles et conclusions de recherches.

1. Etude de suivi de patients sur 20 ans

1) PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude analysée dans ce rapport a été publiée en 2001 dans *The Journal of Infectious Diseases*. Elle reprend les conclusions d'une précédente recherche publiée en 1977 par les mêmes auteurs qui ont cherché à évaluer l'impact de la maladie de Lyme sur le long terme.

La première étude a permis de tester les antibiotiques, le temps de prise du traitement et le choix de voie orale ou parentérale. Des manifestations tardives affectant le système nerveux ont été reconnues comme étant rares durant les années 1980 et 1990. Durant cette période, des patients ont également développé des douleurs ou de la fatigue peu après avoir contracté la maladie de Lyme. Les symptômes sont divers et variés et ont été identifiés sous les noms de maladie de post Lyme ou maladie chronique de Lyme. Les symptômes semblent similaires au syndrome de fatigue chronique ou bien de fibromyalgie.

Pour la seconde étude 25 ans plus tard, les mêmes patients ont été sollicités. Parmi les volontaires, 84 ont été choisis au hasard. Ils ont été suivis par courriers périodiques, appels téléphoniques et dans certains cas dans un centre médical de Boston. Ils sont tous issus de la même région, le Connecticut et présentent tous des séquelles de la maladie de Lyme : un érythème migrant, une paralysie faciale, ou une arthrite de Lyme. Les chercheurs les ont divisés en 3 groupes, selon leurs symptômes, auxquels ils ont ajouté un groupe témoin de 30 personnes non infectés par la Borréliose de Lyme. Lorsqu'il a été mis en évidence qu'une neuroborréliose chronique pouvait être provoquée par la maladie de Lyme, une étude plus approfondie a été mise en place.

Au début de l'étude, les patients des 3 groupes et le groupe témoin ne différaient pas en ce qui concerne les résultats des tests neuropsychologiques effectués. Leur état de santé actuel dans chaque groupe était bon, cependant les séquelles étaient visibles, surtout chez les patients atteints de paralysie faciale et qui n'ont pas reçu d'antibiotique contre la neuroborréliose aigue.

L'hypothèse était que les patients ayant développé une neuroborréliose aigue ont pu être susceptibles de développer plus tard des séquelles neurologiques, en particulier sans un traitement antibiotique pris suffisamment tôt.

2) SUJETS ET METHODE

Les sujets ont été sélectionnés parmi ceux de l'étude de 1977 à 1983, 582 sujets avec une paralysie faciale, érythème migrant ou arthrite de Lyme ont été rentrés dans l'étude initiale.

Des critères d'exclusion ont été sélectionnés, telles que les maladies neurologiques dues à d'autres causes (démence sénile, grave traumatisme crânien ou autres maladies pouvant interférer avec l'évaluation de suivi).

Pour cette étude, des informations sur la durée de l'infection, les manifestations cliniques et les traitements pris ont été obtenus grâce aux dossiers médicaux. Les sérums des archives ont été analysés afin de détecter la présence d'anticorps anti-*borrelia burgdorferi*. Au moment de l'infection, dans le groupe érythème migrant, 80% des patients étaient séropositifs et tous l'étaient dans les groupes paralysie faciale et arthrite. Tous les patients remplissaient les critères de diagnostic de la maladie de Lyme.

Pour obtenir un groupe témoin de la même zone géographique, les chercheurs ont demandé aux patients s'ils avaient un membre de leur entourage d'un âge équivalent au leur n'ayant pas présenté de symptôme de la maladie de Lyme. Ceux-ci ont donc été invités à effectuer les mêmes évaluations que les patients des autres groupes. Sur les 31 sujets contactés, ont été exclues les personnes étant positives au test des anticorps anti-*borrelia*.

L'étude a été approuvée par le comité *the Human Investigations Committee* du centre médical d'Angleterre. Des informations sur les symptômes ont été recueillies par un questionnaire. Les réponses et les antécédents médicaux ont été examinés par un enquêteur-médecin. L'examen physique a été effectué par ce même médecin et les tests neuropsychologiques par un neuropsychologue et un assistant de recherche, qui eux ignoraient les antécédents médicaux des patients.

Les analyses statistiques et les valeurs ont été comparées pour chaque patients au sujet témoin, toutes les valeurs de $p < 0.01$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

3) RESULTATS

Les patients ayant développé une paralysie faciale, après plusieurs semaines, ont subi en plus une atteinte diffuse. Les chercheurs ont également souvent observé une diffusion du spirochète vers d'autres organes. Tous les patients de ce groupe n'ont pas été traités de la même manière et environ 30 n'ont reçu aucun traitement durant la manifestation initiale de la maladie. La plupart a eu une large diffusion du spirochète dans le système nerveux et la majorité de ceux qui n'avaient pas été traités ont développé de l'arthrite.

*« Les spirochètes sont des bactéries très répandues. Certains sont des commensaux des muqueuses humaines, notamment des muqueuses buccales, digestives et génitales. D'autres, qui sont pathogènes, sont rangés dans les genres *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira*. » (20)*

La comparaison des résultats entre patients traités et non traités au sein du groupe touché par la paralysie faciale montre une différence nette. Les sujets n'ayant pas reçu de traitement présentent plus de douleurs articulaires et de difficultés à dormir que les patients ayant reçu les antibiotiques.

Les patients présentant un érythème migrant, ont parfois présenté, en plus des lésions sur la peau, des signes et symptômes de diffusion du spirochète. La plupart des patients de ce groupe n'a pas été traitée de façon précoce, voire pas du tout pour 90% d'entre eux. Pourtant aucun n'a présenté de signes de neuroborréliose aigue, malgré la présence de la bactérie dans leur organisme durant de nombreuses années.

Dans les années qui ont suivi la première étude, la plupart des patients (95%) de chaque groupe a reçu un traitement antibiotique. Lors du commencement de la seconde étude, les symptômes des patients des 3 groupes et des témoins n'étaient donc pas significativement différents.

Les participants qui avaient refusé de participer à la seconde étude ont été contactés à nouveau et environ la moitié a accepté de répondre au questionnaire et de le renvoyer. Les patients sélectionnés dans l'étude et ceux recontactés avaient les mêmes symptômes et un état de santé similaire.

Les patients qui présentaient une arthrite de Lyme n'ont pas développé de douleur au genou. La fréquence était similaire entre tous les groupes pour ce qui était de l'apparition d'arthrose des pieds, des mains ou de la colonne.

4) DISCUSSION DES AUTEURS

Suite à leurs traitements, les membres des 3 groupes d'études et le groupe témoin ne différaient pas de façon significative au début de l'étude, que ce soit au niveau des symptômes ou des tests neuropsychologiques. Cependant, des déficits résiduels du nerf facial et des douleurs au corps, ainsi que des limitations physiques, ont été retrouvés chez les patients du groupe présentant une paralysie faciale et qui n'avaient pas été traités par antibiotique. De plus, les difficultés de concentration, les troubles de la mémoire et les douleurs musculaires sont plus présentes chez ces mêmes patients. Malgré l'absence d'analyse du liquide céphalo-rachidien, les auteurs pensent qu'il s'agit de maladie chronique ou post Lyme et non une neuroborréliose active.

Cependant, la pathogénie de la maladie post-Lyme n'est pas clairement définie. Ce syndrome ressemble à la fibromyalgie et au syndrome de fatigue chronique. Les patients présentant une pathologie psychiatrique, sujettes au stress ou subissant des épreuves émotionnelles, développent plus souvent une fibromyalgie, ou un syndrome de fatigue chronique à la suite d'une maladie infectieuse. Ceux qui n'ont pas cette sensibilité sous-jacente et qui sont traités par antibiotiques rapidement pourraient être moins susceptibles de développer une fatigue chronique ultérieure.

Des études effectuées antérieurement ont signalé que des symptômes compatibles avec le syndrome de la maladie post-lyme pouvaient se manifester chez des patients traités par antibiotiques, surtout si leur prise avait été retardée après l'apparition des symptômes.

Sur le long terme, les patients de la présente étude ont été testés pour déceler la présence d'anticorps anti-*burgdorferi*. Une réponse positive aux anticorps contre le spirochète a été détectée chez 28% des 25 patients du groupe présentant l'érythème migrant, 45% des 29 patients du groupe de la paralysie faciale et 63% des 27 patients du groupe présentant de l'arthrite. Les auteurs ont mis en évidence le rôle de la séropositivité lors d'une prise tardive d'antibiotiques, sans pour autant établir de lien avec les symptômes musculo-squelettiques, les troubles neurocognitifs ou la fatigue chronique.

Cependant, il existe certains biais dans l'étude. Tout d'abord, des différences ont été mises en avant entre les mesures d'évaluation, les symptômes et les réponses des patients aux questionnaires, posant la question de la partialité des patients participants à l'étude. Ensuite, il existe une évolution des traitements : ceux donnés durant la première étude ne sont pas les mêmes préconisés aujourd'hui. Des meilleurs résultats à long terme sont attendus avec les nouveaux antibiotiques. De plus, les médecins ayant évalués les patients étaient au courant de leurs antécédents médicaux, ce qui peut constituer un autre biais. Par contre, les neuropsychologues qui ont effectués les tests ont travaillé sans connaissance de

l'historique médicale des patients. Les auteurs pensent qu'à la lumière de ces informations, les sources potentielles de biais n'affectent pas les conclusions de l'étude.

5) DISCUSSION DE L'ETUDE

L'intérêt de cette étude est sa durée. En effet, les auteurs ont la volonté d'approfondir leurs résultats 25 ans plus tard avec les mêmes patients. Ils peuvent ainsi comparer l'évolution de 3 symptômes caractéristiques de la neuroborréliose selon les traitements et les caractéristiques des patients. On peut regretter que la plupart des patients présentant des symptômes persistant n'aient pas été pris en charge de façon précoce. De plus, comme soulevé par les auteurs, les traitements aujourd'hui sont plus efficaces de ceux employés au début de l'étude.

L'étude montre bien la difficulté de mettre en lumière la maladie post Lyme au vu des symptômes pouvant varier d'un patient à l'autre et évoluer au cours du temps. Grâce à cette étude, on peut considérer que les plaintes évoquées par Monsieur S. sont compatibles avec cette pathologie, sans toutefois pouvoir poser clairement le diagnostic. Le fait de prendre un traitement pour soigner une pathologie constitue également un biais puisque l'origine de la plainte n'est pas identifiée formellement.

Le manque d'analyses est la contrainte principale dans cette étude. En effet, dans le groupe composé des personnes atteintes de paralysie faciale, les auteurs ont observés des déficits résiduels et pensent qu'il s'agit d'une maladie de Lyme chronique et non de la neuroborréliose active. Cependant cette conclusion n'est pas étayée par des analyses et ces observations sont faites de façon privilégiée sur des patients ayant eu un traitement tardif.

Une seconde étude datée de 2011 a eu la volonté d'observer la réaction immunitaire chez des patients diagnostiqués syndrome post Lyme. Les patients avaient reçu un traitement antibiotique pour la Borrélie de Lyme. Après analyse des profils des anticorps dans les échantillons prélevés, il a été montré que la réponse et la réactivité immunitaire étaient plus élevées dans le syndrome post-Lyme. Ce profil peut être le signe d'un parcours plus long que l'infection active supposée chez les patients touchés. Une protéine habituellement retrouvée dans les stades tardifs de la maladie a été retrouvée chez les patients présentant une maladie post-Lyme Ces résultats sont en accord avec les études antérieures indiquant que les traitements retardés sont associés à une augmentation du syndrome post-Lyme. (21)

Cette seconde étude va dans le sens de la première, en effet, elle montre que des symptômes persistants se manifestant à la suite de la maladie de Lyme sont plus importants lorsque le diagnostic et le traitement surviennent tardivement.

2. Article du *New England Journal of Medicine*

1) DESCRIPTION DE L'ARTICLE

Cet article situé en annexe 2, intitulé « évaluation critique de la maladie de Lyme » s'oppose comme son titre l'indique aux théories prônant la chronicité. Après une description de la pathologie, l'article explique qu'elle est souvent utilisée pour des symptômes neurologiques qui apparaissent chez des patients traités de façon insuffisante ou tardive.

L'objectif de l'article est de mettre en lumière les conditions imprécises dans lesquelles le diagnostic de maladie de Lyme chronique est établi. Les médecins prônant la chronicité diagnostiquent celle-ci pour expliquer des symptômes et ainsi justifier une prise en charge avec des antibiotiques sur le long terme.

