

# La borréliose de Lyme

Collection  
*Avis et Rapports*

# La borréliose de Lyme

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse, non contagieuse, causée par une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* transmise à l'homme par piqûres de tiques dures du genre *Ixodes*, infectées.

Le Haut Conseil de la santé publique a établi un état des connaissances actualisé concernant la problématique de la maladie de Lyme sur le plan médical, la situation épidémiologique nationale, européenne et internationale, les caractéristiques du vecteur de la maladie, les techniques diagnostiques, ainsi que les orientations de traitement. Dans le cadre de ce travail, il a également auditionné des associations de patients.

Le HCSP émet des recommandations concernant :

- la prise en charge médicale des patients dont le diagnostic clinique et biologique ne permet pas de faire, avec les moyens actuels, un diagnostic probant de maladie de Lyme ni de l'exclure ;
- les performances des outils diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché ;
- des pistes de recherche clinique ;
- de futures enquêtes sociologiques.

# **BORRELIOSE DE LYME**

## **RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL**

**28 mars 2014**

**Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 28 mars 2014.**

# SOMMAIRE

<b>SAISINES</b>	<b>6</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>8</b>
<b>SYNTHÈSE</b>	<b>9</b>
1 - Introduction	16
2 – Epidémiologie et contexte	17
2.1 - Rappel au sujet du contexte américain	17
2.2 - France	19
2.3 – Europe (France exceptée)	20
2.4 – Résumé	21
3.- Histoire naturelle de la maladie. Eléments de la biologie des tiques en relation avec la transmission d'agents pathogènes	21
3.1 - Généralités sur les tiques <i>Ixodes</i> spp.	22
3.1.1 – <i>Taxonomie</i>	22
3.1.2 - <i>Cycle biologique des tiques dures</i>	22
3.2 - Agents pathogènes transmis par les tiques du genre <i>Ixodes</i>	23
3.3 - Impact de l'écologie et du cycle de vie des tiques <i>Ixodes ricinus</i> sur la transmission d'agents pathogènes	23
3.4 - Rôle de la salive des tiques <i>Ixodes</i>	24
3.4.1 - <i>La nutrition</i>	24
3.4.2 - <i>Interactions entre les agents pathogènes et la tique</i>	24
3.4.3 - <i>Transmission de l'agent pathogène à l'hôte vertébré</i>	25
3.5. Autres voies de transmission d'agents pathogènes par les tiques <i>Ixodes</i>	26
4 - Les tests diagnostiques	26
4.1 - Caractéristiques et problématiques associées	26
4.1.1. <i>L'agent pathogène : Borrelia</i>	26
4.1.2 - <i>Les antigènes</i>	26
4.1.3 - <i>L'immunité : interprétation de la sérologie</i>	26
4.1.4 - <i>Référentiels (recommandations scientifiques et réglementation)</i>	27
4.1.5 - <i>Techniques de diagnostic biologique disponibles</i>	27
4.2 - Bilan des réactifs borréliose de Lyme mis sur le marché en France	28
4.2.1 - <i>Etat des lieux</i>	28
4.2.2. - <i>Bilan</i>	28
4.3 - Conclusions	29
4.4 - Les problèmes du diagnostic biologique	30
4.4.1 - <i>Introduction</i>	30
4.4.2 - <i>Les méthodes diagnostiques au laboratoire</i>	30
4.4.3 - <i>Erreurs et interprétation</i>	31
5 - Le débat clinique	33
5.1 - Les trois phases de la maladie de Lyme	33

5.2 - Autres présentations : introduction au contexte d'une sémiologie persistante polymorphe après morsure de tique	35
5.3 – Une sémiologie polymorphe persistante après morsure de tique	36
5.4 - Prolongements du débat clinique	39
6 - Patients et associations	39
6.1 - Sociologie des associations	41
6.1.1 - Niveau d'éducation	42
6.1.2 - Représentativité	42
6.1.3 - Capital social	43
6.1.4 - Expertise	43
6.2 - Le périmètre du conflit	44
6.2.1 - Les objets du conflit	44
6.2.2 - Les acteurs du conflit	45
6.3 - Vers une relation d'écoute plus satisfaisante	46
6.3.1 - Une pratique centrale : les témoignages	46
6.3.2 - Poser les cadres d'un dialogue	48
7 - Réorientations diagnostiques : Lyme et/ou autres agents pathogènes	48
8 - Démarche diagnostique et thérapeutique	49
8.1 - Démarche diagnostique	50
8.1.1 - Erythème migrans (EM)	50
8.1.2 - Syndrome méningé, paralysie faciale ou arthrite	50
8.1.3 - Signes cliniques atypiques et sérologie de Lyme positive	50
8.1.4 - Borréliose de Lyme suspectée mais sérologie négative (en l'absence d'érythème migrans)	50
8.1.5 - Borréliose de Lyme évoquée par le patient mais clinique incompatible et sérologie négative	51
8.2 - Démarche thérapeutique et suivi	51
8.2.1 - Cas EM : traitement selon la conférence de consensus (2006)	51
8.2.2 - Si localisation neurologique ou articulaire : traitement la conférence de consensus établie en 2006	51
8.2.3 - Un tableau clinique peu typique mais une sérologie de Lyme positive	51
8.2.4 - Une maladie de Lyme est suspectée mais la sérologie de Lyme est négative	51
8.2.5 - Borréliose de Lyme évoquée par le patient mais clinique incompatible et sérologie négative	51
9 - Conclusion générale	52
<b>Références</b>	<b>53</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>60</b>
Annexe 1 - Lettre de mission, Pr Christian Perronne, président de la commission spécialisée maladies transmissibles, HCSP, au Pr Patrick Zylberman, 2 octobre 2012	61
Annexe 2 - Courrier du Pr Roger Salamon, président du HCSP, à Mme Françoise Weber, directrice générale de l'InVS, 8 novembre 2012	62

Annexe 3 - Principaux antigènes entrant dans la composition des tests diagnostiques de la borréliose de Lyme	64
Annexe 4 - Les trois phases décrites dans la borréliose de Lyme, avec leur durée, la sensibilité potentielle des tests sérologiques et les anticorps présents	65
Annexe 5 - Conduite à tenir selon les résultats sérologiques obtenus	66
Annexe 6 - Corrélations échantillon clinique et valeurs cliniques pour le diagnostic de Lyme	67
Annexe 7 - Liste des fabricants et des réactifs avec la ou les matrices revendiquées, leur méthodologie et leur composition (d'après notices)	68
Annexe 8 - Bilan (données issues des notices)	77
Annexe 9 - Projet de recommandations pour le diagnostic sérologique de la borréliose	79
Annexe 10 - Parcours de soin : méthodologie HAS	82

## SAISINES



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction Prévention des Risques Infectieux RI  
Bureau RI 1  
Dr Thierry Comollet, MISPI  
Tél. 01 40 53 89 29  
[thierry.comollet@santo.gouv.fr](mailto:thierry.comollet@santo.gouv.fr)

N° 322

000089



Paris, le 12 JUIL 2012

Monsieur le Président du  
Haut Conseil de Santé Publique  
18 Place des cinq Martyrs du lycée Buffon  
75 014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant l'état des connaissances sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la borreliose de Lyme.

La borreliose de Lyme semble poursuivre son expansion géographique en France et la présence de tiques infectées constitue aujourd'hui un risque avéré dans de très nombreuses zones rurales du pays malgré les mesures de prévention et d'information prises.

Une conférence de consensus a été conduite en 2006 sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française sur les démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives de la borreliose de Lyme.

Je sollicite le Haut Conseil de Santé Publique pour un état des connaissances actualisé sur l'épidémiologie, les techniques diagnostiques et les orientations de traitement de cette affection ainsi que les axes de recherche éventuels.

Si vous le jugez nécessaire, vous auditionnez les différents intervenants dans le domaine.

Compte tenu du contexte de controverse actuel, je souhaiterais pouvoir disposer d'une réponse d'ici fin décembre.

*Le Directeur Général de la Santé,*

Dr Jean-Yves GRALL





MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

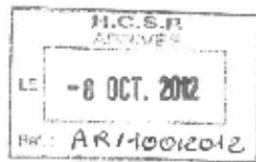
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Sous-direction Prévention du risque infectieux  
Bureau RI 1-3  
Tél. 01 40 56 60 24  
christine.cormans@sante.gouv.fr

000143

n°450

Paris, le 05 OCT 2012



Monsieur le Président du  
Haut Conseil de Santé Publique  
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon  
75014 Paris

Objet : complément à la saisine du Haut Conseil de Santé Publique du 12 juillet 2012 relative à la borréliose de Lyme

Par saisine du 12 juillet 2012, la Direction Générale de la Santé a sollicité un état des connaissances actualisé sur l'épidémiologie, les techniques diagnostiques et les orientations de traitement de la borréliose de Lyme, ainsi que les axes de recherche éventuels.

En complément je souhaiterais disposer, à partir des données disponibles, d'un point de situation épidémiologique comparatif européen en particulier dans les pays limitrophes (Allemagne, Suisse).

*1/0* Le Directeur Général de la Santé,  
  
Dr Jean-Yves GRALL

## **GROUPE DE TRAVAIL**

### **Composition**

Patrick BERCHE, microbiologiste, Hôpital Necker-Enfants Malades

François BRICAIRE, infectiologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Céline CAZORLA, HCSP-CSMT, co-rapporteuse

Françoise CHEVENNE, ANSM

Marc ELOIT, Institut Pasteur Paris

Dominique GENDREL, pédiatre, Hôpital Necker-Enfants Malades

Raouf GHOZZI, médecine interne, Centre hospitalier de Lannemezan

Jean-Louis HERRMANN, microbiologiste, Hôpital Raymond-Poincaré de Garches, co-rapporteur

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Josette RAYMOND, bactériologiste, Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul

Philippe RAYMOND, médecin généraliste

Muriel VAYSSIER-TAUSSAT, Inra

Patrick ZYLBERMAN, HCSP-CSMT, président du groupe de travail et co-rapporteur

### **Personnes auditionnées par le groupe de travail**

Judith ALBERTAT, Association Lyme sans frontières

Lisa BANNIER, Association France Lyme

Daniel CHRISTMANN, CHRU Strasbourg

Elisabeth COUTURIER, InVS

Benoît JAULHAC, CNR Borréliose

François LALLEMAND, Lyme sans frontières

Cécile MUSY, Association France Lyme

Christian PERRONNE, Hôpital Raymond-Poincaré de Garches

Armin SCHWARZBACH, Borreliosezentrum (Augsbourg)

Véronique VAILLANT, InVS

### **Personne ayant contribué au rapport**

Olivier SCEMAMA, HAS

### **Déclarations publiques d'intérêt**

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

## SYNTHÈSE

### ➤ Le problème

Sur le plan médical, la problématique de la maladie de Lyme peut se décliner de la manière suivante : (i) la cohérence clinico-biologique existe; le diagnostic se révèle solide : une mise sous traitement selon les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sera effectuée ; (ii) les signes exprimés sont ceux d'une maladie de Lyme, mais la sérologie est douteuse ; (iii) l'expression clinique du tableau est complexe, avec essentiellement des manifestations subjectives, mais la sérologie, s'avère positive. Ces deux situations, de diagnostic incertain, nécessitent une réflexion et bien souvent un recours à un avis spécialisé avant d'envisager un quelconque traitement. Ne pas oublier par ailleurs que toutes les morsures de tiques ne transmettent pas que la maladie de Lyme.

Cependant, dans les mois ou les années qui suivent une morsure de tiques, certains patients se plaignent de symptômes cliniques très polymorphes, invalidants. Il est alors fréquent d'évoquer une maladie de Lyme, bien que dans un certain nombre de cas, il ne soit pas possible de faire la preuve de cette borréliose, ni par culture, ni par PCR, ni par sérologie bactérienne. Quelques-uns de ces patients semblent définitivement ou momentanément améliorés par des traitements antibiotiques, sans toutefois que le niveau de preuve permette de conclure valablement. Cependant, à ce jour, l'évaluation fait défaut en termes d'essai clinique, répondant aux référentiels d'évaluation en vigueur, mené dans cette population et comprenant une définition étiologique des patients et ayant pour objectif d'évaluer l'effet des antibiotiques au plan de l'efficacité et de la sécurité. Aussi les symptômes restent de ce fait, attribués à une borréliose de Lyme. Le défaut d'une étiologie ou l'étiquetage systématique Borréliose de Lyme font naître chez les patients mais aussi chez les médecins des attitudes parfois très conflictuelles.