Bien que la maladie de Lyme chronique englobe le syndrome de la maladie post-Lyme, elle comprend également un large éventail de pathologies ou symptômes complexes pour lesquels il n'existe aucune preuve scientifique convaincante et reproductible. Ce diagnostic est de plus en plus utilisé en Amérique du Nord et en Europe pour des patients atteints de douleurs persistantes, de symptômes neurocognitifs, de fatigue avec ou sans preuve clinique ou sérologique de la maladie de Lyme.

Comparé aux autres pathologies infectieuses, le diagnostic de la maladie de Lyme est particulier car il repose sur un jugement clinique et non des critères bien définis. Les partisans de la chronicité pensent que les patients sont infectés durablement avec *B. Burgdorferi*. Selon certaines hypothèses, la bactérie pourrait survenir en l'absence d'anticorps anti-*Burgdorferi*. De plus les résultats sérologiques négatifs seraient dus à une précédente antibiothérapie ou à une théorie selon laquelle l'infection chronique par *B. Burgdorferi* supprimerait la réponse immunitaire humorale. Le diagnostic des médecins est souvent étayé, dans une volonté de preuve scientifique, par des laboratoires spécialisés dans la maladie de Lyme. Or ceux-ci effectuent des tests internes qui ne sont pas validés, ni réglementés par la *Food and drug administration*, ou bien utilisent des critères qui ne sont pas ceux d'*evidence based medicine*.

Lorsque le diagnostic est posé les patients sont généralement soignés par antibiotiques durant plusieurs mois, voire plusieurs années. Le temps de traitement dépasse souvent la durée conventionnelle de 6 mois, efficace dans les cas de tuberculose par exemple. Même les autres infections spirochètales, telles que les complications de la syphilis tertiaire, ne sont gérées comme la maladie chronique de Lyme.

Des catégories ont été définies pour cadrer le diagnostic de la maladie de Lyme chronique. Elles sont exposées dans le tableau 1, ci-dessous.

Catégorie 1 Symptômes de cause inconnue, sans preuve d'infection par <i>Borrelia burgdorferi</i>	Catégorie 2 Maladie bien définie sans rapport avec <i>B. burgdorferi</i>	Catégorie 3 Symptômes de cause inconnue, anticorps anti- <i>B. burgdorferi</i> , mais aucun diagnostic clinique compatible avec la maladie de Lyme	Catégorie 4 Syndrome de la maladie post-Lyme
--	--	--	--

Tableau 1 : Les quatre catégories prédominantes de maladies associées à la maladie de Lyme chronique.
Seuls les patients atteints de la catégorie 4 ont des symptômes de la maladie post-Lyme.

Les patients situés dans la catégorie 1 n'ont pas de symptôme objectif ou de preuve scientifique de la présence de *B. Burgdorferi*. Ils sont diagnostiqués sur la présence de symptômes non spécifiques tels que de la fatigue, des sueurs nocturnes, maux de gorge, des arthralgies, myalgies, des troubles du sommeil... Ces symptômes non spécifiques sont communs et se produisent chez 10% de la population générale.

Les patients de la catégorie 2 ont une pathologie ou un syndrome étranger à la maladie de Lyme. Le diagnostic fourni est soit le mauvais, soit insatisfaisant pour le patient, qui cherche alors une autre explication à leurs troubles. Les données des études sur des patients diagnostiqués malades chroniques de Lyme se sont révélés appartenir soit à la catégorie 1, soit à la 2. Puisque pour ces deux catégories de patients il n'existe pas de preuve d'infection par *B. Burgdorferi*, le bénéfice potentiel d'un traitement antibiotique serait assimilable à un anti-inflammatoire. Le traitement à long terme chez ces patients n'est pas justifié.

Les patients de la catégorie 3 n'ont aucune constatation clinique objective liée à la maladie de Lyme mais leurs échantillons de sérums contiennent des anticorps contre *B. Burgdorferi*.

Les patients de la catégorie 4 présentent des symptômes associés à la maladie post-Lyme. Dans des études prospectives sur des sujets présentant un érythème migrant, les symptômes subjectifs étaient présents 1 an ou plus après le traitement des patients.

Le traitement post Lyme a été évalué dans des essais thérapeutiques sur des patients de la catégorie 4 et ceux-ci ont démontrés qu'il existe un risque substantiel, avec peu ou pas d'avantage de prescrire un traitement antibiotique supplémentaire aux patients se plaignant de symptômes subjectifs de longue date après avoir reçu un traitement initial approprié. De plus dans une autre étude, la comparaison entre un groupe recevant un antibiotique et un autre recevant un placebo n'a montré aucune différence significative dans l'amélioration des états de santé. Par contre, les risques d'effets indésirables liés au traitement antibiotique rendent leur utilisation d'autant moins conseillée.

2) CONCLUSIONS DES AUTEURS

La maladie de Lyme chronique est la dernière d'une série de syndromes dont la volonté a été d'expliquer des symptômes par une infection particulière. D'autres pathologies ont aussi été concernées par la volonté d'expliquer des symptômes diffus par une chronicité. Cela a été le cas du « syndrome candida chronique » et de « l'infection chronique par le virus Epstein Barr ».

L'hypothèse selon laquelle les symptômes subjectifs chroniques sont causés par une infection persistante par *B. burgdorferi* n'est pas validée par des laboratoires d'étude ou par des études contrôlées. De plus, la maladie de Lyme chronique est assimilée à l'infection par *B. Burgdorferi* uniquement. Enfin l'utilisation prolongée d'antibiotiques est dangereuse, coûteuse et n'est pas justifiée.

3) DISCUSSION

Au-delà de strictement critiquer l'utilisation du terme maladie chronique de Lyme, les auteurs de cet article discutent le mode de diagnostic souvent employé pour justifier des symptômes non expliqués chez des patients.

Bien souvent, le diagnostic est clinique et là où celui-ci devrait être d'exclusion, les médecins ne prennent pas toujours le temps de chercher les autres pathologies possibles. Par exemple, comme soulevé dans la première étude, les symptômes ressemblent souvent au syndrome de fatigue chronique.

Le syndrome post Lyme semble être accepté par les auteurs de l'article, cependant, son diagnostic apparait comme trop souvent posé alors qu'il ne concerne qu'un petit nombre de patients.

De plus, la réponse apportée face à ce diagnostic est en général antibiotique, or celui-ci ne semble pas apporter une amélioration significative, d'autant plus si l'on tient compte des risques encourus à prendre ce traitement. Un article du *The*

American Journal of Medicine soutient cette thèse en mettant en avant quatre études randomisées contre placebo. Elles ont montré que la thérapie antibiotique ne présente aucun avantage durable pour les patients atteints du syndrome de la maladie post- Lyme. Ces études ont également montré un effet placebo important et un risque non négligeable d'effets indésirables liés au traitement. (22)

Enfin un autre article de ce même journal, fait un état des lieux entre rechute et réinfection, comme dans le cas de l'érythème migrant (pris comme exemple dans l'article), la manifestation la plus courante de la maladie de Lyme et dont les récurrences ne sont pas rares. Pour étudier cette question, une étude a été conduite sur 17 patients diagnostiqués positifs à Lyme. Les bactéries *B. Burgdorferi* de leurs lésions ont été identifiées à chaque épisode et il a été établi qu'aucun patient ne présentait d'épisode causé par une rechute mais qu'à chaque fois, les souches étaient différentes et donc dues à des réinfections. (23)

5) DISCUSSIONS

Malgré les recherches entreprises, il s'est avéré difficile de trouver des études justifiant l'appellation maladie de Lyme chronique.

Tout d'abord, le monde médical ne s'entend pas sur la définition de maladie chronique de Lyme. Certains jugent qu'il s'agit du syndrome post-Lyme, celui-ci semblant faire consensus, bien que là aussi son diagnostic fasse débat.

Ensuite le fait qu'aucune étude ne puisse prouver de façon scientifique l'existence de cette pathologie en s'appuyant sur des analyses de laboratoire alimente la controverse. Par exemple, dans l'étude de 2001, les auteurs concluent à une maladie chronique pour l'atteinte faciale, en cédant le fait que ceux-ci n'ont pas effectué d'analyse du liquide céphalo-rachidien. Cela rejoint ce que l'article intitulé *A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease"* expose. Il souligne que les auteurs d'études voulant prouver l'existence d'une pathologie chronique émettent des hypothèses pour justifier l'absence de résultat sérologique.

Cependant, les études, comme celles présentées ici, montrent que des symptômes persistants surviennent plus souvent chez des patients ayant été diagnostiqués de façon tardive. Dans le cas de Monsieur S., il a tout de même fallu 4 rendez-vous chez le médecin avant que celui-ci soit réorienté vers les urgences et que le bon diagnostic soit posé. On peut alors considérer que le traitement a été pris tardivement et que cela peut favoriser, comme chez les sujets de l'étude de 2001, une persistance de la pathologie.

Les auteurs de l'article présenté souhaitent statuer sur la question des rechutes ou de la réinfection et penchent clairement pour la réinfection. Il est possible

que cela concerne Monsieur S. puisqu'il fait régulièrement des promenades en forêt pour promener son chien ou chasser.

Dans plusieurs cas, des études prennent pour postulat l'existence de la maladie de Lyme chronique, surtout à travers le syndrome post-Lyme et elles sont focalisées sur l'évolution de la pathologie et la recherche de traitements. Une étude prospective débutée en 2011 recherche l'efficacité d'antibiotiques sur le long terme sur des patients qui seraient atteints de syndrome post-Lyme, ce qui est vivement contesté par d'autres chercheurs, comme dans l'article sélectionné.

6) CONCLUSION

Lors des recherches effectuées pour constituer ce mémoire, il n'a pas été possible de répondre clairement à la question posée. Même si elle fait débat depuis plus de 20 ans, le milieu scientifique ne parvient pas à s'entendre sur ce sujet.

Malgré des éléments pouvant supposer une réaction immunitaire longtemps après la phase aiguë de la maladie, aucun auteur n'a réussi à apporter la preuve d'une chronicité et permettre ainsi d'établir des critères de diagnostic précis. De plus, il semble il y avoir une corrélation entre la rapidité de la prise en charge et l'apparition des symptômes actuels.

Même si la maladie de Lyme chronique ne bénéficie pas d'un consensus, le syndrome post-Lyme paraît mieux convenir au monde médical. Il est cependant critiqué, car manque de critère de diagnostic et est posé dans beaucoup de cas de façon trop rapide sans prendre le temps d'exclure d'autres pathologies possibles.

Enfin, bien souvent, il apparaît que le terme chronicité soit attribué à des patients qui ont pu être réinfectés et donc devraient bénéficier d'un traitement antibiotique ; contrairement aux malades diagnostiqués chroniques où le traitement antibiotique n'a non seulement pas prouvé son efficacité mais où les risques soulevés sont importants par rapport au bénéfice apporté.

Monsieur S. ayant été diagnostiqué de façon certaine une fois pour la maladie de Lyme et reçu un traitement approprié, il pourrait être atteint d'un syndrome post-Lyme. Cependant, aucun médecin n'a effectué de test pour analyser l'éventuelle présence d'anticorps anti-*Borrelia* dans son organisme. De plus, des diagnostics pouvant présenter une symptomatologie similaire, telle que la fibromyalgie, n'ont pas été explorés.

Monsieur S. a également eu un zona diagnostiqué de façon certaine au moins une fois.

A travers le cas d'un patient de 28 ans, un article du *The American Journal of Medicine* établit un lien entre ces 2 pathologies. L'homme s'est présenté aux urgences pour une éruption cutanée érythémateuse, non prurigineuse et non douloureuse. Dans la nuit précédant son admission à l'hôpital, il a développé, une douleur oculaire bilatérale avec photophobie, une légère fièvre, des frissons et une raideur de nuque. Les diagnostics évoqués ont été la méningite et la neuroborréliose. Des tests effectués pour identifier les vésicules ont permis de diagnostiquer un zona. Cependant, la plupart des patients ayant cette pathologie ne se plaignent pas d'une atteinte du système nerveux central. Les médecins ont été préoccupés par les signes méningés, d'autant plus que le patient était exposé aux tiques. Il ne se plaignait pas de paresthésie, ni de sensation de brûlure. Les auteurs ont souligné le fait que le zona peut causer des signes méningés avec une irritation nerveuse. (24)

Bien que le cas évoqué soit plus grave que celui de Monsieur S. le parallèle est intéressant car 2 de ses pathologies sont mises en relation. De plus, le patient pris pour sujet dans l'article présente des symptômes similaires à ceux de Monsieur S. Il serait donc possible que certains symptômes de ce dernier ne soient pas dus à la maladie de Lyme mais au zona.

Il ne faut donc pas exclure la possibilité que monsieur S. souffre de séquelles de la maladie de Lyme. Pour avoir la certitude que cette pathologie est en cause, il faudrait d'une part réaliser des tests sur la présence de *B. burgdorferi* et d'autre part, en cas de présence de la bactérie, identifier la souche afin d'exclure une nouvelle contamination.

BIBLIOGRAPHIE :

1. *MangerBouger*. [En ligne] <http://www.mangerbouger.fr/pnns/lexique/?lettre=l>.
2. *Biafine*. [En ligne] 2013. <http://www.biafine.fr/biafinemedicament/biafineact>.
3. **Doctissimo**. *Doctissimo*. [En ligne] 2010. <http://www.doctissimo.fr/medicament-BI-PROFENID.htm>.
4. **HAS**. *HAS*. [En ligne] janvier 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/profenid_biprofenid_-_ct-9248.pdf.
5. **Doctissimo**. *Doctissimo*. [En ligne] 2010. <http://www.doctissimo.fr/medicament-CRESTOR.htm>.
6. **HAS**. *HAS*. [En ligne] octobre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_996905/fr/crestor?xtmc=&xtcr=4.
7. **Squibb, Laboratoire Bristol-Myers**. Dafalgan. *EurekaSanté*. [En ligne] <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-odafal01-DAFALGAN.html>.
8. **Doctissimo**. *Doctissimo*. [En ligne] 2010. <http://www.doctissimo.fr/medicament-LIDOCAINE-PRILOCAINE-BIOGARAN.htm>.
9. —. *Doctissimo*. [En ligne] 2010. <http://www.doctissimo.fr/medicament-ZOVIRAX.htm>.
10. *Colège des enseignants de neurologie*. [En ligne] juin 2012. http://www.cen-neurologie.fr/Data/upload/files/SudOuest/Borreliose_de_Lyme_juin_2012.pdf.
11. **Christmann, Professeur Daniel**. *Orphanet*. [En ligne] mars 2008. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Lyme-FRfrPub12159.pdf>.
12. *Institut national de veille sanitaire*. [En ligne] 2010. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=573.
13. *Larousse*. [En ligne] <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chronique/15834>.
14. **Serge Briançon, Geneviève Guérin**. Maladies chroniques. [éd.] Haut conseil de la santé publique. *Actualité et dossier en santé publique*. septembre 2010, n°72. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=ad721111.pdf>.
15. *Centre de contrôle et de prévention des maladies*. [En ligne] février 2013. <http://www.cdc.gov/lyme/postLDS/>.

16. **Lantos, Paul M.** *Medscape Multispecialty*. [En ligne] 2011. http://www.medscape.com/viewarticle/748084_4.
17. *Association française du syndrome de fatigue chronique*. [En ligne] 2013. <http://www.asso-sfc.org/syndrome-fatigue-chronique.php>.
18. *Cercle*. [En ligne] http://www.cercles.be/base_cercle/fichiers_fiches/230.pdf.
19. *Institut national de veille sanitaire*. [En ligne] http://www.invs.sante.fr/surveillance/lyme/rhones_alpes/lyme_fiche_traitement_rhones.pdf.
20. *Spirochètes. Chups Jussieu*. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.11.html>.
21. **Abhishek Chandra, Gary P. Wormser, Adriana R. Marques, Norman Latov, et Armin Alaedini.** Anti-Borrelia burgdorferi antibody profile in post-Lyme disease syndrome. *NCBI - PubMed*. [En ligne] 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122515/>.
22. *Treatment Trials for Post-Lyme Disease Symptoms Revisited*. **Mark S. Klemperer, MD, a Phillip J. Baker, PhD.** 8, s.l. : The American Journal of Medicine, 2013, Vol. 126.
23. *Differentiation of Reinfection from Relapse in Recurrent Lyme Disease*. **Robert B. Nadelman, M.D., Klára Hanincová, Ph.D.** 20, England : The new england journal of medicine, 2012, Vol. 367.
24. *An Unusual Presenting Complaint for Herpes Zoster*. **Michael S. Wasserman, Adam J. Rose.** 6, Boston : The American Journal of Medicine, 2013, Vol. 126.

ANNEXE 1 :

Evaluation of Study Patients with Lyme Disease, 10–20-Year Follow-up

Robert A. Kalish,¹ Richard F. Kaplan,^{2,a} Elise Taylor,¹
Lisa Jones-Woodward,² Kathryn Workman,^{2,a}
and Allen C. Steere¹

Evaluation of Study Patients with Lyme Disease, 10–20-Year Follow-up

Robert A. Kalish,¹ Richard F. Kaplan,^{2,a} Elise Taylor,¹
Lisa Jones-Woodward,² Kathryn Workman,^{2,a}
and Allen C. Steere¹

*Division of ¹Rheumatology/Immunology and ²Department
of Neurology, Tufts University School of Medicine, New England
Medical Center, Tupper Research Institute, Boston, Massachusetts*

To determine the long-term impact of Lyme disease, we evaluated 84 randomly selected, original study patients from the Lyme, Connecticut, region who had erythema migrans, facial palsy, or Lyme arthritis 10–20 years ago and 30 uninfected control subjects. The patients in the 3 study groups and the control group did not differ significantly in current symptoms or neuropsychological test results. However, patients with facial palsy, who frequently had more widespread nervous system involvement, more often had residual facial or peripheral nerve deficits. Moreover, patients with facial palsy who did not receive antibiotics for acute neuroborreliosis more often now had joint pain and sleep difficulty and lower scores on the body pain index and standardized physical component sections of the Short-Form 36 Health Assessment Questionnaire than did antibiotic-treated patients with facial palsy. Thus, the overall current health status of each patient group was good, but sequelae were apparent primarily among patients with facial palsy who did not receive antibiotics for acute neuroborreliosis.

Lyme disease was first described as a distinct entity in 1976 because of clustering of children in Lyme, Connecticut, who were thought to have juvenile rheumatoid arthritis [1]. During the subsequent 8 years, clinical manifestations of this protean infection were described in several hundred patients from the Lyme region who were evaluated at the Yale University School of Medicine (New Haven, CT) [2–7]. During the initial years, patients were not treated with antibiotic therapy. Subsequently, oral or parenteral regimens were tested for early disease [8, 9], acute neuroborreliosis [10], or Lyme arthritis [11]. Antibiotic therapy was most often given for 10–14 days, which is a shorter regimen than often would be given today [12, 13].

Late neurologic manifestations affecting the central nervous system (CNS) or peripheral nervous system were recognized as rare complications of Lyme disease in the late 1980s and early 1990s [14–19]. Peripheral nervous system involvement manifested primarily as chronic, axonal polyneuropathy with sensory disturbances, documented by electromyography [15, 16].

The most common form of CNS involvement was a subtle, chronic encephalopathy characterized by memory impairment, often accompanied by cerebrospinal fluid abnormalities [17–21]. In some instances, these late neurologic manifestations were noted in original study patients after long periods of latent infection [17, 22]. Patients with these nervous system abnormalities usually had sustained improvement after treatment with 2–4-week courses of intravenous ceftriaxone [15–18, 23], which suggests that these late neurologic manifestations may result from active spirochetal infection.

In the early 1990s, it also became apparent that patients may develop pain, fatigue, or neurocognitive syndromes soon after contracting Lyme disease, with these conditions sometimes persisting for years [24–26]. These patients had an array of subjective symptoms, including debilitating fatigue, diffuse musculoskeletal pain, cognitive difficulty, and sleep disturbance, usually accompanied by normal neurologic and neurocognitive test results. This clinical picture, which is sometimes called post-Lyme disease or chronic Lyme disease syndrome, is similar to chronic fatigue syndrome (CFS) or fibromyalgia. In contrast with the experience with chronic neuroborreliosis, these syndromes did not seem to be cured by further antibiotic therapy, which suggests that they are postinfectious syndromes that do not require active spirochetal infection for the persistence of symptoms.

We have continued to stay in touch with original Lyme disease study patients by periodic mailings, telephone calls, and, in some instances, by evaluation at the New England Medical Center (Boston). When it became apparent that Lyme disease may sometimes cause chronic neuroborreliosis or postinfectious syndromes years after onset of disease, we sent a letter to former patients whose current addresses were known to advise them of these findings and of the potential need for further evaluation and treatment. In addition, in an effort to determine syste-

Received 4 August 2000; revised 24 October 2000; electronically published 27 December 2000.

Presented in part: American College of Rheumatology 61st national meeting, Washington, DC, November 1997 (abstract 562).

Informed consent was obtained from all patients, and human experimentation guidelines were followed in the conduct of this research. The New England Medical Center Institutional Review Board approved this protocol.

Financial support: Cooperative Agreement (CCU110291) from the Centers for Disease Control and Prevention, the Eshe fund, and a gift from Jeanette Rohatyn.

^a Present affiliations: Department of Psychiatry, University of Connecticut Health Center, Farmington (R.F.K.); Child Development Clinic, Vermont Department of Health, Burlington (K.W.).

Reprints or correspondence: Dr. Robert Kalish, New England Medical Center #599, 750 Washington Street, Boston, MA 02111 (rkalish@lifespan.org).

The Journal of Infectious Diseases 2001;183:453–60

© 2001 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-1899/2001/18303-0012\$02.00

matically the long-term impact of the infection, we invited a random sample of patients to undergo formal evaluation. We hypothesized that patients who had early acute neuroborreliosis may be more likely to develop later neurologic sequelae, particularly in the absence of antibiotic therapy early in the illness. We report here the long-term sequelae of patients who had facial palsy as a manifestation of Lyme disease, an objective clinical marker of early acute neuroborreliosis [27, 28], compared with patients who had early or late manifestations of the illness without acute neuroborreliosis or with control subjects.

Subjects and Methods

Selection of study subjects. From 1976 through 1983, 582 subjects with facial palsy, erythema migrans, or Lyme arthritis were entered into the initial studies of Lyme disease at Yale [2–7]. All these patients were evaluated by one of us (A.C.S.). Details of the patients' clinical pictures were recorded, and serum samples were frozen at -70°C for any subsequent determinations. Of 582 subjects, 126 had moved from the area, were lost to follow-up, or had died. In 1994, in an effort to obtain as many patients as possible who had had facial palsy for the current study, all 44 patients who had this manifestation and still lived in the area were contacted, and 31 agreed to participate. Of the 412 patients who had erythema migrans or Lyme arthritis without neuroborreliosis, a random sample was selected by random number table to obtain similar numbers in each of the patient groups. Of the 52 patients in the erythema migrans group who were contacted, 26 agreed to participate and 26 declined. Of the 56 patients in the Lyme arthritis group who were contacted, 30 agreed and 26 declined.

Exclusion criteria included neurologic disease due to other causes, senile dementia, severe head trauma, or other serious illnesses that might interfere with the follow-up evaluation. Three patients, 1 in the erythema migrans group and 2 in the Lyme arthritis group, were excluded for these reasons. In an effort to determine the health status of nonparticipants, the 65 patients who declined participation were invited to answer the symptom and health assessment questionnaires by mail; 37 did so. Altogether, 84 (55%) of 152 patients who were contacted participated in the complete evaluation, 37 (24%) answered the symptom and health assessment questionnaires by mail, 3 (2%) were excluded because of other medical conditions, and 28 (18%) declined participation.

For this study, information about the period of active infection in the 84 study subjects, including clinical manifestations and treatment, were obtained by chart review, and their archival serum samples were tested for IgM and IgG antibody responses to *Borrelia burgdorferi*, as described elsewhere [29]. Eighty percent of the patients in the erythema migrans group and all patients in the facial palsy group had positive IgM or IgG responses to *B. burgdorferi* by ELISA and Western blot test at the time of early disease, and all patients in the Lyme arthritis group had positive IgG antibody responses to the spirochete at the time of active arthritis, as interpreted according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors criteria [30]. All 84 patients fulfilled the CDC diagnostic criteria for Lyme disease [31].

To obtain a control group from the same geographic area, each

subject was asked if he or she had a family member or neighbor who was within 5 years of his or her age who had not had signs or symptoms of Lyme disease. People so identified were invited to undergo the same evaluation as the case patients. The same medical exclusions applied to control subjects as to patients with Lyme disease. Of the 31 potential control subjects screened, one was excluded when he was found to have a positive antibody test to *B. burgdorferi*.