### ➤ Situation épidémiologique nationale, européenne et internationale

En France, pour la période allant de 1986 à 2012 [1,7], l'incidence de la borréliose de Lyme varie entre 36 et 43 cas pour 100 000 habitants (moyenne : 27 000 cas/an). Pour la période allant de 2009-2011, l'estimation annuelle de l'incidence nationale de la borréliose de Lyme était en moyenne de 43 cas/100 000 (27 000 cas par an) et stable au cours des trois années.

Il existe des disparités régionales (>100/100 000 pour l'Alsace et la Meuse, 50-100/100 000 pour la Champagne-Ardenne, l'Auvergne, la Franche-Comté, le Limousin, la région Rhône-Alpes, <50/100 000 pour le Centre, la Basse-Normandie et l'Aquitaine).

Sur 1 222 cas étudiés par le CNR (2006-2009), 1 040 (85 %) étaient des érythèmes migrans, 60 (5 %) des atteintes articulaires, 59 (5 %) des atteintes neurologiques, 42 (3 %) des atteintes cutanées et 16 (1 %) des atteintes ophtalmologiques ou cardiaques. Le nombre moyen d'hospitalisations par an pour une borréliose de Lyme est estimé à 954 (1,5/100 000 habitants). Les enfants (5-9 ans) et les adultes (50-64 ans) sont les plus touchés. Les forestiers et les chasseurs sont les principaux groupes à risque.

En Europe, le nombre de cas annuels moyen est estimé entre 65 000 et 85 000 avec d'importantes variations régionales (côte de la Baltique en Suède, Slovénie, région du Brandebourg en Allemagne). Un pic diagnostique d'érythèmes migrans est rapporté en juin et juillet dans la majorité des pays du nord et du centre de l'Europe et un second pic dans les pays du sud de l'Europe à la fin de l'été et au début de l'automne.

Aux Etats-Unis, enfin, une estimation provisoire du nombre d'Américains frappés par la maladie de Lyme publiée par les CDC le 19 août 2013 fait état de 300 000 cas chaque année, soit « environ 10 fois le nombre de cas notifiés annuellement » [2]. Cette estimation de la morbidité due à la borréliose de Lyme est basée sur trois études en cours, l'une examinant les données de près de 22 millions de personnes assurées chaque année sur six

ans, la deuxième collectant des données auprès de laboratoires, la dernière s'intéressant aux déclarations spontanées du grand public. Elle vient à l'appui d'études publiées dans les années 1990 indiquant que l'incidence véritable était de 3 à 12 fois supérieure au nombre de cas déclarés. L'estimation de la prévalence est d'autant plus difficile qu'en Amérique du Nord comme en Europe elle est liée à la disparité des vecteurs ainsi qu'à la multiplicité des espèces de *Borrelia* décrites tout récemment [3]. La maladie de Lyme n'en apparaît pas moins aux Etats-Unis comme « un énorme problème de santé publique », appelant à l'évidence et de manière urgente encore plus d'efforts de prévention [4,5].

### ➤ Le vecteur

*Ixodes ricinus*, tique dure hématophage, est le vecteur le plus largement répandu en France et en Europe [6,8]. Il est à l'origine de la maladie de Lyme mais également de pathologies liées à d'autres agents bactériens, parasitaires et viraux [7, 9]. *I. ricinus* est associée aux forêts comme aux habitats ouverts tels que les pâtures. En France, sa période d'activité s'étend de mai à octobre, avec un pic en juillet-août. Elle est présente sur tout le territoire à l'exception du pourtour méditerranéen. Elle évolue selon trois stades : larve, nymphe et adulte ; seuls les deux derniers stades sont infectants. Les tiques peuvent, en théorie, transmettre simultanément plusieurs agents pathogènes (cas cliniques probables de co-infections entre *B. burgdorferi* et *Bartonella* par ex.). Ces co-infections sont dues soit à la morsure d'une même tique lorsque celle-ci est infectée par plusieurs agents pathogènes, soit à des morsures multiples de plusieurs tiques lorsque chacune est infectée par des agents pathogènes différents. Les interactions spécifiques entre *I. ricinus* et les bactéries suggèrent une transmission efficace seulement par le biais d'*I. ricinus*.

### ➤ Problèmes diagnostiques

Le diagnostic de Lyme repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (microbiologiques) et épidémiologiques.

Au laboratoire, le diagnostic biologique repose sur deux tests réalisés en deux étapes : une étape de screening ou criblage par une technique ELISA, confirmée obligatoirement par une seconde réaction appelée immuno-empreinte ou western-blot selon les recommandations (consensus 2006, CNR, EUCALB).

L'interprétation de la sérologie doit tenir compte de plusieurs points essentiels : (i) les anticorps sont souvent non détectables lors de la phase précoce, et le diagnostic sérologique n'est pas indiqué en présence d'érythème migrans ; (ii) les anticorps peuvent persister même en cas de traitement efficace, les sérologies sont donc inutiles pour le suivi du patient; (iii) un traitement antibiotique précoce, lors de la phase primaire peut retarder l'apparition des anticorps et provoquer des résultats sérologiques faussement négatifs.

Suivant les recommandations internationales, les performances des réactifs nécessitent (i) une évaluation de la sensibilité sur des cas confirmés cliniquement et appartenant aux trois stades; (ii) l'utilisation de réactifs de haut niveau de spécificité notamment pour les tests de confirmation par Western Blot (WB) ; (iii) l'évaluation de la spécificité diagnostique sur un groupe de sujets sains, dans la population locale, en précisant si la zone est endémique ou non; (iv) l'évaluation de la spécificité analytique, variant selon la composition antigénique; (v) la prise en compte de la valeur de diagnostic de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps.

La valeur souhaitée de la spécificité des tests est de 90 % pour les tests de première intention (ELISA) et de 95 % pour les tests de confirmation (WB), assortie à chaque fois de la marge d'erreur prédéfinie de façon à tendre à une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % (recommandations CNR-EUCALB). Un état des lieux effectué à partir des notices des réactifs borréliose de Lyme mis sur le marché en France fait apparaître que le nombre de réactifs satisfaisant aux recommandations mentionnées en termes de sensibilité et de

spécificité est de 13/33 pour les réactifs de dépistage et de 9/13 pour les réactifs de confirmation.

L'absence de commercialisation ou de contrôle de qualité inter-laboratoire des autres tests, notamment ceux étudiant la réponse cellulaire T, rend tout avis impossible concernant leur utilisation en routine pour le diagnostic de la maladie de Lyme.

Pour les tests actuellement commercialisés, des études de performances précisant, entre autres, les critères d'inclusion des patients et le stade de la maladie seraient donc hautement souhaitables.

### ➤ **Le débat clinique**

Comme évoqué précédemment, certains malades consultent pour des manifestations subjectives, alors même que la sérologie ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Ces divers symptômes intitulés « post-Lyme » ou « Lyme-like » ou encore « Lyme chronique » sont d'autant plus difficiles à interpréter et à comprendre qu'ils seraient parfois améliorés par les antibiotiques, transitoirement ou définitivement [10, 11]. Bien que l'absence d'amélioration ou une amélioration transitoire ou définitive ne constituent pas en soi une preuve étiologique de la maladie de Lyme, la symptomatologie observée et l'effet potentiel des antibiotiques (effet placebo compris) contribuent à entretenir le doute dans l'esprit des patients et même parfois dans celui des médecins [12].

En fait, cette sémiologie polymorphe persistante après morsure de tique peut s'avérer liée à la présence d'autres agents infectieux, eux aussi transmis par des tiques chez ces patients souvent multi-piqués. Il est donc indispensable de mettre en place les outils, notamment informatiques, permettant de relever l'ensemble des informations cliniques que pourront communiquer ces patients. Ces données seront ensuite étudiées par des épidémiologistes dans le but de définir un poids précis de chaque symptôme et ainsi mieux caractériser cette population sur le plan clinique.

Un premier axe de recherche consistera donc à déterminer précisément sur le plan étiologique le profil de cette population à l'aide principalement d'outils moléculaires et/ou de mise en culture pour être sûr de se situer dans un niveau de preuve proche de 100 %. Les tests sérologiques actuels ne permettent pas d'atteindre ce nécessaire niveau de « gold standard ».

Dans un deuxième temps, et en présence de populations bien caractérisées, comme celles que présente le CNR, une évolution des tests sérologiques sera nécessaire. Ces tests d'une part devront être adaptés à l'épidémiologie des agents pathogènes présents dans la population évaluée, mais devront également satisfaire les tests de sensibilité et de spécificité sur des échantillons sériques, à l'aveugle, en plus de ceux déjà testés par le fabricant.

On ne peut exclure qu'à côté de quelques cas authentiques de borréliose de Lyme ayant échappé au diagnostic biologique, puissent être mis en cause d'autres micro-organismes transmis par les tiques. De nombreuses études ont démontré que d'autres agents pathogènes, seuls ou en association avec *B. burgdorferi*, intervenaient dans le contexte des pathologies liées à la morsure de tiques [5, 6, 14].

Deux études récentes ont permis de confirmer le rôle pathogène des *Bartonella* chez des patients mordus par des tiques. L'une d'entre elles [13] a identifié par culture d'échantillons de patients présentant un tel syndrome de nouvelles espèces de *Bartonella*, pour la plupart parasites des rongeurs.

Pour progresser dans la compréhension de l'origine des troubles chroniques dont souffrent ces patients, il faudra donc, comme nous l'avons dit, améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic biologique (notamment les sérodiagnostics) de la borréliose de Lyme, en étendant le spectre de détection de ces tests vers d'autres espèces de *Borrelia* plus rares

que celles décrites à ce jour [6,7,13,14]. En cas de négativité, ou d'inadéquation clinico-biologique, on recherchera d'autres agents pathogènes transmis par les tiques.

### ➤ **Patients et associations**

En préface à l'examen parlementaire de la nouvelle loi de santé publique qui devrait intervenir cette année, les « 19 propositions du Comité des sages : un projet global pour la stratégie nationale de santé » (dit Rapport Cordier) paru en juin 2013 appellent à « accroître le rôle et l'implication des usagers et de leurs représentants dans l'amélioration du système de santé » et notamment à « promouvoir leur plus grande participation à la définition des politiques publiques, notamment territoriales ; à reconnaître leur rôle dans la production de nouvelles connaissances, et leur implication dans la formation des professionnels de santé ; à associer les usagers et leurs proches à la définition des indicateurs de performance du système et augmenter la prise en compte de leur point de vue ; et à les inciter à participer à la lutte contre le mauvais usage » [15].

En France, deux associations militent en faveur des victimes de la maladie de Lyme : *Lyme sans frontières* (700 adhérents en France et en Belgique), et *France Lyme* (400 membres). Parallèlement à ces deux associations à vocation nationale, d'autres groupements sont de taille plus modeste : *Lyme Ethique* (en sommeil), *Lyme Pyrénées-Gascogne* ou encore *Lympect* (régional)). La densité de ce tissu associatif, au demeurant mal connu, et dont l'essor est récent (post-2007), n'est encore qu'assez faible.

Contrairement à d'autres associations de malades concernant d'autres pathologies, ici l'universalisme (l'association est au service de la santé publique dans un champ de risque donné), le capital social (densité des réseaux de relations avec les scientifiques, les médias et la politique) et la professionnalisation de militants (tendant à devenir des experts reconnus consultés par les pouvoirs publics) font, semble-t-il, défaut.

Patients et associations plébiscitent le recours au témoignage et à la narration de l'expérience personnelle de la maladie face au discours médical. Une meilleure connaissance de ces récits (grâce aux diverses méthodologies anthropologiques ou sociolinguistiques) participerait à l'instauration d'une relation d'écoute plus satisfaisante des patients et de leurs associations par les professionnels de santé. A charge, bien sûr, pour ces associations, de se professionnaliser et de contribuer ainsi efficacement à l'expertise en amont comme à l'élaboration de recommandations en matière de prévention et de prise en charge des malades, dans le cadre d'une coopération réglée avec les instances consultatives [16].