Evaluation of study subjects. Follow-up evaluations, which were performed at a field clinic in East Lyme, Connecticut, 1994–1996, included a medical history and physical examination, questionnaires about current symptoms and health status, and neuropsychological tests. The study was approved by the Human Investigations Committee at New England Medical Center. Information about current symptoms was first obtained by a symptom questionnaire, and the answers and the past medical history were discussed with a single physician investigator (R.A.K.). The physical examination, which was also performed by that investigator, included examination of the joints, a tender point examination, and a detailed neurologic examination of strength testing, light touch sensation, pinprick, position sensation, reflexes, extraocular muscles, and facial and trigeminal nerve function.

Neuropsychological tests were administered by a neuropsychologist and a trained research assistant, both of whom were unaware of the subjects' histories of Lyme disease. An estimate of general intelligence was obtained with the Shipley Hartford Institute of Living Scale. Sustained attention and speed of information processing were assessed with the written version of the Symbol-Digit Modalities Test. Verbal learning and memory were tested with the California Verbal Learning Test, a 16-word list-learning task, and verbal fluency was tested with the Controlled Oral Word Association Test. Affective symptoms were evaluated with 3 self-administered questionnaires, the Beck Depression Inventory, the State Trait Anxiety Inventory, and the Profile of Mood States. Finally, general health status was addressed with the Short-Form 36 Health Assessment Questionnaire (SF-36), which was self-administered.

Statistical analyses. Median values for each patient or control subject were compared by the Kruskal-Wallis test, a nonparametric statistical method, and proportions in each group were compared by Fisher's exact test. All *P* values are 2-tailed. As an adjustment for multiple comparisons, values of $P < .01$, rather than $P < .05$, were considered statistically significant.

Results

Original manifestations of Lyme disease. By definition, the 31 patients in the facial palsy group had unilateral or bilateral seventh nerve palsy as a manifestation of Lyme disease, an objective clinical marker of acute neuroborreliosis. Early in the infection, these patients often had erythema migrans and secondary annular skin lesions, and almost all had transient headache and neck stiffness (table 1). After several weeks, they frequently developed diffuse involvement of the nervous system. In addition to facial palsy, 20 (65%) had lymphocytic meningitis, symptoms of radiculoneuritis, or both. Moreover, dissemination of the spirochete to other organ systems was common. Six patients (19%) had heart block, compared with none in the

Table 1. Demographic data and initial clinical picture and treatment of the patient groups.

Variable	Lyme disease group		
	Facial palsy (n = 31)	Erythema migrans (n = 25)	Lyme arthritis (n = 28)
Demographic data			
Median current age (range), years ^a	53 (29–77)	50 (19–71)	45 (17–76)
Sex ratio (F:M)/no. of patients	17/14	12/13	14/14
Initial clinical picture, no. (%)			
Erythema migrans	27 (87)	25 (100)	20 (71)
Secondary annular skin lesions	15 (48)	12 (48)	7 (25)
Transient headache and neck pain	28 (90)	9 (36)	7 (25)
Dysesthesia	11 (35)	1 (4)	0
Meningitis	14 (45)	0	0
Radiculoneuritis with motor weakness	3 (10)	0	0
Heart block	6 (19)	0	0
Arthralgias alone	14 (45)	11 (44)	0
Arthritis	14 (45)	0	28 (100)
Treatment			
Antibiotic therapy for stage, no. (%)	15 (48)	19 (76)	6 (21)
Median duration of active disease to follow-up (range), years	15 (11–20)	15 (12–19)	16 (12–21)

^a The median age of the 30 control subjects was 51 years (range, 29–74 years); 20 were women, and 10 were men. The members of the 3 patient groups and the control group did not differ significantly in age or by sex ratio.

other groups. Nine of 31 patients were treated for erythema migrans with 10–14-day courses of oral penicillin, tetracycline, or erythromycin, and 6 were treated for neurologic disease with 10-day courses of intravenous penicillin or chloramphenicol. In addition, 9 of 15 antibiotic-treated patients and 10 of 16 untreated patients were given steroids for facial palsy. Of the 16 patients who did not receive antibiotic therapy, 14 subsequently developed Lyme arthritis. Thus, most patients in this group had widespread dissemination of the spirochete to the nervous system and other sites, and most of those who were not treated with antibiotics later developed arthritis.

The 25 patients in the erythema migrans group, by definition, had erythema migrans without objective manifestations of acute neuroborreliosis or Lyme arthritis. In addition to this skin lesion, they sometimes had signs and symptoms suggestive of hematogenous dissemination of the spirochete, including secondary annular skin lesions, migratory arthralgias, or transient headache and neck pain (table 1). Nineteen (76%) of 25 patients in this group were treated for erythema migrans with 10–14-day courses of oral penicillin, tetracycline, or erythromycin. Thus, although hematogenous dissemination of the spirochete was probably common in this group, they did not develop acute neuroborreliosis, carditis, or subsequent Lyme arthritis.

By definition, the 28 patients in the Lyme arthritis group had intermittent or chronic arthritis, usually in one or a few joints, especially the knee. Early in the infection, these patients sometimes had signs and symptoms of dissemination of the spiro-

chete, including secondary annular skin lesions or transient headache and neck stiffness (table 1). These 28 patients did not receive antibiotic therapy for early Lyme disease, and only 6 were treated with oral or parenteral penicillin when they had active arthritis. Thus, most patients in this group had active *B. burgdorferi* infection for at least several years, but none had objective findings of acute neuroborreliosis.

In the years after the Yale studies, most patients in each group received some type of antibiotic treatment. Of the 84 study patients, 20 subsequently received parenteral antibiotics for Lyme disease, 34 later received oral antibiotic therapy for Lyme disease, and 15 were given oral antibiotics for other indications. Only 4 patients, 1 in the erythema migrans group and 3 in the arthritis group, never received antibiotic therapy. Therefore, very few patients were still untreated at the time of our long-term follow-up evaluation.

The 30 control subjects did not have past or present symptoms or serologic evidence of Lyme disease. The 3 patient groups and the control group did not differ significantly in age or sex ratio (table 1).

Current symptoms. The members of the 3 patient groups and the control group did not differ significantly regarding current symptoms (table 2). Eighteen (58%) of 31 patients in the facial palsy group reported that they now had difficulty with memory, compared with 20%–30% of those in the other groups, but this difference was not statistically significant at the .01 level. In addition, soon after the onset of Lyme disease, 5 (16%) patients in the facial palsy group, compared with 1 in each of the other groups, developed the combination of memory and concentration difficulty, diffuse body aches, and fatigue, but this difference was also not statistically significant.

In an effort to determine the effect of previous Lyme arthritis on current outcome, the 14 patients in the facial palsy group who subsequently developed Lyme arthritis were combined with the 28 patients in the Lyme arthritis group. Of the 42 patients who previously had Lyme arthritis, 16 (38%) now reported chronic or episodic knee pain, compared with 5 (12%) of 42 patients who had not had joint involvement of this infection ($P = .002$).

When outcomes were compared in antibiotic-treated and untreated patients, the 16 patients in the facial palsy group who were not treated for that manifestation of the illness currently had joint pain ($P = .002$) or sleep difficulty ($P = .006$) more often than did the 15 antibiotic-treated patients (table 2). Treatment with steroids did not correlate with disease outcome. Because most of those in the erythema migrans group received antibiotic treatment (19 of 25 patients) and most of those in the Lyme arthritis group were untreated (22 of 28 patients), meaningful statistical comparisons of treated and untreated patients could not be obtained in these groups.

Physical examination. At physical examination, 7 (23%) of 31 patients in the facial palsy group had unilateral residual deficits of facial nerve function (table 3). In 6 patients, these deficits were

Table 2. Current symptoms in patients in the Lyme disease or control groups.

Current symptom(s)	Lyme disease group ^a			No. of control subjects (n = 30)	P	Facial palsy group ^a		P
	Facial palsy (n = 31)	Erythema migrans (n = 25)	Lyme arthritis (n = 28)			Antibiotic treatment (n = 15)	No antibiotic treatment (n = 16)	
Memory difficulty	18	5	8	9	.03	7	11	.16
Concentration difficulty	9	4	4	4	.32	4	5	1.0
Fatigue	13	14	12	13	.63	4	9	.15
Headache	6	3	5	6	.89	0	6	.02
Numbness or tingling	9	5	3	8	.32	1	8	.02
Weakness of extremity	10	5	4	5	.29	2	8	.05
Sleep difficulty	10	4	10	11	.38	1	9	.006
Diffuse body aches	15	9	13	17	.57	4	11	.03
Knee pain	8	3	10	1	.01	0	8	.002
Other joint pain	11	5	12	5	.09	1	10	.002
Memory and concentration difficulty, diffuse body aches, and fatigue	5	1	1	1	.25	1	4	.33

^a Data are no. of patients. Comparisons of the 4 study groups and of antibiotic-treated and untreated patients in the facial palsy group were performed by Fisher's exact test.

mild; only 1 subject had moderate resting asymmetry of the face and substantial weakness of eyelid closure. In addition, 8 (26%) patients in the facial palsy group had subtle motor or sensory peripheral nerve abnormalities, a higher percentage than in the other groups ($P = .008$). Of these 8 patients, 6 had decreased sensation and 2 had subtle weakness in a focal distribution. When the facial palsy group was stratified according to early antibiotic treatment, all 6 patients who currently had sensory abnormalities were in the untreated group, as were 5 of 7 patients who had residual facial nerve deficit. Similarly, all 3 patients who now had tender points of fibromyalgia were not treated with antibiotics for acute neuroborreliosis.

Of the 28 patients in the Lyme arthritis group, 6 (21%) now had pain and limitation of motion in previously affected knees, sometimes with small, bland effusions (table 3). Similarly, of the 14 patients in the facial palsy group who later developed Lyme arthritis, 4 currently had knee signs and symptoms. Altogether, 10 of 42 patients who were in the arthritis group or

who were in the facial palsy group and later developed arthritis now had the physical finding of pain and limitation of motion of an affected knee, a clinical picture suggestive of degenerative arthritis. In comparison, none of the 42 patients who had never developed Lyme arthritis currently had knee pain ($P = .001$). The mean age of the 10 affected patients was significantly higher than that of the 32 patients with previous Lyme arthritis who now had a normal knee examination (60 vs. 42 years; $P = .001$). In contrast, a similar frequency of patellofemoral joint abnormalities and physical findings of osteoarthritis of the hands, feet, or spine was found in all groups.

Neurocognitive tests. By use of a panel of standardized neuropsychological measures, the patients were assessed for affective and neurocognitive disturbances. Although more patients in the facial palsy group had symptoms of memory difficulty, the group scored in the normal range on neuropsychological tests of memory, as assessed by the short- or long-delay portions of the California Verbal Learning Test (table 4). In addition, the patients

Table 3. Current physical findings in patients in the Lyme disease or control groups.

Current physical finding(s)	Lyme disease group ^a			No. of control subjects (n = 30)	P	Facial palsy group ^a		P
	Facial palsy (n = 31)	Erythema migrans (n = 25)	Lyme arthritis (n = 28)			Antibiotic treatment (n = 15)	No antibiotic treatment (n = 16)	
Facial weakness	7	0	0	1	.002	2	5	.39
Radiculopathy	1	0	2	0	.40	0	1	1.00
Peripheral nerve abnormality	8	0	4	1	.006	2	6	.22
Motor	3	0	1	0	.19	2	1	.60
Sensory (pinprick)	5	0	3	1	.10	0	5	.04
Sensory (vibratory/position)	1	0	1	2	.85	0	1	1.00
Tender points of fibromyalgia	3	0	0	3	.11	0	3	.22
Knee abnormalities								
Pain and limitation of motion	4	0	6	1	.04	0	4	.10
Patellofemoral derangements	5	3	5	2	.72	1	4	.33
Osteoarthritis of hands, feet, or spine	8	5	9	8	.89	3	5	.69
Tendinitis/bursitis	4	3	1	2	.50	2	2	1.00

^a Data are no. of patients. Comparisons of the 4 study groups and of antibiotic-treated and untreated patients in the facial palsy group were performed by Fisher's exact test.

Table 4. Neuropsychological test results for patients in the Lyme disease or control groups.