Ce partenariat bien conduit pourrait se déployer selon des modalités à définir : colloques, élaboration d'un « Plan national maladies vectorielles à tiques », développement d'actions de prévention, sans oublier une recherche collaborative où les patients et leurs représentants seraient conviés.

**En conséquence, le HCSP recommande :**

**1. Concernant la prise en charge médicale des patients dont le diagnostic clinique et le diagnostic biologique ne permettent ni de faire un diagnostic probant de maladie de Lyme, ni de l'exclure avec les moyens actuels**

- **d'identifier un groupe de patients manifestant une sémiologie polymorphe persistante après morsure de tiques, qualifié après un bilan initial complet ayant exclu les autres causes (maladies auto immunes, systémiques, néoplasiques, etc.) ;**
- **de rechercher chez ces malades, sur les plans épidémiologique et géographique, d'autres agents pathogènes potentiellement transmis par les tiques ;**

- d'améliorer le diagnostic biologique (sérodiagnostic compris) de la borréliose de Lyme en étendant le spectre de la recherche vers d'autres espèces plus rares que *B. burgdorferi sensu lato* ainsi que vers des co-infections (*Bartonella* et *Borrelia*, *Anaplasma* et *Borrelia*, etc.);
- d'évaluer les traitements antibiotiques chez ces patients en tenant compte des référentiels d'évaluation en vigueur ;
- d'instaurer avec les associations de patients un dialogue et une communication clairs sur les incertitudes et les imperfections diagnostiques actuelles, les avancées de l'épidémiologie, mais aussi les risques éventuels liés à des traitements, à des molécules ou à des associations de molécules ne suivant pas les recommandations, notamment en termes de durée.

## **2. Concernant les performances des outils diagnostiques sérologiques actuels**

- d'effectuer, en dépit de l'absence de standardisation des techniques et de la difficulté à constituer des panels d'étude représentatifs, mais en s'appuyant sur les recommandations approuvées scientifiquement, un contrôle du marché des notices afin d'optimiser les informations et les données de performances fournies par les fabricants ;
- d'évaluer la disparité des souches, l'efficacité des réactifs sur une population bien définie, à l'aveugle, à l'instar de ce qui est réalisé par le CNR ;
- de mettre en place des comparaisons inter et intra laboratoires à l'aide d'un contrôle de qualité dans le but d'évaluer chaque laboratoire selon sa capacité à réaliser le diagnostic biologique, et d'abord les tests sérologiques (accréditation des laboratoires).

## **3. Concernant les pistes de recherche cliniques et diagnostiques**

- de favoriser l'évaluation et la disponibilité des nouveaux moyens diagnostiques, notamment les outils moléculaires à la recherche d'agents infectieux connus ou nouveaux potentiellement transmis par les tiques ;
- de promouvoir rapidement la réalisation de protocoles de recherche multicentrique et multidisciplinaire, clinique, biologique et épidémiologique, afin d'évaluer différents traitements en tenant compte des référentiels d'évaluation en vigueur pour les antibiotiques sur des populations de malades bien définies, avec la collaboration des associations de patients ;

## **4. Concernant les pistes de recherche sociologiques**

- de mieux étudier les associations de défense des malades de Lyme et leurs adhérents ;
- d'encourager les recherches anthropologiques et sociolinguistiques sur les récits et les témoignages des patients à propos de leur maladie, de leurs parcours de soin, etc. ;
- d'encourager les recherches sur les pratiques des loisirs en milieu sylvicole favorisant l'exposition aux morsures de tiques, loisirs traditionnels (chasse) ou nouveaux loisirs (randonnée, etc.), afin de mieux cibler et de mieux adapter les campagnes de prévention.

## Références

- [1] Pour la France, les données d'incidence proviennent de la surveillance nationale du Réseau Sentinelles, du Centre national de référence des *Borrelia* (Paris puis Strasbourg depuis 2012), des études régionales de l'InVS. Les données de séroprévalence proviennent de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les données d'hospitalisations ont été extraites du PMSI. Les données concernant l'hospitalisation sont publiées ici grâce à l'aimable autorisation du Dr Thomas Hanslik (APHP, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt).
- [2] CDC, Press Release, CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year, 19 août 2013 ; 13<sup>e</sup> Conférence internationale sur la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (ICLB 2013), Boston, 18-21 août 2013.
- [3] Clark KL<sup>1</sup>, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci.* 2013 May 23;10(7):915-31 ; Rudenko N<sup>1</sup>, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011 Sep;2(3):123-8.
- [4] Bacon RM<sup>1</sup>, Kugeler KJ, Mead PS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008 Oct 3;57(10):1-9.
- [5] En France, un précédent rapport sur la maladie de Lyme publié par le HCSP en 2010 visait à élaborer des recommandations de prévention à l'attention du grand public et des professionnels de santé : Pr Ch. Perronne (pt), *Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir*, Haut Conseil de la santé publique, 29 janvier 2010, 13 p.
- [6] Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpynov S, et al. Bartonella henselae in Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 329-32.
- [7] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108-32.
- [8] Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wennerås C. First case of human "Candidatus Neohrlichia mikurensis" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(5): 1956-59.
- [9] Loewenich von FD, Geissdörfer W, Disqué C, Matten J, Schett G, Sakka SG, Bogdan C. Detection of "Candidatus Neohrlichia mikurensis" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(7): 2630-35.
- [10] 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. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease" *N Engl J Med* 2007; 357:1422-1430.
- [11] Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, Perronne C, Salomon J. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS), *Med Mal Infect.* 2009 Feb;39(2):108-15.
- [12] Klempner MS<sup>1</sup>, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, Wormser GP. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited, *Am J Med.* 2013 Aug;126(8):665-9.
- [13] Maggi RG, Mozayeni BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, et al. Bartonella spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 783-91.



- [14] Vayssier-Taussat M., Moutailler S., Michelet L., Devillers E., Bonnet S., Cheval J., Hébert C., Eloit M. Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe, PLoS ONE 2013 ; 8(11): e81439.doi:10.1371/journal.pone.0081439
- [15] Un projet global pour la stratégie nationale de santé. Dix-neuf recommandations du Comité des « sages » (Pt : Alain Cordier), juin 2013, 147 p. : pp. 74-5.
- [16] Haute Autorité de Santé, Cadre de coopération avec les associations de patients et d'usagers (avril 2008).
- [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre\\_cooperation\\_associations\\_patients\\_usagers.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre_cooperation_associations_patients_usagers.pdf)

## 1 - Introduction

Par une saisine en date du 12 juillet 2012, le Directeur général de la santé demandait au Haut Conseil de la santé publique « un état des connaissances actualisé sur l'épidémiologie, les techniques diagnostiques et les orientations de traitement de la borréliose de Lyme, ainsi que les axes de recherche éventuels ». Président de la commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP, le Pr Christian Perronne désignait à cet effet, le 2 octobre, le Pr Patrick Zylberman, membre de cette commission, aux fins d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de produire cet état des connaissances dans un rapport assorti d'un projet d'avis (Annexe 1). Dans une lettre du 8 novembre adressée à Mme Françoise Weber, directrice générale de l'Institut de veille sanitaire (InVS), le Pr Roger Salamon, président du HCSP, précisait que, « conscient de la grande évolutivité des connaissances et des points de vue sur cette pathologie », le HCSP veillerait à ce que « cet état des lieux fasse état des controverses et du maximum des points de vue exprimés sur le sujet » (Annexe 2)<sup>1</sup>.

La Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) ainsi que le Collège universitaire des maladies infectieuses et tropicales, la Société française de dermatologie, la Société française de microbiologie, la Société française de neurologie, la Société française de rhumatologie et la Société française de médecine interne ont publié le 13 décembre 2006 un texte long et un texte court reprenant l'ensemble des recommandations sur la prise en charge, le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme présentés lors de la 16<sup>e</sup> conférence de consensus sur les thérapeutiques anti-infectieuses consacrée à la borréliose de Lyme (Borréliose de Lyme, 2006). Le texte court était présenté sous la forme de quatre questions essentielles :

- Quels sont les signes cliniques et les faits épidémiologiques suggérant une borréliose de Lyme ?
- Quelle est la place du laboratoire dans le diagnostic des formes variées de borréliose de Lyme ?
- Quels traitements et quels suivis sont recommandés et nécessaires ?
- Quelles mesures préventives doivent être proposées ?

Tous les éléments présentés dans ce document seront repris et discutés tout au long du présent rapport en relation avec les auditions. Parmi les préconisations avancées, le groupe de travail a retenu :

1. Une définition précise des signes cliniques, et la notion d'un syndrome post-Lyme que nous discutons (voir ci-après).
2. Un diagnostic sérologique en deux étapes ; avec un test Elisa en première intention et confirmé en cas de doute ou de positivité par un test appelé Western-Blot (WB). ou immuno-blot. Si le test Elisa est négatif d'emblée, il n'y a pas lieu de confirmer par un WB. La sérologie n'est pas recommandée dans les phases précoces de la maladie, notamment lors de la survenue de l'érythème migrans (EM). La culture et la PCR peuvent être proposées, dans des formes atypiques ou lors d'enquêtes épidémiologiques, mais ne sont pas recommandées en routine.
3. Le traitement dans les phases précoces reste bien codifié : amoxicilline et doxycycline (sauf chez l'enfant âgé de moins de 8 ans, les femmes enceintes ou allaitantes) pendant une durée de 14 jours, pouvant être prolongé à 21 jours en cas d'EM multiples ou d'EM associé à des signes généraux. Les macrolides peuvent être

---

<sup>1</sup>. Un précédent rapport sur la maladie de Lyme publié par le HCSP en janvier 2010 sous la direction du Pr C. Perronne visait à élaborer des recommandations de prévention à l'attention du grand public et des professionnels de santé : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=138>

proposés uniquement en cas d'allergie. Dans les formes plus tardives, la doxycycline orale reste maintenue. La ceftriaxone remplace l'amoxicilline. Les durées de traitement peuvent aller jusqu'à 28 jours. Un suivi de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement est souhaité. Un suivi sérologique après traitement n'a aucun intérêt.

4. La prévention est liée essentiellement à l'information délivrée au public : connaître le cycle naturel du vecteur, éviter le contact avec les tiques, notion d'habillement protecteur lors de promenades en forêt ou à travers des herbes hautes (pâturages), détection rapide et « techniques » de retrait de la tique après une morsure.

Le groupe de travail s'est attaché au cours de ce travail à évaluer chacun de ces points au regard des auditions réalisées.

En outre, concernant les traitements antibiotiques, l'attention est attirée sur la prise en compte des libellés des autorisations de mise sur le marché en vigueur des spécialités concernées.

Dans la mesure où l'information contenue dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription de l'antibiotique du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses.

Aussi, se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

## **2 – Epidémiologie et contexte**

L'incidence de la maladie de Lyme dans le monde en 2013 est difficile à préciser. En Europe, environ 85 000 cas sont rapportés chaque année (chiffres estimés à partir des données nationales disponibles) (Lindgren, 2006). Cependant, ce (ou ces) chiffre(s) semble(nt) sous-estimé(s) car la déclaration des cas n'est pas obligatoire en Europe et de nombreuses infections restent mal ou non diagnostiquées. En Asie, le nombre de cas se situe autour de 3 450 (Hubalek, 2009).