Neuropsychological test	Lyme disease group ^a			Control subjects (n = 30)	P	Facial palsy group ^a		P
	Facial palsy (n = 31)	Erythema migrans (n = 25)	Lyme arthritis (n = 28)			Antibiotic treatment (n = 15)	No antibiotic treatment (n = 16)	
No. of patients analyzed ^b	30	25	26	29		14	16	
Estimated IQ, Shipley Institute of Living scale	110 ± 10	109 ± 14	107 ± 11	106 ± 10	.48	110 ± 9	111 ± 11	.76
California Verbal Learning Test								
Short delay	10.3 ± 3.1	10.8 ± 2.8	11.4 ± 3.1	11.1 ± 3.5	.67	8.9 ± 2.7	11.1 ± 3.1	.06
Long delay	10.9 ± 3.1	11.4 ± 3.0	11.4 ± 2.8	11.7 ± 3.2	.76	9.6 ± 2.8	11.8 ± 2.7	.05
Recognition	14.7 ± 1.2	14.2 ± 1.7	14.3 ± 1.6	15.2 ± 0.8	.03	14.8 ± 1.3	14.6 ± 1.3	.77
Discriminability	95.7 ± 3.5	93.9 ± 4.9	99.3 ± 5.6	95.7 ± 4.4	.35	95.1 ± 3.4	96.3 ± 3.7	.40
Controlled Oral Word Association Test								
Verbal fluency	41.8 ± 9.0	44.0 ± 11.8	42.0 ± 10.6	41.1 ± 12.0	.80	41.4 ± 5.6	42.1 ± 11.8	.84
Symbol Digit Modalities Test	48.2 ± 8.4	54.6 ± 7.5	54.0 ± 10.3	53.4 ± 8.9	.03	47.3 ± 9.9	49.0 ± 7.1	.60
Beck Depression Inventory	5.8 ± 4.2	4.5 ± 3.8	4.0 ± 4.9	4.5 ± 4.1	.47	4.0 ± 3.9	6.9 ± 4.0	.06
State Trait Anxiety Inventory								
State	49.6 ± 8.2	44.0 ± 8.7	49.2 ± 12.3	48.8 ± 12.0	.19	49.2 ± 7.5	51.1 ± 8.1	.52
Trait	53.0 ± 9.4	47.4 ± 9.4	50.9 ± 10.0	50.1 ± 10.5	.23	53.3 ± 9.5	53.3 ± 9.7	.99
Profile of Moods State								
Tension	38.0 ± 7.1	33.9 ± 4.7	35.3 ± 5.2	36.1 ± 6.0	.08	37.6 ± 8.9	38.5 ± 5.8	.74
Depression	37.6 ± 5.4	36.1 ± 3.4	37.1 ± 4.5	36.0 ± 3.3	.47	37.9 ± 6.3	36.7 ± 4.2	.54
Anger	41.8 ± 4.8	42.6 ± 6.6	41.9 ± 6.2	40.5 ± 4.1	.57	43.1 ± 6.5	40.7 ± 2.4	.18
Vigor	60.4 ± 10.5	62.3 ± 10.8	60.3 ± 7.6	62.4 ± 8.8	.78	59.0 ± 11.0	62.5 ± 10.1	.38
Fatigue	46.9 ± 11.1	43.1 ± 7.0	41.2 ± 6.8	42.1 ± 6.1	.06	46.9 ± 12.4	46.3 ± 10.4	.89
Confusion	43.3 ± 10.8	36.4 ± 4.7	38.0 ± 6.4	37.7 ± 5.4	.004	43.6 ± 11.5	42.5 ± 10.7	.79

NOTE. Data are mean ± SD, except where indicated otherwise.

^a Comparisons of the 4 study groups and of antibiotic-treated and untreated patients in the facial palsy group were performed by the Kruskal-Wallis test. All mean values were within normal ranges.

^b Five subjects did not take or did not complete the testing.

in this group tended to have higher levels of tension, fatigue, and particularly confusion (as measured by the Profile of Mood States) than did patients in the other groups. These findings were similar in antibiotic-treated and untreated patients.

SF-36. On the 8 scales of mental and physical health of the SF-36 (table 5), the 3 patient groups and the control group had similar results that compared favorably with normative data scores from the general US population. However, when the facial palsy group was stratified according to antibiotic treatment, the 16 patients who did not receive antibiotic therapy for acute neuroborreliosis had more pain, as indicated by lower scores in the body pain index ($P = .003$) and standardized physical component measures ($P = .001$), than did antibiotic-treated patients. Thus, the patients were functioning well, except for more body pain and physical limitations in untreated patients in the facial palsy group.

Participants who answered only the questionnaires. Of the 65 patients who initially declined participation, 37 agreed to answer the symptoms and SF-36 questionnaires by mail. This represented about half the nonparticipants in each of the 3 patient groups. The symptoms and health status of patients in each group were similar to those of the subjects who underwent complete evaluation (data not shown). Thus, the subjects who participated fully appeared to be representative of the entire group of former study patients.

Discussion

The members of the 3 study groups and the control group did not differ significantly in current symptoms or in affective or neurocognitive disturbances, as determined by neuropsychological tests. However, mild residual deficits in facial nerve or peripheral nerve function, joint and body pain, or physical limitations were found primarily in some patients in the facial palsy group who were not treated with antibiotic therapy for acute neuroborreliosis. In addition, the combination of memory and concentration difficulty, diffuse body aches, and fatigue tended to occur more often in the facial palsy group. Although cerebrospinal fluid analyses were not performed in these patients, we believe that they had post-Lyme disease syndrome, not active neuroborreliosis. These patients reported that they were stable and functioning relatively well, despite neurocognitive, pain, or fatigue symptoms.

The pathogenesis of post-Lyme disease syndrome is unclear. This syndrome is similar to fibromyalgia and CFS. A higher lifetime prevalence of premorbid psychiatric illness or stressful emotional or physical events, including certain infectious illnesses, has been noted in patients who subsequently develop fibromyalgia or CFS [32–34]. Perhaps diffuse or prolonged CNS infection with *B. burgdorferi* in susceptible people triggers immunologic or neurohormonal processes that perpetuate this postinfectious syndrome. However, we do not know whether

Table 5. Findings of the SF-36 for patients in the Lyme disease or control groups.

SF-36 health assessment	Normative data, US population	Lyme disease group ^a			Control subjects (n = 30)	P ^a	Facial palsy group ^a		P
		Facial palsy (n = 31)	Erythema migrans (n = 25)	Lyme arthritis (n = 28)			Antibiotic treatment (n = 15)	No antibiotic treatment (n = 16)	
No. of patients analyzed ^b		30	22	28	29		14	16	
Physical functioning	84	86 ± 18	90 ± 13	89 ± 13	88 ± 10	.73	94 ± 5	78 ± 22	.01
Role limitations, physical	81	78 ± 34	86 ± 28	91 ± 24	81 ± 34	.41	93 ± 21	66 ± 39	.02
Vitality	61	58 ± 21	60 ± 22	63 ± 19	61 ± 23	.81	59 ± 26	58 ± 17	.89
Body pain index	75	73 ± 19	81 ± 17	73 ± 21	74 ± 21	.44	83 ± 15	64 ± 17	.003
Mental health index	75	77 ± 17	83 ± 14	74 ± 15	77 ± 14	.27	77 ± 19	77 ± 16	.97
Role limitations, emotional	81	83 ± 34	91 ± 21	87 ± 26	84 ± 28	.77	81 ± 36	85 ± 32	.72
General health perception	72	76 ± 18	83 ± 18	73 ± 22	75 ± 16	.26	83 ± 14	69 ± 20	.04
Social functioning	83	86 ± 18	95 ± 13	90 ± 20	91 ± 15	.30	90 ± 16	82 ± 18	.21
Standardized Physical Component Score	50	50 ± 9	52 ± 7	51 ± 6	50 ± 8	.72	55 ± 4	49 ± 11	.001
Standardized Mental Component score	50	51 ± 10	54 ± 8	51 ± 9	51 ± 9	.61	45 ± 10	52 ± 9	.43

NOTE. Data are mean ± SD, except where indicated otherwise. SF-36, Short-Form 36 Health Assessment Questionnaire.

^a Comparisons of the 4 study groups and of antibiotic-treated and untreated patients in the facial palsy group were performed by the Kruskal-Wallis test.

^b Five subjects did not take or did not complete the testing.

this is a direct effect of CNS infection or an indirect effect of a particularly stressful event. Patients who do not have this underlying susceptibility, those who are treated promptly with antibiotics [35–39], or children in general [40] may be less likely to develop subsequent chronic fatigue, pain, or psychological distress.

Previous studies have reported symptoms consistent with post-Lyme disease syndrome in antibiotic-treated patients, particularly if treatment was delayed after the onset of symptoms. In a population-based study in Ipswich, Massachusetts [41], 38 residents who had a history of Lyme disease had more musculoskeletal symptoms and verbal memory impairment than did 43 people who had not had this illness. The 13 patients with sequelae had a substantially longer duration of disease before receiving antibiotic therapy than did those without sequelae. Among 186 residents of Nantucket Island who had Lyme disease assessed a mean of 6 years after disease onset [42], 36% had persistent symptoms, consisting predominantly of memory and concentration difficulty, musculoskeletal pain, and fatigue. However, as with the patients we studied, their neurocognitive test results did not differ significantly from those of a control population. Similar to the Ipswich study, the patients who had persistent symptoms or relapse of disease had a significantly longer period of illness before receiving antibiotic therapy than did patients without such symptoms. In addition, those with persistent symptoms were more likely to have had symptoms suggestive of early dissemination of the spirochete to the nervous system. However, among 212 antibiotic-treated patients from Connecticut who had had Lyme disease [43], the frequency of pain and fatigue symptoms was no greater than that in age-matched control subjects who had not had this infection.

In a study of 23 patients with post-Lyme disease syndrome [44], 30% fulfilled criteria for fibromyalgia, 13% met criteria for

CFS, and 57% had similar but generally milder symptoms that did not fulfill the formal classification criteria. Similarly, most of our patients with post-Lyme disease syndrome did not fulfill the complete criteria for CFS or fibromyalgia. Because detailed information was available regarding the acute infection, our study adds that post-Lyme disease syndrome occurred more often in the subset of patients who had untreated acute neuroborreliosis.

Of the 42 patients who were in the Lyme arthritis group or who were in the facial palsy group and subsequently developed Lyme arthritis, 17 (40%) now had symptoms of knee pain, and 10 of these patients had pain and limitation of knee motion, sometimes with small, bland effusions. Although radiographs were not part of the evaluation in this study, our clinical impression was that many of these patients now had degenerative arthritis of the knee. Thus Lyme arthritis may be a risk factor for subsequent mechanical sequelae in the knee, including degenerative arthritis.

At the long-term follow-up evaluation, the current study patients were also tested for antibody to *B. burgdorferi* (authors' unpublished data). Seven (28%) of 25 patients in the erythema migrans group, 13 (45%) of 29 in the facial palsy group, and 17 (63%) of 27 in the arthritis group still had a positive IgG response to the spirochete, as determined by the 2-test approach of ELISA and Western blot. Current seropositivity correlated with lack of antibiotic treatment early in the illness but did not predict current musculoskeletal, neurocognitive, or fatigue symptoms.

The current study has several potential sources of bias. First, only 55% of the former study patients who were contacted participated in the complete evaluation. However, we do not think that this group was biased, because they did not have significant differences in symptoms or health assessment measures than did those who answered only the questionnaires. Second, antibiotic treatment of the current patients was often

less than is recommended today [12, 13], and some patients remained untreated for years, which would be rare in current practice. Better long-term results would be expected today among patients treated promptly for active Lyme disease. However, even among the current study patients who were treated suboptimally, the long-term outcomes were generally good. Finally, the physician who evaluated the study patients was aware of their past medical histories. However, the neuropsychologists who administered the neuropsychological tests did not know the patients' past medical histories, and information about symptoms and health status was obtained by standardized questionnaires. Thus, we think that these potential sources of bias would not affect the conclusions of the study.

In summary, the current overall health status of patients in each group was good. However, mild residual neurologic deficits, neurocognitive symptoms, body pain, or physical limitations were found, primarily in some patients in the facial palsy group who often had more widespread infection of the nervous system and were not initially treated with antibiotic therapy.

Acknowledgments

The authors thank Robert Levin for the use of his office in East Lyme, Connecticut, to evaluate patients; Gail McHugh and Sandra Dovekis for serologic evaluation of patients; Robin Ruthazer for statistical analysis; and Colleen Fitzpatrick (New England Medical Center, Boston) for help with preparation of the manuscript.

References

- Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7-17.
- Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: the enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977;86:685-98.
- Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:281-94.
- Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology* 1985;35:47-53.
- Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:8-16.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82.
- Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH. Antibiotic therapy in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:1-8.
- Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:22-6.
- Steere AC, Pachner AR, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease: successful treatment with high-dose intravenous penicillin. *Ann Intern Med* 1983;99:767-72.
- Steere AC, Green J, Schoen RT, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:869-74.
- Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991;114:472-81.
- Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 1):S1-14.
- Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer E, Schmidt R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:16-23.
- Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987;37:1700-6.
- Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;42:303-11.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
- Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1991;41:1571-82.
- Krupp LB, Masur D, Schwartz J, et al. Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 1991;48:1125-9.
- Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology* 1992;42:1263-7.
- Kaplan RF, Jones-Woodward L, Workman K, Logigian EL, Meadows E-L, Steere AC. Neuropsychological deficits in Lyme disease with or without other evidence of central nervous system pathology. *Appl Neuropsychol* 1999;6:3-11.
- Szer IS, Taylor E, Steere AC. The long-term course of children with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1991;325:159-63.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180:377-83.
- Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990;88:577-81.
- Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117:281-5.
- Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:454-61.
- Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, Pachner AR, Steere AC. Facial paralysis in Lyme disease. *Laryngoscope* 1985;95:1341-5.
- Engervall K, Carlsson-Norlander B, Bredberg G. Central nervous system involvement in patients with facial palsy due to borrelial infection. *Clin Otolaryngol* 1990;15:537-44.
- Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second International Conference on serologic diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:590-1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;29:19-21.
- Kruesi MJP, Dale J, Straus SE. Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:53-6.
- Goldenberg DL. Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:105-14.
- Imboden JB, Canter A, Cluff LE. Convalescence from influenza: a study of the psychological and physical determinants. *Arch Intern Med* 1961;108:393-9.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990;336:1404-6.
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992;92:396-403.
- Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 1992;117:273-80.
- Luft B, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:785-91.

39. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* **1997**;337:289–94.
40. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcels VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med* **1996**;335:1270–4.
41. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease: a population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* **1994**;121:560–7.
42. Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients previously treated for Lyme disease. *Ann Intern Med* **1999**;131:919–26.
43. Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* **2000**;283:609–16.
44. Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of post Lyme syndrome. *J Rheumatol* **1996**;23:1392–7.

ANNEXE 2 :

A Critical Appraisal of “Chronic Lyme Disease

Henry M. Feder, Jr., M.D., Barbara J.B. Johnson, Ph.D., Susan O’Connell, M.D.,
Eugene D. Shapiro, M.D., Allen C. Steere, M.D., Gary P. Wormser, M.D.,
and the Ad Hoc International Lyme Disease Group

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

A Critical Appraisal of “Chronic Lyme Disease”

Henry M. Feder, Jr., M.D., Barbara J.B. Johnson, Ph.D., Susan O’Connell, M.D.,
Eugene D. Shapiro, M.D., Allen C. Steere, M.D., Gary P. Wormser, M.D.,
and the Ad Hoc International Lyme Disease Group*

From the Departments of Family Medicine and Pediatrics, Connecticut Children’s Medical Center, Hartford, and University of Connecticut Health Center, Farmington (H.M.F.); Microbiology Laboratory, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Centers for Diseases Control and Prevention, Fort Collins, CO (B.J.B.J.); Lyme Borreliosis Unit, Health Protection Agency Microbiology Laboratory, Southampton General Hospital, Southampton, United Kingdom (S.O.); Departments of Pediatrics and Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, CT (E.D.S.); Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (A.C.S.); and the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla (G.P.W.) Address reprint requests to Dr. Feder at the Departments of Family Medicine and Pediatrics, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT 06030, or at hfeder@nso2.uchc.edu.

*Other members of the Ad Hoc International Lyme Disease Group who were authors are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2007;357:1422-30.
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

LYME DISEASE, THE MOST COMMON TICK-BORNE INFECTION IN THE NORTHERN hemisphere, is a serious public health problem. In North America, it is caused exclusively by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (hereafter referred to as *B. burgdorferi*), whereas in Europe it is caused by *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, and occasionally by other species of borrelia.¹

This complex infection has a number of objective manifestations, including a characteristic skin lesion called erythema migrans (the most common presentation of early Lyme disease), certain neurologic and cardiac manifestations, and pauciarticular arthritis (the most common presentation of late Lyme disease), all of which usually respond well to conventional antibiotic therapy.² Despite resolution of the objective manifestations of infection after antibiotic treatment, a minority of patients have fatigue, musculoskeletal pain, difficulties with concentration or short-term memory, or all of these symptoms. In this article, we refer to these usually mild and self-limiting subjective symptoms as “post-Lyme disease symptoms,” and if they last longer than 6 months, we call them “post-Lyme disease syndrome.”

The word “chronic” has been applied to Lyme disease in a wide variety of contexts and is sometimes used interchangeably with the preferred term “late Lyme disease.” For example, in Europe, certain late neurologic manifestations of previously untreated or inadequately treated infection, such as borrelial encephalomyelitis or long-standing meningitis, have been referred to as “chronic neuroborreliosis” (Table 1).¹⁻³ In the United States, reports have described untreated patients with recurrent or persistent arthritis that lasts for up to several years, presumably because of active infection.⁴ The focus of this review, however, is not the objective manifestations of late Lyme disease but rather the imprecisely defined condition referred to as “chronic Lyme disease.” This term is used by a small number of practitioners (often self-designated as “Lyme-literate physicians”) to describe patients whom they believe have persistent *B. burgdorferi* infection, a condition they suggest requires long-term antibiotic treatment and may even be incurable.⁵ Although chronic Lyme disease clearly encompasses post-Lyme disease syndrome, it also includes a broad array of illnesses or symptom complexes for which there is no reproducible or convincing scientific evidence of any relationship to *B. burgdorferi* infection. Chronic Lyme disease is used in North America and increasingly in Europe as a diagnosis for patients with persistent pain, neurocognitive symptoms, fatigue, or all of these symptoms, with or without clinical or serologic evidence of previous early or late Lyme disease.

Table 1. Selected Late or Long-Term Manifestations of *Borrelia burgdorferi* Infection.*

Condition	Prevalence	Evidence of Active Infection	Comments
Lyme arthritis (recurrent or persistent swelling, usually of a large joint, especially the knee)	Reported in 60% of untreated U.S. patients with erythema migrans; recent prospective studies suggest that it occurs in $\leq 10\%$ of patients with Lyme disease	Response to treatment in placebo-controlled trial; seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i> ; in untreated patients, a synovial-fluid specimen is frequently positive for <i>B. burgdorferi</i> DNA on PCR	Persistent joint swelling for months to a few years in about 10% of adults with Lyme arthritis, despite antibiotic therapy and negative PCR results in synovial-fluid and tissue specimens; may be auto-immune
Neurologic Lyme disease			
Lyme encephalopathy	Rare	Mild but objective cognitive abnormalities; response to antibiotics in open-label studies; sometimes accompanied by Lyme arthritis or peripheral neuropathy; seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i> ; CSF may be normal or have abnormalities such as an elevated protein level and intrathecal antibody production; cranial imaging nondiagnostic; PCR to detect <i>B. burgdorferi</i> DNA in CSF typically negative	Pathogenesis thought to be due to toxic or metabolic CNS dysfunction or to low-grade encephalitis; no firmly established diagnostic criteria
Peripheral neuropathy	Rare	Mild axonal peripheral neuropathy; response to antibiotics in open-label studies; seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i> ; CSF may be normal or have mild, nonspecific abnormalities	Often presents as mononeuritis multiplex
Encephalomyelitis	Extremely rare, with more cases in Europe than in the United States	Objective abnormalities on neurologic examination; CSF shows lymphocytic pleocytosis; response to antibiotics in open-label studies; abnormalities (e.g., CNS lesions) on MRI neuroimaging; seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i>	Presents clinically with a progressive rather than a relapsing–remitting course; often referred to as “chronic neuroborreliosis” in European literature
Acrodermatitis chronica atrophicans	Extremely rare in the United States, but often reported in Europe; usually associated with long-standing <i>B. afzelii</i> infection	Objective and characteristic abnormalities on cutaneous and histologic examination of involved skin; skin may be culture- and PCR-positive; response to antibiotics in open-label studies; seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i>	May be associated with a peripheral neuropathy localized to the involved arm or leg

* PCR denotes polymerase chain reaction, CSF cerebrospinal fluid, CNS central nervous system, and MRI magnetic resonance imaging.

CHRONIC LYME DISEASE

The diagnosis of chronic Lyme disease and its treatment differ substantively from the diagnosis and treatment of recognized infectious diseases. The diagnosis is often based solely on clinical judgment rather than on well-defined clinical criteria and validated laboratory studies, and it is often made regardless of whether patients have been in areas where Lyme disease is endemic.^{6,7} Although proponents of the chronic Lyme disease diagnosis believe that patients are persistently infected with

B. burgdorferi, they do not require objective clinical or laboratory evidence of infection as a diagnostic criterion.^{5,8-10}

Several lines of reasoning are used to provide support for this diagnostic rationale. One is the unproven and very improbable assumption that chronic *B. burgdorferi* infection can occur in the absence of antibodies against *B. burgdorferi* in serum (Table 2). Negative results of serologic tests are often attributed to previous antibiotic therapy or to the theory that chronic infection with *B. burgdorferi* suppresses humoral immune responses;

Table 2. Laboratory Diagnosis of Lyme Disease and Chronic Lyme Disease in North America.*

Test	Technique	Use	Limitations	Putative Role in the Diagnosis of Chronic Lyme Disease†
Detection of antibodies against <i>Borrelia burgdorferi</i> in serum	Two-tier testing, in which a positive result requires both a positive or equivocal ELISA or IFA and a positive immunoblot; positive results on an IgM immunoblot are generally useful only during the first few weeks after infection and should not be relied on thereafter because false positive results occur, and the IgG immunoblot is usually positive by about 1 mo after infection	Serum samples during acute or convalescent phase (2–6 weeks after sample from acute phase is obtained) should be positive by means of two-tier testing in untreated patients with Lyme disease; patients with erythema migrans, who are often seronegative at time of presentation, may not seroconvert if promptly and successfully treated with antibiotics; patients may remain seropositive after resolution of infection; seroprevalence may be high among residents of areas of highly endemic disease as a result of asymptomatic infection, which is believed to occur in approximately 10% of <i>B. burgdorferi</i> infections	Single-tier testing (either an ELISA or immunoblot alone) is less specific than two-tier testing; positive test results provide support for a clinical diagnosis, but in the absence of objective clinical features they have no proven diagnostic value; immunoblots should be interpreted with the use of the recommended evidence-based criteria; the use of other criteria may be associated with poor validity; testing should be performed when the pretest likelihood of infection is at least 20%—otherwise, the positive predictive value is too low to be helpful diagnostically	Seropositivity for antibodies against <i>B. burgdorferi</i> not considered essential; many patients with this diagnosis are seronegative or are seropositive only on testing in a “Lyme specialty laboratory” or when unvalidated criteria with poor specificity are used to interpret the immunoblot; diagnosis may be made on the basis of IgM seropositivity alone despite long duration of symptoms
Detection of antibodies against <i>B. burgdorferi</i> in CSF	Intrathecal production of antibodies are determined by testing simultaneously drawn samples of CSF and serum with the use of ELISA	Testing for intrathecal production of antibodies against <i>B. burgdorferi</i> may be helpful in the diagnosis of early neurologic Lyme disease	May be negative in neurologic Lyme disease in the United States; CSF antibodies to <i>B. burgdorferi</i> may persist for prolonged periods after antibiotic treatment; the specificity of positive results in seronegative patients is not well established in the United States	No convincing evidence that these patients have intrathecal production of antibodies against <i>B. burgdorferi</i>
Detection of <i>B. burgdorferi</i> DNA	PCR	Often positive in synovial-fluid samples from patients with Lyme arthritis and in skin-biopsy specimens from patients with erythema migrans and other cutaneous manifestations; may be positive in CSF in a minority of patients with neurologic Lyme disease	PCR testing of blood and urine specimens not well standardized and thus not recommended; false positive results may occur as a result of contamination by the laboratory performing the test; PCR cannot distinguish live from dead microorganisms	One study reported positive urine specimens on PCR testing, but amplicons not sequenced to confirm identity
Detection of <i>B. burgdorferi</i> by means of culture	Cultures established in Barbour–Stoenner–Kelly medium	Highest sensitivity in cutaneous infection; not routinely used clinically	Growth may not be detected for several weeks; most laboratories do not offer this test; false positive results are rare	Positive cultures of blood reported in one study, but results could not be confirmed by subsequent investigators
Urinary antigen test	Antigen-capture–inhibition ELISA	None	Assays thus far have been inaccurate	Often used diagnostically

* ELISA denotes enzyme-linked immunosorbent assay, IFA immunofluorescence assay, CSF cerebrospinal fluid, and PCR polymerase chain reaction.