### **2. 1 - Rappel au sujet du contexte américain**

La maladie de Lyme est devenue la plus fréquente des maladies vectorielles aux Etats-Unis dans les années 1990. Elle le demeure aujourd'hui. Son incidence a triplé entre 1992 et 2009. Une estimation provisoire du nombre d'Américains frappés par la maladie de Lyme publiée par les CDC le 19 août 2013 fait état de 300 000 cas chaque année, soit « environ 10 fois le nombre de cas notifiés annuellement <sup>2</sup> ». Cette estimation de la morbidité due à la borréliose de Lyme est basée sur trois études en cours, l'une examinant les données de près de 22 millions de personnes assurées chaque année sur six ans, la deuxième collectant des données auprès de laboratoires, la dernière s'intéressant aux déclarations spontanées du grand public. Elle vient à l'appui d'études publiées dans les années 1990 indiquant que l'incidence véritable était de 3 à 12 fois supérieure au nombre de cas déclarés. L'estimation de la prévalence est d'autant plus difficile qu'en Amérique du Nord comme en Europe elle est liée à la disparité des vecteurs ainsi qu'à la multiplicité des espèces de *Borrelia* décrites tout récemment (Clark, 2013 ; Rudenko, 2011). La maladie de Lyme n'en apparaît pas moins aux Etats-Unis comme « un énorme problème de santé publique », appelant à l'évidence et de manière urgente encore plus d'efforts de prévention (Bacon, 2008 ; Perronne, 2010).

---

<sup>2</sup>. CDC, Press Release, CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year, 19 août 2013 ; 13<sup>e</sup> Conférence internationale sur la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (ICLB 2013), Boston, 18-21 août 2013.

La borréliose de Lyme était inconnue avant 1977, lorsque le Dr. Allen Steere, un rhumatologue de Yale, rapprocha une épidémie d'arthrite infantile qui sévissait dans la petite ville de Lyme, sur la côte du Connecticut, d'un épisode antérieur d'érythème migrans, érythème causé par la morsure d'une tique, comme on le savait depuis longtemps en Europe. Les signes cliniques de l'infection avaient déjà été décrits par des auteurs allemands dès 1910. En 1982, Willy Burgdorfer, un entomologiste médical du *National Institute of Health's Rocky Mountain Laboratory*, identifiait le spirochète, portant dorénavant son nom, à l'origine de la maladie : *Borrelia burgdorferi*. Devant la multiplicité des espèces actuellement identifiées, nous utiliserons soit le terme *B. burgdorferi sensu lato* (au sens large) pour définir l'ensemble de ces espèces, soit le nom de l'espèce seul au sens strict (*sensu stricto*).

L'érythème migrans (EM) était déjà décrit chez des patients originaires des Etats de la prairie et de la côte du Pacifique à la fin des années 1960. Sur le continent américain, l'histoire de la maladie de Lyme démarre quelques siècles auparavant. *B. burgdorferi* sévissait en Amérique du nord probablement avant même l'arrivée des premiers colons. A cette époque, 90 % de la Nouvelle Angleterre et du futur Etat de New York étaient recouverts de forêts. La nature bénigne de la maladie au premier stade, comparé aux terribles fléaux qui ont marqué l'histoire des maladies infectieuses en Amérique du nord (fièvre jaune, choléra, peste), explique sans doute que *B. burgdorferi* soit restée si longtemps ignorée.

L'émergence de l'infection à *B. burgdorferi* en tant que problème de santé publique a plusieurs origines.

En premier lieu, le démantèlement de la recherche en santé publique aux Etats-Unis au cours des années 1970 et 1980, alors que l'on croyait que « le chapitre des maladies infectieuses était clos » (William Stewart, *surgeon general*, 4 décembre 1967<sup>3</sup>), a été propice à l'ignorance de l'existence de la maladie de Lyme.

Les changements écologiques intervenus au cours des XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles dans le nord-est et l'ouest du pays en sont une deuxième raison. En Amérique du nord, le vecteur de la maladie de Lyme est une tique aux pattes noires, *Ixodes scapularis* (*I. dammini*). Un des réservoirs de *I. scapularis* est le daim (le principal réservoir de la tique comme du spirochète est néanmoins la souris à pattes blanches, *Peromyscus leucopus*). *B. burgdorferi* infecte *I. scapularis*, qui dépend des daims pour son alimentation et donc sa survie. Or, au cours du XVIII<sup>e</sup> siècle et de la première moitié du XIX<sup>e</sup>, à cause de la déforestation, les daims ont presque complètement disparu du nord-est des Etats-Unis. Presque, disons-nous, car l'on trouvait encore dans les années 1940 *I. scapularis* et *B. burgdorferi* à Long Island, par exemple, dans l'Etat de New York.

Avec l'abandon des cultures à la périphérie des villes de la Nouvelle Angleterre – abandon qui s'esquisse déjà dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, lorsque l'ouverture du canal Erié permet la mise en culture de la vallée de l'Ohio – le paysage a beaucoup changé. Les forêts ont repoussé, et, avec les forêts, est revenu le daim. Le daim, la souris et les tiques ont dès lors recommencé à prospérer. Ces changements ont rétabli les conditions optimales de la prolifération de *I. scapularis* et donc de *Borrelia* à l'origine de l'épidémie de Lyme – Lyme, petite ville située justement sur le continent en face de la pointe nord de Long Island.

L'infection continue de progresser. En 1993, on estimait que, dans les zones de forte endémie, 10 % de la population était infectée. Ironie de l'histoire, la (ré)émergence de *B. burgdorferi* aux Etats-Unis est une conséquence du reboisement du pays. Les forêts ont regagné du terrain sur le paysage agricole, pour le plus grand plaisir de populations péri-urbaines avides de nature et d'environnement sauvage. Or vivre au contact de la nature n'est pas forcément une bonne chose du point de vue de la transmission des maladies infectieuses. Et ce d'autant plus que depuis le début des années 1980, sur les 87 nouvelles

---

<sup>3</sup>. W. T. Stewart, *A Mandate for State Action*, allocution prononcée devant l'Association of State and Territorial Health Officers, Washington DC, 4 décembre 1967.

espèces d'agents pathogènes identifiées comme susceptible d'infecter l'homme, 80% ont un réservoir animal, sauvage ou domestique (Woolhouse, 2007).

Le grand point de discussion à propos de la maladie de Lyme tient à la prise en charge et à la durée du traitement antibiotique des formes tardives de la maladie. La situation outre-Atlantique est ici tout à fait analogue à celle que nous connaissons en Europe et en France. Tout le monde est intéressé au problème : médecins, patients et assureurs, lesquels refusent de couvrir l'antibiothérapie de longue durée dans la mesure où l'opinion scientifique est partagée quant à son effet vis-à-vis de l'amélioration des symptômes observés notamment dans les phases tardives et décrits par les patients (Wahlberg, 1994 ; Donta 1997 ; Oksi 1999 ; Nowakowski 2003; Baker 2008 ; Klempner 2013 ; DeLong 2012 ; Cameron 2009). L'augmentation récente de son incidence, en particulier dans le Connecticut (il en va de même pour la babésiose), ont définitivement sorti la maladie de Lyme de son obscurité.

Le conflit se concentre sur la définition du périmètre géographique de survenue de l'infection à *B. burgdorferi*. Sous la pression de certains médecins et d'associations de malades, les pouvoirs publics se persuadent que ce périmètre est plus large que ne veulent bien en convenir les scientifiques. Les dissensions font rage entre une société savante, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), qui a publié en 2006 des recommandations observées par la profession (confirmés en 2010 par un panel d'experts), et un collège de praticiens (l'*International Lyme and Associated Diseases Society* - ILADS) qui conteste ces recommandations et défend la thèse de la maladie de Lyme chronique nécessitant une antibiothérapie au long cours<sup>4</sup>. Disputes d'experts, relayées avec une grande animosité par les récriminations de la société civile à l'encontre du corps médical et des pouvoirs publics. Sponsorisés par des associations de malades telles le *Lyme Action Network*, ou par des forums prompts à en découdre avec le corps médical tels les *Lyme Policy Wonk*, *Touched by Lyme*, *Living the Lyme Life*, les conférences régionales se multiplient autour des questions controversées des diagnostics et des traitements (Specter, 2013). De son côté, l'industrie pharmaceutique sponsorise des études sur le traitement antibiotique de la maladie (Barbour et Fish, 1993).

## 2.2 - France

Les données présentées ont été obtenues à partir d'une revue des articles publiés dans des revues scientifiques, des rapports disponibles sur les sites de structures impliquées dans la surveillance de cette maladie et de documents non publiés. La période d'étude est comprise entre 1986 et 2012.

Pour la France, les données d'incidence proviennent des études publiées, de la surveillance nationale du Réseau Sentinelles, des études régionales du Centre national de référence des *Borrelia* (Paris puis Strasbourg depuis 2012), des données sérologiques recueillies par certains laboratoires ainsi que des études régionales de l'InVS. Les données de séroprévalence proviennent des études de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les données d'hospitalisations ont été extraites du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

---

<sup>4</sup> Ces disputes sont suivies de près par les associations françaises de patients. Voir la conférence du Dr Richard Horowitz, Strasbourg 15-16 juin 2013, organisée par Lyme sans frontières. Mme Judith Albertat, présidente de Lyme sans frontières, nous a aimablement adressé le DVD vidéo de la conférence du Dr Horowitz. Nous l'en remercions.

En France, pour la période allant de 1986 à 2012<sup>5</sup> (Maggi, 2012), l'incidence de la borréliose de Lyme varie entre 36 et 43 cas pour 100 000 habitants (moyenne : 27 000 cas/an). Pour la période allant de 2009-2011, l'estimation annuelle de l'incidence nationale de la borréliose de Lyme était en moyenne de 43 cas/100 000 (27 000 cas par an) et stable au cours des trois années.

Il existe des disparités régionales (>100/100 000 pour l'Alsace et la Meuse, 50-100/100 000 pour la Champagne-Ardenne, l'Auvergne, la Franche-Comté, le Limousin, la région Rhône-Alpes, < 50/100 000 pour le Centre, la Basse-Normandie et l'Aquitaine). La diversité des taux d'incidence se retrouve aussi à l'échelon cantonal. Les tendances temporelles des estimations d'incidence nationale, régionale et départementale sont globalement stables. Dans le département de la Meuse, l'incidence, suivie depuis huit ans, est restée élevée (195/100 000 habitants), alors qu'elle a diminué en Auvergne (78 *versus* 92/100 000 habitants en 2008). Le taux est faible en Basse-Normandie (10/100 000 habitants). Sur 1 222 cas étudiés par le CNR (2006-2009), 1040 (85 %) étaient des érythèmes migrans, 60 (5 %) des atteintes articulaires, 59 (5%) des atteintes neurologiques, 42 (3 %) des atteintes cutanées et 16 (1 %) des atteintes ophtalmologiques ou cardiaques.

La proportion de patients séropositifs pour la borréliose de Lyme parmi ceux testés dans certains laboratoires est en moyenne respectivement de 6 % à 8,5 % sans variation significative au cours du temps. Cette proportion est plus élevée dans les départements de l'est et du Massif Central atteignant 10 % à 40 %. Toutefois, ces données ont des limites : en effet, il n'existe aucun renseignement sur les formes cliniques et les patients présentant un érythème migrans n'effectuent pas systématiquement une sérologie.

Le nombre moyen d'hospitalisations par an pour une borréliose de Lyme est estimé à 954 avec un taux estimé à 1,5/100 000 habitants. Ce nombre d'hospitalisations est resté stable au cours de la période 2004-2009. Le taux d'hospitalisations par région présente aussi une grande diversité (élevé en Alsace et dans le Limousin, plus bas dans les départements du Sud et du Nord de la France).

Les enfants (5-9 ans) et les adultes (50-64 ans) sont les plus touchés. Les forestiers et les chasseurs sont les principaux groupes à risque. Les séroprévalences estimées par les études de la MSA entre 1989 et 2007 chez des forestiers dans certains départements de l'Ouest, de l'Est et en Ile-de-France étaient comprises entre 14 % et 22 %. A l'inverse la séroprévalence observée chez les personnels administratifs ou les donneurs de sang était respectivement de 3,7 % et 3,2 %.

En résumé, en France, en termes d'incidence, les données disponibles à ce jour estiment le nombre moyen annuel de cas de borréliose de Lyme à 27 000, soit un taux d'incidence annuel moyen estimé à 43 cas pour 100 000 habitants. Il existe des disparités régionales avec des régions de forte incidence (100/100 000 pour l'Alsace et la Meuse), d'incidence intermédiaire (50-100/100 000 pour la Champagne-Ardenne, l'Auvergne, la Franche-Comté, le Limousin, la région Rhône Alpes) et de faible incidence (< 50/100 000 pour le Centre, la Basse-Normandie et l'Aquitaine). La tendance d'évolution est globalement stable.

### **2.3 – Europe (France exceptée)**

Les données européennes proviennent de trois revues de la littérature, une première publiée en 2006 par l'OMS Europe, à référencer une deuxième de Z. Huballek publiée dans un ouvrage sur la borréliose de Lyme en 2009, une revue disponible en ligne sur le site de

---

<sup>5</sup> Pour la France, les données d'incidence proviennent de la surveillance nationale du Réseau Sentinelles, du Centre national de référence des *Borrelia* (Paris puis Strasbourg depuis 2012), des études régionales de l'InVS. Les données de séroprévalence proviennent de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les données d'hospitalisations ont été extraites du PMSI. Les données concernant l'hospitalisation sont publiées ici grâce à l'aimable autorisation du Dr Thomas Hanslik (APHP, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt).

*l'European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)* ainsi que des informations diffusées sur les sites des instituts de santé publique allemand (RKI) et néerlandais (RIVM).

En Europe, le nombre de cas annuel moyen est estimé entre 65 000 et 85 000, avec d'importantes variations régionales (côte de la Baltique en Suède, Slovénie, région du Brandebourg en Allemagne). Un pic diagnostique d'érythème migrans est rapporté en juin et juillet dans la majorité des pays du nord et du centre de l'Europe et un second pic dans les pays du sud de l'Europe à la fin de l'été et au début de l'automne.

Les séroprévalences estimées varient dans des populations exposées aux tiques entre 0,2 % au Royaume-Uni et 48 % en Pologne. En ce qui concerne la population générale, elles varient de 1 % en Grèce à 33 % en Pologne. Comme en France, on observe d'importantes variations régionales au sein des pays européens avec certains « points chauds » (côte Baltique de la Suède, Slovénie, *Land* de Brandebourg en Allemagne).

L'évolution temporelle de l'incidence est variable suivant les pays, certains rapportant une tendance à la stabilité (Slovaquie, Hongrie, Lettonie, Croatie, République Tchèque) et d'autres, comme les Pays-Bas et l'Allemagne une tendance à l'augmentation depuis les années 1990. Aux Pays-Bas, l'incidence de l'érythème migrans a été multipliée par 3 entre 1994 et 2009 et le nombre estimé annuel d'hospitalisation multiplié par 2,5 entre 1994 et 2005. Une extension géographique progressive à l'ensemble du pays a également été observée.

En Allemagne, la surveillance de la borréliose de Lyme, réalisée dans six *Ländern*, montre une diversité géographique entre ces différentes régions. Une augmentation d'incidence a surtout été observée dans le *Land* de Brandebourg. Dans ce *Land*, l'incidence est passée de 2/100 000 en 1996 à 71/100 000 en 2009. Dans certaines villes, des incidences allant jusqu'à 300 cas/100 000 ont été rapportées en 2003.

La répartition par âge et sexe est similaire dans la majorité des pays. Il existe une distribution bimodale de l'âge : un premier petit pic chez les enfants (5-9 ans), et un deuxième pic plus élevé chez les adultes âgés de 50-64 ans. Les groupes à risque sont représentés par les forestiers et les chasseurs.

## **2.4 – Résumé**

En France, comme en Europe, la validité et la comparabilité temporelle et géographique de ces données restent cependant limitées en raison du polymorphisme clinique et des difficultés diagnostiques de la borréliose de Lyme, des différences méthodologiques liées à la diversité des types d'étude, des sources de recensement des cas, des définitions de cas, des tests biologiques et des méthodes d'estimation de l'incidence. Malgré ces limites, les données en France sont cohérentes entre les différentes études. Pour la période allant de 2009-2011, l'estimation annuelle de l'incidence nationale de la borréliose de Lyme était en moyenne de 43 cas/100 000 (27 000 cas par an), stable au cours des trois années. Les données recueillies indiquent également une diversité régionale importante avec des incidences élevées dans l'Est et le Massif Central, plus basses dans l'Ouest et le Sud, et une stabilité temporelle. Comparée aux pays européens, la France se situe parmi les pays ayant un taux intermédiaire d'incidence nationale de la borréliose de Lyme.

## **3.- Histoire naturelle de la maladie. Eléments de la biologie des tiques en relation avec la transmission d'agents pathogènes**

Les tiques sont des arthropodes hématophages présentant un intérêt remarquable en médecine humaine et vétérinaire. Elles sont les vecteurs d'un grand nombre d'agents pathogènes qu'elles acquièrent et transmettent au cours de leurs repas sanguins sur un hôte vertébré. Au niveau mondial, les tiques sont considérées comme le deuxième vecteur

arthropode de maladies infectieuses après les moustiques (Parola, 2001).

Parmi les tiques, *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus largement répandue en France et en Europe (Sanogo, 2003). Elle accepte plus de 300 espèces d'hôtes et ses trois stades de développement sont susceptibles de s'attaquer à l'homme. Elle est vectrice des espèces bactériennes à l'origine de la maladie de Lyme en Europe mais également d'autres agents bactériens (ex : *Anaplasma phagocytophilum*, agent de l'anaplasmose granulocytaire chez l'homme et les bovins ; *Neoehrlichia mikurensis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia spp.*, *Bartonella spp.*,....), parasitaire (*Babesia sp.* responsable de babésiose chez l'homme et l'animal) et viraux (virus de l'encéphalite à tique) (Brouqui *et al*, 2004). Etant donné leur importance en santé humaine et animale et sachant que seules les espèces du genre *Ixodes* sont capables de transmettre les agents de la maladie de Lyme, nous ciblerons donc le compte rendu sur les espèces de ce genre.

### **3.1 - Généralités sur les tiques *Ixodes spp.***

#### **3.1.1 – Taxonomie**

Les tiques sont des arthropodes appartenant au sous-embranchement des Chélicérates et à la classe des Arachnides. Leur ordre, celui des Acariens, regroupe plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène et adapté à de nombreux milieux. Il existe trois familles de tiques dont une représentée par une unique espèce décrite :

- *Nuttalliellidae* : représentée par l'espèce *Nuttalliella namaqua*. Cette tique demeure très peu connue.
- *Argasidae* : ou tiques molles. Elle compte environ 180 espèces réparties en trois genres principaux : *Argas*, *Otobius* et *Ornithodoros*. Ces tiques ont la particularité de posséder un tégument dépourvu de sclérification, ce qui leur vaut le nom de tiques molles, et de se nourrir plusieurs fois pendant quelques heures au maximum sur un hôte mammifère.
- *Ixodidae* : ou tiques dures. Cette famille comprend 13 genres et environ 650 espèces.

#### **3.1.2 - Cycle biologique des tiques dures**

Les *Ixodidae* sont des acariens de grande taille (entre 2 mm et 30 mm selon le stade, larve, nymphe ou adulte). Elles sont caractérisées par la présence d'une plaque dure sur la partie dorsale du corps, le « scutum », présent à toutes les stases de la tique. Chez les mâles, cette plaque recouvre entièrement la surface dorsale. Chez les larves, les nymphes et les femelles, seule la partie antérieure est recouverte, le reste du corps étant recouvert par un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin. Ce n'est qu'à la stase adulte que les mâles et les femelles peuvent être morphologiquement différenciés. Chaque stase se termine par un unique repas sanguin, qui dure plusieurs jours (de 2 à 3 jours pour les larves jusqu'à 7 à 13 jours pour les adultes femelles), suivi d'une mue pour les larves et les nymphes ou d'une ponte pour les adultes femelles. Les larves et les nymphes muent respectivement en nymphes et en adultes. Les mâles adultes, quant à eux, ne se nourrissent pas.

L'accouplement a lieu sur l'hôte ou sur le sol et est régulé par des phéromones sexuelles. La fécondation de la femelle est indispensable pour que celle-ci puisse finir son repas sanguin. Une fois gorgées, les tiques femelles accouplées se laissent tomber de leur hôte et cherchent un endroit ombragé pour effectuer leur ponte qui comprend une très grande quantité d'œufs (environ 20 000 œufs chez les tiques *I. ricinus*). Les tiques *Ixodes* ont un cycle gonotrophique et les femelles meurent de dessiccation après l'oviposition.

Les tiques *I. ricinus* sont principalement associées aux forêts mais sont également présentes dans des habitats ouverts tels que les pâtures (Boyard, 2007). La densité des tiques est autant liée aux associations végétales, à l'hygrométrie, aux cycles saisonniers qu'à la diversité des hôtes. Le climat, qui influence la végétation, les températures et l'hygrométrie,



est le facteur prépondérant de la présence de tiques. Lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables, elles entrent alors en diapause, état caractérisé par une chute du métabolisme et du développement retardé.

Les tiques *I. ricinus* sont ainsi actives à des températures situées entre 7 et 25°C. Elles sont quasiment inactives à des températures inférieures ou lorsque la chaleur est intense et accompagnée d'une hygrométrie basse. En France, leur période d'activité s'étend de mai à octobre, avec un ralentissement en juillet-août, elles sont présentes sur tout le territoire à l'exception du pourtour méditerranéen (Georges, 2005).

Les tiques passent plus de 90 % de leur temps en vie libre (Needham, 1991). Contrairement à d'autres arthropodes hématophages, leur déplacement est réduit. Elles ont développé un système de détection sensible à des stimuli divers indiquant la présence d'un hôte tels que la reconnaissance de gaz produits par les ruminants (Donzé, 2004), les vibrations de l'air, la variation de température associée avec la présence d'un animal à sang chaud (Parola, 2001). Après avoir détecté la présence d'hôtes, elles se postent à l'affût au sommet d'une brindille. Lors du passage de l'hôte, elles s'attachent à ce dernier afin d'effectuer leur repas sanguin.

### **3.2 - Agents pathogènes transmis par les tiques du genre *Ixodes***

Les tiques du genre *Ixodes* sont capables de transmettre à l'homme un très grand nombre d'agents pathogènes qu'elles acquièrent soit au cours de leur repas sanguin, soit qu'elles maintiennent par transmission transovarienne. La très grande diversité des agents pathogènes transmis par la tique *I. ricinus* est en grande partie expliquée par son spectre d'hôte très large. En effet, les trois stases confondues peuvent se nourrir sur plus de 300 espèces d'hôtes différents, allant des oiseaux aux mammifères de toute taille. Quatre-vingt-dix pour cent des larves vont se nourrir de préférence sur des micromammifères ou des oiseaux de petite taille. Les nymphes vont se nourrir indifféremment sur des mammifères de toute taille et les adultes vont privilégier les animaux de grande taille (Parola, 2001; Estrada-Pena, 2004). L'homme est, quant à lui, un hôte possible pour chacune des trois stases. Ce schéma d'infection est couramment admis mais il est de plus en plus suggéré que les larves, dont la petite taille rend difficile la détection, puissent aussi se nourrir sur des hôtes de grande taille. Parmi ces agents pathogènes, nous distinguons des bactéries (*B. burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, *Neohhrlichia mikurensis*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*), des parasites (*Babesia* spp.) et enfin des virus (majoritairement TBE). A part *B. burgdorferi sensu lato*, agent de la maladie de Lyme et le virus de l'encéphalite à tiques, qui induisent des signes cliniques relativement caractéristiques, la majorité de ces agents pathogènes sont à l'origine de signes cliniques peu spécifiques (fièvres, douleurs musculaires, fatigue, etc.). Ils sont en fait difficilement détectables car très peu connus et sont donc très rarement diagnostiqués.

Par ailleurs, les tiques peuvent transmettre simultanément, en théorie, plusieurs micro-organismes, lorsqu'elles sont infectées par plusieurs agents pathogènes, entraînant des cas cliniques probables de co-infections entre *B. burgdorferi* et *Bartonella* par exemple.

### **3.3 - Impact de l'écologie et du cycle de vie des tiques *Ixodes ricinus* sur la transmission d'agents pathogènes**

C'est au cours du repas sanguin que les tiques seront infectées par des agents pathogènes présents dans le sang de l'hôte vertébré. Cependant, afin que les tiques soient vecteurs d'un agent pathogène, ce dernier (i) doit persister dans la tique à travers les stases (transmission trans-stadiale) car chaque stase n'effectue qu'un unique repas de sang ; et/ou (ii) doit se transmettre de la mère aux œufs (transmission trans-ovarienne) pour être ensuite transmis par les larves issues de ces œufs.