† Other tests sometimes used to confirm chronic Lyme disease include dot blots and “reverse Western blots” for urinary antigens, immunofluorescence staining or fluorescence-activated cell sorting for cell wall–deficient or cystic forms of *B. burgdorferi*, lymphocyte transformation tests, and quantitative CD57 lymphocyte assays; none of these tests have been validated.

‡ Information is from the Centers for Disease Control and Prevention.¹¹

neither theory is well supported by scientific data.¹²⁻¹⁴ When physicians who diagnose chronic Lyme disease obtain laboratory tests to provide support for their diagnoses, they often rely heavily on “Lyme specialty laboratories.” Such laboratories may perform unvalidated in-house tests that are not regulated by the Food and Drug Administration, or they may perform standard serologic tests interpreted with the use of criteria that are not evidence-based.^{11,12,15-17}

Once the diagnosis of chronic Lyme disease is made, patients are commonly treated for months to years with multiple antimicrobial agents, some of which are inactive in vitro against *B. burgdorferi*.^{2,5,18-20} Antibiotics may be prescribed either simultaneously or sequentially, and they are often administered parenterally. Occasionally, these patients are treated with unconventional and highly dangerous methods such as bismuth injections or deliberate inoculation of plasmodia to cause malaria.^{2,21,22} No other spirochetal infection, including the neurologic complications of tertiary syphilis, is managed in an analogous fashion.^{2,23} The duration of treatment commonly prescribed for chronic Lyme disease often far surpasses even the conventional 6-month course of therapy successfully used for most cases of tuberculosis.

CATEGORIES OF CHRONIC LYME DISEASE

Diagnoses of chronic Lyme disease appear to fall predominantly into one of four categories (Fig. 1).⁸⁻¹⁰ Patients with category 1 disease do not have objective clinical manifestations or laboratory evidence of *B. burgdorferi* infection, and they receive a diagnosis on the basis of the presence of non-specific symptoms such as fatigue, night sweats, sore throat, swollen glands, stiff neck, arthralgia, myalgia, palpitations, abdominal pain, nausea, diarrhea, sleep disturbance, poor concentration, irritability, depression, back pain, headache, and dizziness.⁵ Nonspecific symptoms such as these are common, and some occur in more than 10% of the general population, regardless of whether Lyme disease is endemic in the area.^{24,25}

Patients with category 2 disease have identifiable illnesses or syndromes other than Lyme disease. Such patients may or may not have a history of Lyme disease. They have received either a misdiagnosis or a diagnosis (e.g., multiple sclerosis) that they are reluctant to accept and have sought

an alternative diagnosis from a physician willing to treat them for chronic Lyme disease.

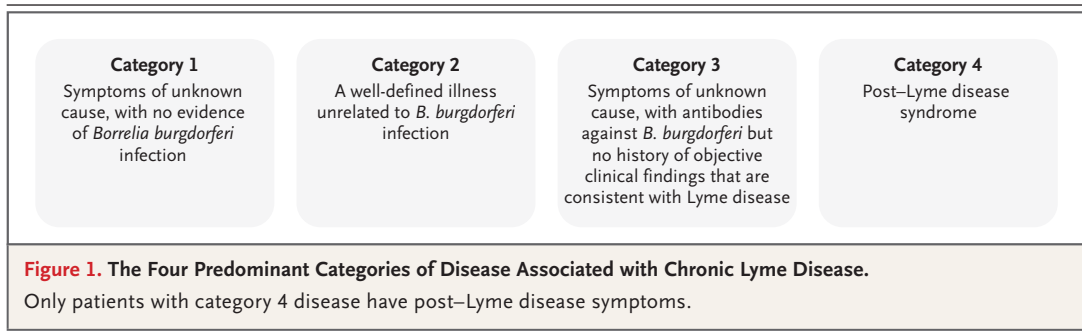
Data from studies of patients who underwent reevaluation at academic medical centers suggest that the majority of patients presumed to have chronic Lyme disease have category 1 or 2 disease.⁸⁻¹⁰ Since patients in these two categories do not have evidence of active infection with *B. burgdorferi*, the potential benefit of treating them with antibiotics, beyond a placebo effect, would be attributable to the antiinflammatory or other non-antimicrobial effects of antibiotics.²⁶ Antibiotic therapy in these patients is not warranted.

Patients with category 3 disease do not have a history of objective clinical findings that are consistent with Lyme disease, but their serum samples contain antibodies against *B. burgdorferi*, as determined by means of standardized assays that were ordered to investigate chronic, subjective symptoms of unknown cause.²⁷ Patients with disease in this category have at most only equivocal evidence of *B. burgdorferi* infection, since the predictive value of positive serologic results in this setting is low.^{27,28} Although some clinicians would offer patients with category 3 disease an empirical trial of 2 to 4 weeks of an oral antibiotic, such patients should be told that the diagnosis is uncertain and that a benefit from treatment is unlikely.

Patients with category 4 disease have symptoms associated with post-Lyme disease syndrome.²⁹⁻³¹ In prospective studies of patients with erythema migrans, subjective symptoms of unknown cause were present 1 year or more after treatment in 0.5 to 13.1% of patients.³¹ Whether this prevalence exceeds that of such symptoms in the general population is unknown, since none of these studies included a control group. A meta-analysis suggested that the prevalence of such symptoms exceeded that in control groups without Lyme disease, but this analysis relied on several retrospective studies in which the diagnosis and treatment of Lyme disease often did not meet current standards.^{30,31}

TREATMENT OF POST-LYME DISEASE SYMPTOMS

Controlled treatment trials have been conducted only for patients with category 4 disease. Data from three double-blind, randomized, placebo-controlled trials have shown that there is substantial risk, with little or no benefit, associated with



additional antibiotic treatment for patients who have long-standing subjective symptoms after appropriate initial treatment for an episode of Lyme disease.³²⁻³⁴

One of these trials enrolled 78 patients who were seropositive for antibodies against *B. burgdorferi* at trial entry; a second trial enrolled 51 patients who were seronegative.³² All patients had antecedent objective signs of Lyme disease, most often physician-diagnosed erythema migrans. Patients were treated either with a 1-month course of ceftriaxone administered intravenously, followed by 2 months of doxycycline given orally, or with identical-appearing intravenous and then oral placebos. Patients were assessed at enrollment and 3 months after completion of treatment with the use of the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey (SF-36). There were no significant differences in the scores between the patients in the antibiotic and placebo groups.

In a single-center trial conducted by Krupp et al., 55 patients with severe fatigue (as measured by an 11-item questionnaire) after treatment of well-documented Lyme disease underwent randomization to receive ceftriaxone or an identical-appearing placebo for 28 days.³³ The investigators reported a reduction in scores for fatigue severity in the ceftriaxone group that exceeded the reduction in the placebo group by 13 percentage points (i.e., a reduction of 22% vs. 9%; $P=0.01$) but no significant improvement in cognitive function. There was no significant difference between the groups with regard to the degree of improvement in reported health status on the basis of the SF-36 score. Patients in the ceftriaxone group were significantly more likely than those in the placebo group to identify their treatment assignment correctly at the end of therapy, raising a concern that masking was compromised and that a placebo effect may explain the greater improvement in scores for fatigue severity in the treated group.³³

Antibiotic therapy can cause considerable harm to patients treated for chronic Lyme disease or post-Lyme disease symptoms.² Life-threatening anaphylaxis³³ and biliary complications requiring cholecystectomy³⁵ have occurred after ceftriaxone administration. Candidemia from infection of an intravenous catheter has resulted in death.³⁶ In an unpublished study in which 37 patients underwent randomization to receive 10 weeks of treatment with either ceftriaxone or placebo, about one fifth of the patients had serious adverse events, the majority of which were related to intravenous catheters.³⁷ In light of the risk of serious adverse events in their study, Krupp et al. concluded that “repeated courses of antibiotic treatment are not indicated for persistent symptoms following Lyme disease, including those related to fatigue and cognitive dysfunction.”³³

Eligibility criteria for two controlled trials stipulated that symptoms must be severe enough to interfere with the patient’s ability to function.³² Thus, the physical health status of the patients enrolled in these two studies was equivalent to that of patients with congestive heart failure or osteoarthritis.³² This finding was preordained by the study design, but it has been incorrectly interpreted by some to indicate that patients with post-Lyme disease symptoms typically are severely disabled.

The investigators who conducted the controlled treatment trials had great difficulty finding patients who met the criteria for entry, despite intensive efforts that included both the notification and involvement of Lyme disease support groups and associations.^{32,33} For two of the three studies, additional sites had to be engaged,³² and the enrollment period had to be extended for all three studies.^{32,33} To enroll 55 patients in one of the studies, investigators had to screen more than 500 people, most of whom were excluded because of the absence of a substantiated history of Lyme disease.³³

This difficulty with enrollment appears to reflect the scarcity of persons with well-documented Lyme disease in whom clinically significant problems develop after conventional treatment.

Although anecdotal evidence and findings from uncontrolled studies have been used to provide support for long-term treatment of chronic Lyme disease,¹⁸⁻²⁰ a response to treatment alone is neither a reliable indicator that the diagnosis is accurate nor proof of an antimicrobial effect of treatment. Many patients with intermittent or self-limited symptoms may feel better over time as a result of the natural course of their condition, and controlled trials indicate that nearly 40% of patients with post-Lyme disease symptoms have a positive response to placebo.³² In addition, the assessment of a change in symptoms may be confounded by antiinflammatory and other nonantimicrobial effects of antibiotics.²⁶ Furthermore, the published reports of uncontrolled trials of antibiotic treatment for chronic Lyme disease used poorly standardized case definitions and either undefined criteria for interpreting immunoblots or criteria that have subsequently been found to have very low specificity (approximately 60%).³⁸

PERSISTENT *B. BURGDORFERI*
INFECTION AND POST-LYME
DISEASE SYMPTOMS

A report by Phillips and colleagues³⁹ is often cited to provide support for the hypothesis of persistent *B. burgdorferi* infection. They indicated that they detected *B. burgdorferi* in blood specimens from 43 of 47 patients who had received or were receiving prolonged antibiotic therapy for chronic Lyme disease (91%). Other investigators have been unable to reproduce these findings in patients with well-documented post-Lyme disease syndrome.^{32,40-42} Moreover, Phillips and colleagues used a new culture medium that specifically included Detroit tap water; this medium was subsequently shown to be bactericidal for *B. burgdorferi*.⁴¹ In contrast to the findings from their report,³⁹ *B. burgdorferi* could not be detected in any of 843 specimens of blood or cerebrospinal fluid, tested by means of either culture or polymerase chain reaction (PCR), from the 129 patients enrolled in two of the controlled treatment trials.^{32,40} Moreover, there was no serologic evidence of tick-borne coinfections in the vast majority of patients.³²

In another report, DNA of *B. burgdorferi* was detected by means of PCR in urine specimens from

nearly three quarters of 97 patients who had received the diagnosis of chronic Lyme disease.⁴³ However, the authors did not sequence the amplicons to confirm that the DNA was from *B. burgdorferi*. Such a high rate of positive results among patients who had been treated extensively with antibiotics is unlikely when one considers that only 1 of 12 urine samples (8%) from untreated patients with erythema migrans was found to be positive in a careful evaluation of this technique's value as a diagnostic test.⁴⁴ Moreover, detection of bacterial DNA is not necessarily an indicator of either active infection or clinical disease.⁴⁵ The central question is not whether a few spirochetes might persist after antibiotic treatment, but whether clinical disease can be attributed to their presence.

It is highly unlikely that post-Lyme disease syndrome is a consequence of occult infection of the central nervous system. This conclusion is based on evidence such as the absence of inflammation in the cerebrospinal fluid,^{32,33} negative results of both cultures and PCR assays for *B. burgdorferi* in the cerebrospinal fluid,^{32,40} the absence of structural abnormalities of the brain parenchyma,⁴⁶ and normal neurologic function, with no effect of antibiotic therapy (as compared with placebo) on cognitive function.^{33,34}

Additional evidence against the hypothesis that chronic symptoms are due to persistent infection is the fact that antibodies against *B. burgdorferi* in many of these patients are undetectable, which is inconsistent with the well-established immunogenicity of the spirochete's lipoproteins.^{13,14,20,29,32,47} Patients in whom treatment for most infectious diseases, including syphilis, has failed typically have persistent or rising titers of antibodies because of ongoing B-cell stimulation by microbial antigens.²³

The lack of convincing evidence for the persistence of *B. burgdorferi* in treated patients (Table 3) is not surprising.^{2,20,23,24,29-33,40,47-49} The failure of treatment for bacterial infections typically occurs as a result of pathogens that either have or acquire resistance to antibiotics, difficulties in achieving sufficient concentrations of antibiotic at sites of infection, or impaired host-defense mechanisms.² None of these factors are generally applicable to infection with *B. burgdorferi*. Although *B. burgdorferi* can develop into cystlike forms in vitro under certain conditions that can be created in the laboratory,⁵⁰ there is no evidence that this phenomenon has any clinical relevance. *B. burgdorferi* may pen-

Table 3. Evidence against Active Infection in Patients with Subjective Symptoms Persisting for More Than 6 Months after Antibiotic Treatment for Lyme Disease.**Signs and symptoms**

Absence of concomitant objective clinical signs of either disease or inflammation and no progression to objective signs or development of inflammation^{29,32}

Similar symptoms common in persons who have never had Lyme disease^{24,25,30,31,48}

Laboratory tests

Persistence of symptoms independently of persistent seropositivity^{20,29,32,47}

Absence of either positive cultures or positive polymerase-chain-reaction results from clinical specimens^{32,40}

Treatment

No substantive response to antibiotic therapy in controlled treatment trials³²⁻³⁴

No documented resistance of *Borrelia burgdorferi* to recommended antibiotics²

Absence of recognized risks for failure of antibiotic therapy; these include host immunodeficiency or an infection in which there is local ischemia, a foreign body (biofilm), a sequestrum, or an abscess²

Other evidence

Certain studies in animals²

Lack of precedent for the use of long-term antibiotic treatment in other spirochetal infections^{23,49}

erate cells in vitro, but there is no evidence that the organism may be sheltered from antibiotics during an intracellular phase and then disseminate and cause clinical relapse.^{51,52} Indeed, the strategies used by *B. burgdorferi* to adapt to the vertebrate host and evade host defenses indicate an extracellular existence.⁵³

ADVICE TO CLINICIANS

How should clinicians handle the referral of symptomatic patients who are purported to have chronic Lyme disease? The scientific evidence against the concept of chronic Lyme disease should be discussed and the patient should be advised about the risks of unnecessary antibiotic therapy. The patient should be thoroughly evaluated for medical conditions that could explain the symptoms. If a diagnosis for which there is a specific treatment cannot be made, the goal should be to provide emotional support and management of pain, fatigue, or other symptoms as required.⁵⁴⁻⁵⁶ Explaining that there is no medication, such as an antibiotic, to cure the condition is one of the most difficult aspects of caring for such patients. Nevertheless, failure to do so

in clear and empathetic language leaves the patient susceptible to those who would offer unproven and potentially dangerous therapies. Additional advice to clinicians is included in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org.

**CHRONIC LYME DISEASE
IN THE PUBLIC DOMAIN**

Physicians and laypeople who believe in the existence of chronic Lyme disease have formed societies, created charitable foundations, started numerous support groups (even in locations in which *B. burgdorferi* infection is not endemic), and developed their own management guidelines.⁵ Scientists who challenge the notion of chronic Lyme disease have been criticized severely.

The attorney general of Connecticut has begun an unprecedented antitrust investigation of the Infectious Diseases Society of America, which issued treatment guidelines for Lyme disease that do not support open-ended antibiotic treatment regimens.² In some states, legislation has been proposed to require insurance companies to pay for prolonged intravenous therapy to treat chronic Lyme disease. The media frequently disregard complex scientific data in favor of testimonials about patients suffering from purported chronic Lyme disease and may even question the competence of clinicians who are reluctant to diagnose chronic Lyme disease. All these factors have contributed to a great deal of public confusion with little appreciation of the serious harm caused to many patients who have received a misdiagnosis and have been inappropriately treated.

CONCLUSIONS

Chronic Lyme disease is the latest in a series of syndromes that have been postulated in an attempt to attribute medically unexplained symptoms to particular infections. Other examples that have now lost credibility are “chronic candida syndrome” and “chronic Epstein-Barr virus infection.”^{57,58} The assumption that chronic, subjective symptoms are caused by persistent infection with *B. burgdorferi* is not supported by carefully conducted laboratory studies or by controlled treatment trials. Chronic Lyme disease, which is equated with chronic *B. burgdorferi* infection, is a misnomer, and the use of prolonged, dangerous, and expensive antibiotic treatments for it is not warranted.²

Dr. Feder reports receiving lecture fees from Merck and serving as an expert witness in medical-malpractice cases related to Lyme disease. Dr. Johnson reports holding patents on diagnostic antigens for Lyme disease. Dr. O'Connell reports serving as an expert witness related to Lyme disease issues in civil and criminal cases in England. Dr. Shapiro reports serving as an expert witness in medical-malpractice cases related to Lyme disease, reviewing claims of disability related to Lyme disease for Metropolitan Life Insurance Company, and receiving speaker's fees from Merck and Sanofi-Aventis. Dr. Steere reports receiving a research grant from Viramed and fees from Novartis. Dr. Wormser reports receiving research grants related to Lyme disease from Immunetics, BioRad, and Biopptides and education grants from Merck and Astra-

Zeneca to New York Medical College for visiting lecturers for infectious-disease grand rounds, being part owner of Diaspex (a company that is now inactive with no products or services), owning equity in Abbott, serving as an expert witness in a medical-malpractice case, and being retained in other medical-malpractice cases involving Lyme disease. He may become a consultant to Biopptides. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

The findings and conclusions in this article are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.

We thank Alex P. Butensky, Julie Chacko, Rachel Hart, and Lisa Giarratano for assistance.

APPENDIX

The following members of the Ad Hoc International Lyme Disease Group were also authors: *Gundersen Lutheran Medical Foundation, La Crosse, WI* — W.A. Agger; *National Microbiology Laboratory, Health Canada, Winnipeg, MB, Canada* — H. Artsob; *Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore* — P. Auwaerter, J.S. Dumler; *St. Luke's Hospital, Duluth, MN* — J.S. Bakken; *Yale University School of Medicine, New Haven, CT* — L.K. Bockenstedt, J. Green; *New York Medical College, Valhalla* — R.J. Dattwyler, J. Munoz, R.B. Nadelman, I. Schwartz; *Danbury Hospital, Danbury, CT* — T. Draper; *Johns Hopkins Medical Institutions, Crofton, MD* — E. McSweeney; *Atlantic Neuroscience Institute, Summit, NJ, and the New York University School of Medicine, New York* — J.J. Halperin; *Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston* — M.S. Klemper; *University of Connecticut School of Medicine and Connecticut Children's Medical Center, Farmington* — P.J. Krause; *Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO* — P. Mead; *University of British Columbia, Vancouver, Canada* — M. Morshed; *University of Medicine and Dentistry of New Jersey—Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway* — R. Porwancher; *University of Connecticut Health Center, Farmington* — J.D. Radolf; *Maine Medical Center, Portland, ME* — R.P. Smith, Jr.; *Schneider Children's Hospital at North Shore, Manhasset, NY* — S. Sood; *Washington Hospital Center and Georgetown University Medical Center, Washington, DC* — A. Weinstein; *Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany* — S.J. Wong; and *Connecticut Children's Medical Center, University of Connecticut, Hartford* — L. Zemel.

REFERENCES

- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-24.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, 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;43:1089-134.
- Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- Cameron D, Gaito A, Harris N, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:Suppl 1:S1-S13.
- Harvey WT, Salvato P. 'Lyme disease': ancient engine of an unrecognized borreliosis pandemic? *Med Hypotheses* 2003;60:742-59.
- Burdge DR, O'Hanlon DP. Experience of a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of non-endemicity: first 65 patients. *Clin Infect Dis* 1993;16:558-60.
- 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;128:354-62.
- Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-26.
- Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990;88:577-81.
- Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:590-1.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. Single-dose prophylaxis against Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2007;7:371-3.
- Akin E, McHugh GL, Flavell RA, Fikrig E, Steere AC. The immunoglobulin (IgG) antibody response to OspA and OspB correlates with severe and prolonged arthritis and the IgG response to P35 correlates with mild and brief arthritis. *Infect Immun* 1999;67:173-81.
- Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993;167:392-400.
- Klemperer MS, Schmid CH, Hu L, et al. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. *Am J Med* 2001;110:217-9.
- Notice to readers: caution regarding testing for Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:125-6.
- The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:145-8.
- Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease. *Med Sci Monit* 2003;9: I-136-I-142.
- Idem. Tetracycline therapy of chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25: Suppl 1:S52-S56.
- Fallon BA, Tager F, Fein L, et al. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease. *J Spirochetal Tickborne Dis* 1999;5:94-102.
- Food and Drug Administration. Warning on bismacine. *FDA Consumer* 2006;40:5.
- Imported malaria associated with malariotherapy of Lyme disease — New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:873-5.
- Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-11):1-94.
- Wessely S. Chronic fatigue: symptoms and syndrome. *Ann Intern Med* 2001;134:838-43.
- Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med Care* 2005;43:1078-86.
- Nieman GF, Zerler BR. A role for the anti-inflammatory properties of tetracyclines in the prevention of acute lung injury. *Curr Med Chem* 2001;8:317-25.
- Lightfoot RW Jr, Luft BJ, Rahn DW, et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic test for Lyme disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:503-9.
- Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1109-23.
- Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, et al. Long-term follow-up of patients with

- culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med* 2003;115:91-6.
30. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* 2005;34:1340-5.
31. Shapiro ED, Dattwyler R, Nadelman RB, Wormser GP. Response to meta-analysis of Lyme borreliosis symptoms. *Int J Epidemiol* 2005;34:1437-9.
32. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
33. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
34. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GP, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
35. Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995;171:356-61.
36. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107-9.
37. Fallon BA, Sackheim HA, Keilp J, et al. Double-blind placebo-controlled retreatment with IV ceftriaxone for Lyme encephalopathy: clinical outcome. Presented at the 10th International Conference on Lyme Borreliosis and Other Tick-Borne Diseases, Vienna, Austria, September 11-15, 2005.
38. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro E, et al. Reply to Pollack, Donta, Wilson and Arnez. *Clin Infect Dis* 2007;44:1137-9.
39. Phillips SE, Mattman LH, Hulinská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection* 1998;26:364-7.
40. Klempner MS. Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2(4):255-63.
41. Marques AR, Stock F, Gill V. Evaluation of a new culture medium for *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 2000;38:4239-41.
42. Tilton RC, Barden D, Sand M. Culture of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 2001;39:2747.
43. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms: a PCR study of 97 cases. *Infection* 1996;24:347-53.
44. Rauter C, Mueller M, Diterich I, et al. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:910-7.
45. Hellyer TJ, Fletcher TW, Bates JH, et al. Strand displacement amplification and the polymerase chain reaction for monitoring response to treatment in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 1996;173:934-41.
46. Morgen K, Martin R, Stone RD, et al. FLAIR and magnetization transfer imaging of patients with post-treatment Lyme disease syndrome. *Neurology* 2001;57:1980-5.
47. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:454-61.
48. Sigal LH, Patella SJ. Lyme arthritis as the incorrect diagnosis in pediatric and adolescent fibromyalgia. *Pediatrics* 1992;90:523-8.
49. Wormser GP. Lyme disease: insights into the use of antimicrobials for prevention and treatment in the context of experience with other spirochetal infections. *Mt Sinai J Med* 1995;62:188-95.
50. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology* 2000;146:119-27.
51. Livengood JA, Gilmore RD Jr. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect* 2006;8:2832-40.
52. Pachner AR, Gelderblom H, Cadavid D. The rhesus model of Lyme neuroborreliosis. *Immunol Rev* 2001;183:186-204. [Erratum, *Immunol Rev* 2002;187:139.]
53. Pal U, Fikrig E. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microbes Infect* 2003;5:659-66.
54. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
55. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55.
56. Richardson RD, Engel CC Jr. Evaluation and management of medically unexplained physical symptoms. *Neurologist* 2004;10:18-30.
57. Sigal LH, Hassett AL. Contributions of societal and geographical environments to "chronic Lyme disease": the psychopathogenesis and aporology of a new "medically unexplained symptoms" syndrome. *Environ Health Perspect* 2002;110:607-11.
58. Renfro L, Feder HM Jr, Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Yeast connection among 100 patients with chronic fatigue. *Am J Med* 1989;86:165-8.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

PERSONAL ARCHIVES IN THE JOURNAL ONLINE

Individual subscribers can store articles and searches using a feature on the *Journal's* Web site (www.nejm.org) called "Personal Archive." Each article and search result links to this feature. Users can create personal folders and move articles into them for convenient retrieval later.