Au cours de la transmission trans-stadiale, les agents pathogènes vectorisés persistent dans les tiques à travers les mues. C'est le cas de *B. burgdorferi* sensu lato (Piesman, 1989) et d'*Anaplasma phagocytophilum* (Liz, 2002). Au cours de la transmission transovarienne, les adultes femelles vont transmettre les agents pathogènes à leur descendance: les larves seront alors infectées. Cette transmission a été décrite pour *Babesia* spp. (Bonnet, 2007 (b)) ou encore *F. tularensis*. Les trois stades des tiques, larves, nymphes et adultes sont alors toutes trois des stases potentiellement infectantes.

### **3.4 - Rôle de la salive des tiques Ixodes**

#### **3.4.1 - La nutrition**

Contrairement à d'autres arthropodes hématophages, les tiques dures ont la particularité de se gorger sur une longue durée. Une fois sur l'hôte, elles se déplacent afin de trouver une zone fortement vascularisée puis s'ancrent solidement à l'aide de leur hypostome. Lorsque les tiques se préparent à insérer l'hypostome dans la peau de l'hôte, un flux de salive est produit puis envoyé vers les pièces buccales. Un flux de ciment entre dans la plaie et baigne l'hypostome et les chélicères. Ce ciment durcit très rapidement et permet aux parties buccales d'être fermement fixées.

Afin d'éviter toute réaction de défense de l'hôte, la tique a développé des adaptations lui permettant de dissimuler sa présence. Elle se fixe généralement dans un endroit discret et de façon indolore. Ses chélicères sont capables de couper l'épiderme sans douleur, sa salive de digérer progressivement les tissus de l'hôte et d'ouvrir graduellement la voie à la pénétration de l'hypostome dans la peau, sans éveiller l'attention de l'hôte. Par la suite, la tique alterne des cycles d'ingestion du sang et de sécrétions salivaires (Stone, 1983).

Cependant, cette insertion de l'hypostome à travers la peau de l'hôte cause des dommages au niveau de l'épiderme et du derme tels que la rupture locale de vaisseaux sanguins. Cette effraction de la barrière cutanée devrait normalement provoquer la mise en place de réactions comme la vasoconstriction et la coagulation ainsi qu'une réaction inflammatoire. Les sécrétions salivaires de la tique contiennent en effet des substances protéiques et des antigènes, susceptibles d'activer les réponses immunitaires de l'hôte. En conséquence, la fixation de la tique ne pourrait pas se prolonger plusieurs jours sans l'intervention primordiale de substances inhibitrices de la réponse inflammatoire présentes dans les glandes salivaires. Pour contourner les défenses de l'hôte, des composants de la salive agissent à proximité immédiate du site de morsure, maintenant le sang liquide et prévenant les réactions inflammatoires et immunitaires (Steen, 2006) tout au long du gorgement de la tique.

C'est au cours de ce processus de gorgement que les bactéries potentiellement présentes chez l'hôte sont ingérées par la tique par le biais du sang et/ou que les bactéries présentes chez la tique vont être transmises par la salive.

#### **3.4.2 - Interactions entre les agents pathogènes et la tique**

Le comportement et les interactions des bactéries pathogènes avec la tique après l'étape d'ingestion demeurent peu connus. Les études réalisées sur le sujet sont centrées sur les interactions entre les tiques *Ixodes* (*I. scapularis* en Amérique, *I. ricinus* en Europe et *I. persulcatus* en Russie) et *Borrelia burgdorferi* ou *Anaplasma phagocytophilum*.

Lors de son ingestion par la tique *I. scapularis*, *B. burgdorferi* produit une protéine de surface, OspA (pour *Outer Surface Protein A*) (Schwan, 1995 ; De Silva, 1997). Une fois entrées dans l'intestin, les bactéries s'y établissent par l'intermédiaire d'une interaction protéine-protéine impliquant OspA et une protéine de l'intestin de la tique appelée TROSPA (pour *Tick Receptor of OspA*) (Pal, 2004). Cette interaction permet la fixation des bactéries à l'intestin, protégeant les spirochètes de la digestion et des défenses immunitaires de l'intestin de la tique. Elle y reste ancrée pendant la mue et jusqu'au prochain repas sanguin. Le début du repas suivant permet la réplication de la bactérie, son nombre augmentant de façon

exponentielle. Cette étape semble être une préparation à la migration de l'intestin vers les glandes salivaires *via* l'hémolymphe. Après trois ou quatre jours d'attachement de la tique à l'hôte, les bactéries envahissent différents tissus et sont présentes dans la salive (Benach, 1987 ; Ribeiro, 1987). Cependant, chez d'autres espèces de tiques (*I. ricinus* & *I. persulcatus*) transmettant des bactéries appartenant au complexe *B. burgdorferi* sensu lato (*B. garinii* & *B. afzelii*), il existe une transmission dès le premier jour d'attachement de la tique à son hôte (Schwan, 2002). Ces données suggèrent une potentielle localisation des bactéries dans les glandes salivaires en l'absence du stimulus du gorgement sanguin.

Au moment de sa migration, la bactérie diminue la production d'OspA et la tique diminue sa production de TROSPA (Pal, 2004). Cette diminution synchronisée dans la production des protéines facilite le détachement du spirochète de l'intestin et s'accompagne d'une augmentation d'OspC (pour *Outer Surface Protein C*), une autre lipoprotéine bactérienne de surface (Schwan, 1995), dont l'expression semble faciliter la sortie des spirochètes de l'intestin ainsi que leur entrée dans les glandes salivaires (Pal, 2004).

Une fois établie dans les glandes salivaires, une nouvelle liaison protéique s'établit entre la protéine OspC et une protéine de la tique, Salp15 (pour *Salivary gland protein 15kDa*) qui recouvre la surface de la bactérie (Ramamoorthi, 2005).

La durée de transmission de la bactérie aux tiques, courte, voire inexistante, pendant le premier jour de fixation, maximale au cours du troisième jour chez les nymphes *I. scapularis* (Piesman, 1987 ; Ribeiro, 1987) correspond au temps de multiplication de la bactérie, au switch des protéines OspA en OspC et à la dispersion dans la tique.

Ces données expliquent pourquoi le risque de transmission de l'agent de la maladie de Lyme augmente avec le temps d'attachement des tiques et confortent l'existence de processus complexes qui doivent se mettre en place pour que la transmission puisse être effective.

### **3.4.3 - Transmission de l'agent pathogène à l'hôte vertébré**

Le gorgement des tiques permet aux bactéries de disposer du temps nécessaire pour effectuer leur migration vers les glandes salivaires (dans le cas de *B. burgdorferi*) et/ou de se multiplier dans les glandes salivaires (*B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum*) afin d'être transmises à l'hôte via la salive des tiques. Une fois entrées dans l'hôte, le système immunitaire inné de celui-ci représente le premier obstacle pour les bactéries. Cependant, comme mentionné précédemment, la salive de tique elle-même produit des substances capables d'inhiber le système immunitaire non spécifique en bloquant la cascade de réaction du complément, supprimant ainsi la réponse inflammatoire et immunitaire au niveau du site de morsure.

Les bactéries pénétrant dans l'hôte vertébré avec les composants de la salive des tiques peuvent bénéficier de la protection de protéines salivaires anti-complément comme ISAC (pour *I. scapularis Salivary Anticomplement*) (Valenzuela, 2000). Cette protéine inhibe la voie alterne de la cascade du complément par inhibition de la C3-C5 convertase (enzyme clé de l'activation de l'action du complément). Par ailleurs, les bactéries possèdent également leur propre mécanisme de résistance pour faire obstacle au complément de l'hôte (Kraiczy, 2001).

Les liaisons spécifiques établies au niveau des glandes salivaires de la tique, comme le démontre l'exemple de la liaison Salp15/OspC de *B. burgdorferi*, peuvent également jouer un rôle au sein de l'hôte. Les *Borrelia* sortant des glandes salivaires des nymphes *I. scapularis* sont couvertes de la protéine salivaire Salp15, qui reste liée au spirochète *via* OspC lors de son entrée dans l'hôte. Cette protéine salivaire inhibe l'activation des lymphocytes T et la prolifération des cellules T CD4 par inhibition des flux de calcium (Garg, 2006 ; Anguita, 2002). La production d'OspC est ainsi essentielle à l'établissement de l'infection dans l'hôte vertébré (Grimm, 2004).

La persistance de la bactérie chez l'homme (ou l'hôte réservoir) résulte d'interactions spécifiques entre la bactérie et des molécules de tiques. La nécessité de ces interactions

spécifiques suggère fortement que les bactéries responsables de la maladie de Lyme ne sont transmises avec une efficacité maximale que par le biais de leur vecteur, la tique du genre *Ixodes*.

### **3.5. Autres voies de transmission d'agents pathogènes par les tiques *Ixodes***

L'infection de l'hôte par la salive est la voie d'infection majeure des agents pathogènes vectorisés par les tiques. Cependant, les tiques peuvent transmettre des microorganismes par d'autres voies (Lane, 1994) : *via* la régurgitation (éventuellement *B. burgdorferi* chez les tiques *I. ricinus*) et les fèces (*C. burnetii*). Certains agents pathogènes pourraient être transmis par plusieurs de ces voies.

## **4 - Les tests diagnostiques**

### **4.1 - Caractéristiques et problématiques associées**

#### **4.1.1. L'agent pathogène : *Borrelia***

Le genre *Borrelia* appartient à l'ordre des Spirochètales et à la famille des *Spirochaetaceae*, où l'on retrouve également le genre *Treponema* et son espèce pathogène principale pour l'homme *Treponema pallidum* ou agent de la syphilis. Comparativement, le genre *Borrelia* comporte plusieurs espèces pathogènes :

- en Europe : *Borrelia burgdorferi sensu lato* : *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii*, et *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, deux espèces potentiellement pathogènes ;
- aux Etats-Unis : *Borrelia burgdorferi* stricto sensu est la principale espèce impliquée.

Cette diversité est à l'origine des difficultés de diagnostic rencontrées en Europe par rapport aux Etats-Unis : le diagnostic est plus difficile en Europe qu'aux Etats-Unis en raison de l'hétérogénéité des espèces pathogènes impliquées et son impact dans la composition des réactifs utilisés pour le diagnostic.

#### **4.1.2 - Les antigènes**

Les antigènes les plus communément impliqués dans la composition des réactifs Elisa ou Immunoblot, sont énumérés dans l'Annexe 3. Ces antigènes peuvent être spécifiques d'espèce ou commun entre espèces de *Borrelia*, ou commun à d'autres spirochètes notamment appartenant à la même famille comme *T. pallidum* agent de la syphilis (par exemple la flagelline). Les anticorps présents dans le sérum des sujets infectés réagiront avec les seuls antigènes présents dans le réactif conduisant à une réponse positive.

#### **4.1.3 - L'immunité : interprétation de la sérologie**

##### **4.1.3.1 - Cinétique de l'immunité**

Dans la borréliose de Lyme le développement de l'immunité chez le sujet piqué par une tique est tardif. Cette évolution progresse lentement au cours des trois phases caractéristiques de la maladie qui sont : la phase I caractérisée par l'érythème migrans (EM), la phase II définie par la neuroborréliose aiguë (NB), et la phase III caractérisée à la fois par l'acrodermatite chronique atrophique (ACA) et l'arthrite de Lyme (Annexe 4).

Au cours de la phase primaire, les IgM n'apparaissent que deux à six semaines après la morsure de la tique et seulement dans 40 à 60 % des cas. La recherche des anticorps ne présente donc aucun intérêt dans cette phase.

Au cours de la phase II les anticorps sont présents dans 70 à 90 % des cas : ainsi, devant un résultat négatif il peut être utile de refaire un dosage quatre à six semaines

plus tard afin de vérifier une éventuelle ascension des anticorps ou de faire une ponction lombaire en présence de signes neurologiques.

Enfin, les anticorps sont en général présents dans la phase tertiaire de la maladie.

#### **4.1.3.2 - Interprétation des résultats**

L'interprétation de la recherche d'anticorps de la borréliose doit toujours se faire au regard du tableau clinique (Annexe 5).

On peut ainsi admettre que devant un résultat douteux ou négatif associé à un tableau clinique évocateur un second prélèvement permettra de conclure. Des résultats positifs dans les deux classes d'anticorps conduisent à la réalisation d'un Immunoblot afin de confirmer le résultat.

L'interprétation de ces résultats doit aussi prendre en compte que :

- les Ac peuvent persister longtemps même en cas de traitement efficace. Les contrôles ne sont pas utiles pour le suivi d'un traitement ;
- une baisse de la protéine VlsE peut permettre de conclure à un succès thérapeutique. Mais l'absence de diminution ne signe pas un échec thérapeutique ou une indication à retraiter, tout dépend de la clinique ;
- la présence d'Ac peut être due à une infection préalable passée inaperçue.

Un traitement antibiotique précoce, avant tout prélèvement à visée diagnostique, lors de la phase I, peut retarder l'apparition des anticorps et provoquer des résultats faussement négatifs.

#### **4.1.4 - Référentiels (recommandations scientifiques et réglementation)**

##### **4.1.4.1 - Recommandations scientifiques**

Un certain nombre de recommandations issues de plusieurs conférences de consensus ont été arrêtées à l'échelon international, européen et national et concernant les démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Les recommandations nationales publiées en France sont issues de la 16<sup>e</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de 2006. Publiées en 2011 par des experts appartenant à huit pays différents, les recommandations de l'EUCALB sont le produit d'une analyse nouvelle de la littérature existante à la lumière des particularités européennes.

##### **4.1.4.2 - Rappel réglementaire de la mise sur le marché des réactifs**

Les réactifs de la borréliose de Lyme, qu'ils soient de type ELISA, tests rapides ou Immunoblot sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) au titre de la directive 98/79/CEE relative aux DMDIV.

Pour rappel, le marquage CE du DMDIV est sous la responsabilité du fabricant. Pour être mis sur le marché le dispositif doit répondre aux exigences essentielles énumérées dans la directive précitée notamment en termes de performances et d'état de l'art.

#### **4.1.5 - Techniques de diagnostic biologique disponibles**

Les techniques disponibles sont nombreuses et permettent un diagnostic direct c'est-à-dire la mise en évidence de *Borrelia* ou indirect par la recherche d'anticorps IgM ou IgG témoins de la réponse de l'hôte infecté.

##### **4.1.5.1 - Diagnostic direct**

Il est difficile en raison notamment de la localisation tissulaire et de la faible quantité de la bactérie au lieu de l'infection (Annexe 6) :

- la PCR identifie l'ADN bactérien par des sondes et amorces spécifiques ;

- la culture est longue et coûteuse.

#### **4.1.5.2 - Diagnostic sérologique : recherche d'anticorps**

Parmi les techniques associées aux réactifs utilisés en routine, il faut distinguer les méthodes quantitatives de dépistage des méthodes qualitatives de confirmation.

##### **➤ Les méthodes de dépistage quantitatives**

Le principe de dosage de ces méthodes se base sur la fixation d'un antigène soluble sur des microcupules avec lequel réagiront les anticorps présents chez le patient (selon les réactifs : IgM ou les IgG ou anticorps totaux). Certains tests permettent le dosage sur liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sang total.

##### **Leurs avantages**

L'utilisation d'antigènes recombinants permet l'augmentation de la sensibilité : il s'agit des protéines OspC et VlsE :

- mise en évidence de l'apparition simultanée des Ac ;
- mise en évidence d'une synthèse intrathécale : Index intratécal neuroborréliose (rapport IgG spécifiques sériques et LCR/IgG totales) et permettent ainsi le calcul de l'index LCR/sérum qui représente la sécrétion intrathécale des anticorps en cas de suspicion de forme neurologique.

##### **Leurs inconvénients**

- la composition des réactifs est très variable : il existe plus de 10 espèces de *Borrelia* et une absence de standardisation est à déplorer (Etats-Unis, Europe) ;
- de nombreuses réactions croisées existent : syphilis, tréponématoses, Ac antinucléaires, facteur rhumatoïde, Herpesviridae, CMV, EBV ;
- établissement et calcul du cut-off.

##### **➤ Les méthodes de confirmation qualitatives**

Elles sont appelées Western blot ou Immuno-empreinte. Le principe est basé sur le transfert sur une membrane après migration sur gel de poly-acrylamide, des protéines (antigènes) de *Borrelia* séparés en fonction de leur poids moléculaire, sur laquelle réagissent les anticorps présents chez le patient.

Elles permettent de distinguer les anticorps de type IgG et IgM. Il existe des variations selon les fabricants dans la nature des protéines reconnues et l'intensité des bandes. Malheureusement, cette technique souffre d'une absence de standardisation.

## **4.2 - Bilan des réactifs borréliose de Lyme mis sur le marché en France (marqués CE)**

### **4.2.1 - Etat des lieux**

Cet état des lieux a été réalisé à partir des informations fournies dans les notices qui ont été adressées par les fabricants à l'ANSM. Il a permis de compter :

- 15 fabricants pour 42 réactifs type ELISA et test de diagnostic rapide (TDR) ;
- 6 fabricants pour 13 réactifs de type Western blot ;
- et 1 fabricant de réactif par PCR.

Les tableaux à l'annexe 7 fournissent la liste des fabricants et des réactifs avec la ou les matrices revendiquées, leur méthodologie et leur composition (d'après les informations procurées par les notices).

### **4.2.2. - Bilan (Annexe 8)**

L'évaluation des informations citées dans les notices des réactifs a été établie sur la base des recommandations nationales et EUCALB précédemment citées.

Le nombre de réactifs correspondant aux recommandations mentionnées en termes de sensibilité (études sur les trois phases cliniques caractéristiques) et de spécificité (90 % pour les tests de dépistage ou 95 % pour les tests de confirmation) est de 14 sur 32 pour les réactifs IgG ou IgM sur sérum type ELISA et TDR, et de 9 sur 13 pour les Immunoblots.

Des défauts ont été mis en évidence sur les éléments suivants :

- la composition du réactif est imprécise : elle permet de savoir si celui-ci est bien adapté aux souches européennes de *Borrelia* ;
- les études de performances sur tous les types d'échantillons revendiqués (LCR et sang total) sont incomplètes ou inexistantes ;
- les études de sensibilité avec un manque d'informations sur la sélection des patients en fonction des trois stades cliniques caractéristiques de la borréliose ;
- les études de comparaison avec un autre réactif sont absentes ou incomplètes ;
- les études de spécificité sur la population adaptée à l'usage du réactif (Europe) sont absentes ou incomplètes ;
- les réactions croisées et interférences sont parfois citées mais peu évaluées ;
- la variabilité d'établissement du cut-off d'où une importante variabilité du rendu des résultats.

### 4.3 - Conclusions

Une partie des réactifs donnent des valeurs de performances correspondant aux recommandations.

Toutefois, compte tenu des données partielles fournies dans les notices, de certaines insuffisances dans les protocoles d'étude des performances adaptés à cette pathologie, de la disparité de composition des réactifs, il est difficile sur la base de ces éléments d'apprécier à ce jour leur réelle valeur diagnostique.

Il faut noter que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'a reçu à ce jour qu'un seul signalement de vigilance en 2013, et sept depuis 2004.

Avec la contrainte d'une absence de standardisation et la difficulté à établir des panels d'étude représentatifs, mais avec l'appui des recommandations reconnues scientifiquement, il s'avère nécessaire de demander aux fabricants une mise en conformité des notices en complétant notamment la composition des réactifs et les données de performance.

A cette fin, on trouvera dans l'annexe 9 les recommandations destinées aux industriels prenant en compte à la fois les exigences essentielles de la directive 98/79/CE et les recommandations de l'EUCALB pour l'évaluation des réactifs, recommandations qui doivent être observées par les fabricants si l'on veut disposer des informations nécessaires à l'interprétation des résultats (composition du réactif par exemple) et des évaluations de performance interprétables (description des populations étudiées par exemple). Ces recommandations sont indispensables du fait qu'un contrôle réalisé par le Centre de référence ne permettra pas de vérifier l'ensemble des performances de chaque réactif ; du fait, également, que ces recommandations permettront à l'ANSM de réaliser un contrôle du marché des notices de ces réactifs sur la base d'éléments réglementaires et scientifiques tangibles et consensuels.

Aussi bien, à l'issue de la publication du rapport du HCSP, l'ANSM propose-t-elle de réaliser un contrôle du marché des notices sur la base des éléments décrits ci-dessus. A l'issue de ce contrôle et donc après échanges avec les industriels et possibilité pour eux d'améliorer les données fournies, il pourra être envisagé de publier le bilan des réactifs qui prendra ainsi en compte les éléments qui auront pu être améliorés.

## 4.4 - Les problèmes du diagnostic biologique

### 4.4.1 - Introduction

Le point essentiel est le rappel des recommandations, sur une base logique : être sensible sans être trop spécifique dans un premier temps, de manière à ne laisser échapper aucun patient potentiel. En effet, il faut savoir que ces deux constantes sont liées : vouloir être très spécifique se fait au détriment de la sensibilité. Inversement, vouloir être très sensible se fait au détriment de la spécificité. D'où l'intérêt de bien définir ces deux constantes, qui doivent en plus permettre de calculer en fonction de la prévalence de la maladie dans la population les valeurs prédictives positive et négative, lesquelles indiquent en fait la probabilité d'avoir raison ou tort selon la réponse que le biologiste rend au clinicien.

L'autre point soulevé est la persistance des anticorps, même à l'issue d'un traitement efficace. Les anticorps restent des molécules dont la dynamique au cours de la maladie, voire à l'issue d'un traitement efficace, est très variable (ou inconstante). Cette situation n'est pas spécifique aux *Borrelia* mais s'applique à de nombreuses autres sérologies infectieuses. Ils ne sont là en fait que pour diagnostiquer la notion de contact. Ceci pose la question de la fiabilité des tests dans les situations diagnostiques délicates évoquées précédemment, et de l'interprétation qui en est faite par le biologiste et le clinicien qui ne sont pas spécialistes du domaine.

Enfin, les anticorps dans toute maladie infectieuse présentent un délai d'apparition et des taux qui varient selon les individus. D'où la notion de résultats négatifs en présence d'érythème migrans, ayant fait imposer la non-utilité du sérodiagnostic en phase d'érythème migrans caractéristique.

La comparaison ELISA et WB en termes de sensibilité et spécificité doit être réalisée sur les mêmes populations. Sachant que le WB est fait dans un second temps sur les ELISA positifs, sa fréquence de positivité n'en sera que supérieure, et ses valeurs cliniques différentes, car nous sommes en présence d'une population différente, qui n'est plus simplement une population consultant après morsure de tiques, mais une population consultant après morsure de tiques et ayant un ELISA positif.

### 4.4.2 - Les méthodes diagnostiques au laboratoire

#### 4.4.2.1 - Diagnostic biologique direct : examen microscopique et culture et PCR

L'approche directe a pour avantage une spécificité attendue de 100 %, essentiellement pour la culture. Malheureusement la sensibilité n'est pas au rendez-vous, du fait du faible nombre de bactéries présentes aux niveaux des sites biologiques prélevés.

A l'examen microscopique les spirochètes ne sont pas visualisés par la coloration de Gram couramment utilisée pour visualiser les bactéries présentes dans les échantillons cliniques en routine au laboratoire. Une coloration argentique ou une coloration par immunofluorescence directe peuvent être réalisées. Leur sensibilité et spécificité sont faibles.

La culture est et reste la technique de référence. C'est ce que l'on appelle un « gold standard » permettant de définir une population de patients positifs pour la borréliose de Lyme, en cas d'isolement de *B. burgdorferi sensu lato*. Mais elle est en fait réservée à des laboratoires spécialisés, comme le Centre national de référence en France.

Le milieu de culture utilisé est spécifique de ces bactéries (milieu BSKII). C'est un milieu très riche, souvent contaminé par des bactéries commensales apportées avec le prélèvement. La culture des *Borrelia* est lente (entre deux à huit semaines), obligeant à ne rendre un résultat négatif qu'après une observation continue de deux mois. La sensibilité de la culture est de l'ordre de 50 % à partir d'EM, mais chute autour de 10 % à partir de liquide céphalo-rachidien, ou dans le contexte d'ACA. La spécificité est par contre de 100 %, car il n'existe a priori pas de portage sain de



*B. burgdorferi sensu lato*, et son isolement est spécifique d'une maladie de Lyme évolutive.

Une recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique directement sur échantillon clinique peut-être proposée. Sa spécificité doit être de 100 %, ce qui n'est pas toujours le cas selon les fabricants. Les cibles sont soit chromosomiques (rRNA, FlaB, recA, p66, hbb), soit plasmidiques (ospA, ospB). La sensibilité de l'amplification génique varie selon le stade et la localisation de la maladie : entre 65-90 % en cas d'EM, d'arthrite de Lyme et d'ACA ; entre 10 % à 40 % dans le LCR (Cadavid, 2000 et 2004)

#### **4.4.2.2 - Diagnostic biologique indirect : la sérologie ou sérodiagnostic**

**Le sérodiagnostic de la maladie de Lyme est principalement à l'origine des conflits** ou de différences d'interprétation observées notamment dans le contexte dit de maladie de Lyme chronique. Ceci est démontré par le nombre important (trop important) de tests sérologiques commercialisés.

#### **4.4.3 - Erreurs et interprétation**

Une sérologie en deux temps est et reste recommandée. Comparativement, les Etats-Unis préconisent le diagnostic sérologique en « un temps » pour répondre à une définition de cas de borréliose de Lyme « probable » dans le cadre de la surveillance de cette pathologie, mais pas dans le cadre d'une prise en charge complète d'un patient (Aucott, 2012).

Comme précisé plus haut, une technique de dépistage de type ELISA est nécessaire si l'on veut obtenir une valeur prédictive négative proche de 100 %. Ce qui oblige à confirmer tout test ELISA positif. Il y a des cas cliniquement évidents où un WB de confirmation n'est pas nécessaire et où un ELISA positif suffit (exemple : méningoradiculite avec présence d'un EM ou après piqûre récente de tiques). La technique de confirmation est représentée par le WB ou immuno-empreinte, démontrée par quelques études comparatives comme étant moins sensible comme outil de criblage dans la population générale, mais par contre beaucoup plus spécifique (résultats CNR ; Marangoni *et al.*, 2005). Les comparaisons entre ELISA et WB, restent difficiles si l'on ne prend pas en compte des évaluations réalisées au sein de populations identiques. Il faut également être vigilant en cas d'utilisation en première intention du WB, car il existe des réactions croisées donnant des résultats faussement positifs (voir ci-après).

La sérologie peut représenter un choix par défaut. En effet, la présence d'IgM n'indique pas forcément une infection active avec par exemple une positivité (+) dans 10-15 % des ACA (les ACA sont des maladies infectieuses actives, curables par antibiotiques). Ceci amène à considérer, devant ces cinétiques d'anticorps très persistantes comme observé dans de nombreuses pathologies infectieuses, qu'une sérologie positive n'indique pas de façon certaine un diagnostic positif de la maladie, mais uniquement un contact avec une *Borrelia* (Stanek, 2012). Un suivi pendant cinq ans de sujets asymptomatiques infectés par *Borrelia* montre que 95 à 98 % des patients ne développent aucune symptomatologie (Fahrer, 1998). Une persistance des anticorps après traitement a été observé pendant plus de dix ans (IgG ou IgM ++), entraînant un risque de traitement par excès (Kalish, 2001).

L'évolution sérologique au cours de l'infection montre que lors de la phase précoce il y a de fréquents faux négatifs, avec une sensibilité des tests  $\leq 50$  % en (Stanek, 2012 ; Aguero-Rosenfeld, 2005). Le diagnostic clinique reste le plus spécifique avec la caractérisation de l'EM. En cas de présentation atypique, un avis dermatologique, associé ou non à une biopsie pour PCR sera conseillé (Stanek, 2012 ; Aguero-Rosenfeld, 2005). On retrouve durant ce stade des IgM anti-OspC (21 kDa), Fla (41 kDa) principalement.

Durant la phase d'état, les IgG se positivent plusieurs semaines après les IgM, notamment les IgG anti-OspC, Fla, VlsE, 83/100, 66, 50, 32 et 18 kDa. On retrouve un grand nombre de protéines dans le contexte de NB tardive, d'arthrite de Lyme, et d'ACA. Des problèmes diagnostiques peuvent survenir notamment en début de phase de dissémination

(neuroborréliose++) où la sérologie peut être négative au cours des premières semaines uniquement (six semaines d'après la littérature).

Afin de démontrer que le nombre de trousse ELISA proposées n'est pas corrélé à la qualité des résultats obtenus, le CNR les a évalué sur une population bien caractérisée (EM, NB, arthrite). En ce qui concerne les NB, pour lesquelles le titre anticorps est normalement élevé, seul 50 % des tests passaient la barre des 90 % de sensibilité. Neuf sur 14 avaient une spécificité supérieure à 90 % en ne considérant que les IgG et Ig totales. Au stade d'EM, trois tests sur 10 avaient une sensibilité supérieure ou égale à 60 %. Les réactions croisées étaient retrouvées parfois dans 81-85 % des échantillons testés, notamment avec la leptospirose, la syphilis, l'EBV et le facteur rhumatoïde. Enfin, la moitié des tests commercialisés en 2004 ne le sont plus en 2013. Les résultats actuels sur les trousse commercialisées en 2013 montrent qu'un seul test présente pour la NB une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92 %.

La même analyse n'a pu être réalisée pour les WB, pour des raisons de coût et de temps technique. Seuls les résultats du contrôle de qualité européen montre que cette technique reste moins sensible que l'ELISA, environ 82 %. Par contre le taux de bonne réponse fournie par le WB est toujours supérieur ou égale à 95 %.

Une stratégie d'utilisation du WB (Euroline RN-AT) en première intention nous a été proposée. Les résultats présentés démontraient une grande spécificité (95-100 %) et une sensibilité de 60 % pour ce WB, incluant la protéine VlsE présente chez les trois principales *Borrelia* trouvées en Europe. Cette sensibilité semble être celle définie pour les infections dites « Lyme chronique » (Schwarzbach, expérience personnelle, audition par le groupe de travail du 24 avril 2013). Une description des cas dits séronégatifs nous a été faite, avec de nombreuses références communiquées issues de la littérature internationale (Schwarzbach, 24 avril 2013). Ces cas séronégatifs sont en fait des patients dont la réponse anticorps mesurée par les tests immuno-enzymatiques (EIAs) est négative et la détection de cette même réponse par WB est positive. Cela renforce donc l'idée d'une stratégie diagnostique différente de celle préconisée par le référentiel européen, de réaliser d'emblée le WB même en cas de sérologie négative. Cela permettrait une récupération de 18 % des patients (Schwarzbach, 24 avril 2013). De plus, l'utilisation du WB permet la visualisation de « persistants », aussi bien en IgG qu'en IgM. Cette situation est similaire dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour lequel aucun test EIA n'est actuellement satisfaisant, ce qui était contradictoire avec la littérature qui indique 100 % de sensibilité dans le LCR après six semaines. L'un des inconvénients majeurs est malheureusement l'absence d'indication précise quant à la population étudiée, malgré la présence d'un questionnaire exhaustif, ayant permis les calculs de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative (Schwarzbach, 24 avril 2013).

Marangoni *et al.* 2005 ont publié la seule étude comparative incluant le test Euroline-WB IgG, précédemment décrit. Ils démontrent une sensibilité de 68,3 % et une spécificité de 80 %, comparativement à deux autres tests WB qui avaient eux une spécificité de 100 % sur une population bien définie de sujets avec EM et ayant une culture positive à *B. burgdorferi* et suivi à 30 jours. Si l'on prend comparativement le test Anti-*Borrelia* plus VlsE ELISA IgG, évalué dans la même étude, on observe une sensibilité de 56,6 % mais qui atteint 85 % (anti-*Borrelia* plus VlsE) si l'on inclut la recherche des IgM par le test anti-*Borrelia* plus VlsE IgM. Néanmoins, en raison des valeurs de spécificité de anti-*Borrelia* plus VlsE ELISA identifiés dans cette étude (98,5 % pour les IgG et 78,5 % pour les IgM), la nécessité d'un test de confirmation pour le diagnostic de la maladie de Lyme reste essentielle. On voit donc ici un problème de spécificité retrouvée par les auteurs, qui n'est pas en accord avec les chiffres présentés précédemment (Schwarzbach, 24 avril 2013).

La sensibilité supérieure du WB mise en avant comparativement à l'ELISA, en préconisant d'emblée la réalisation du WB sans passer par le crible de l'EIA, contredit la stratégie en deux étapes actuellement préconisées par les recommandations européennes (EUCALB).

Le Dr Schwarzbach montre que 18 % des patients vus en consultation (son expérience) sont positifs par le test Euroline RN-AT, et négatifs ou « bordeline » par le test ELISA. Mais cette stratégie est contredite par les valeurs obtenues par Marangoni *et al.* (Marangoni, 2005) montrant une spécificité de 80 %, très différente des 95-100 % précédemment cité.

L'absence de commercialisation ou de standardisation inter-laboratoires des autres tests (Elispot-T ; Interferon gamma release assay, lymphocyte transformation test, CD57 Natural Killer cells) (Schwarzbach, 24 avril 2013) ne nous permet pas d'émettre un avis quant à leur utilisation en routine pour le diagnostic de la maladie de Lyme. Par contre, une recherche clinique précisant les critères d'inclusion des patients et le stade de la maladie est hautement souhaitable, ainsi que la validation des valeurs cliniques de ces tests.

Supérieur dans certains cas à 10 %, le taux de faux positif est susceptible d'orienter cliniciens et patients vers un faux diagnostic. Une clarification des trousse diagnostiques proposées semble nécessaire. Il nous paraît donc indispensable d'exiger des fabricants la communication de l'origine des antigènes utilisés ainsi que des informations cliniques concernant les populations testées.

## 5 - Le débat clinique

### 5.1 - Les trois phases de la maladie de Lyme

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme se caractérise cliniquement par trois phases, considérées comme classiques, phases qui se succèdent dans le temps à l'instar de ce qui a été décrit avec la tréponématose vénérienne qu'est la syphilis.

La phase primaire débute 3 à 30 jours après la morsure de tique et donc l'inoculation de la *Borrelia*. Elle se caractérise par l'existence d'un érythème migrans (EM) siégeant au point d'inoculation au membre inférieur au niveau du creux poplité ou à la partie haute de la cuisse. Il peut également siéger au niveau du tronc, du membre supérieur, du visage ou du cuir chevelu. Il s'agit d'une lésion maculeuse ou papuleuse rouge, centrée par le point de piqûre, rond ou ovale, érythémateux surtout en périphérie. Cette lésion évolue en grossissant pour atteindre le plus souvent jusqu'à 20 à 30 cm de diamètre. Peuvent s'y associer éventuellement une adénopathie satellite, une fièvre modérée, des céphalées, des arthralgies. Sans traitement, l'EM dure environ trois semaines à un mois avant de régresser et disparaître. Les formes cliniques de l'EM sont nombreuses, sources de difficultés diagnostiques pour le praticien.

La phase secondaire peut révéler la maladie si l'EM est passé inaperçu, ce qui peut s'observer dans un certain nombre de cas. Elle peut coexister avec un EM prolongé. Elle apparaît quelques semaines à quelques mois après la phase primaire. Elle s'exprime par :

- des lésions cutanées identiques ou proches de l'EM ;
- des signes articulaires : arthralgies fréquentes, arthrite moins volontiers, plus tardive ; les grosses articulations sont les plus touchées, le genou surtout. L'arthrite évolue par poussée avec des phases de rémission plus ou moins complètes ;
- des manifestations cardiaques, volontiers des troubles de conduction, expression d'une myocardite (bloc auriculo-ventriculaire complet ou incomplet), insuffisance cardiaque ou péricardite souvent d'évolution prolongée ;
- des manifestations neuro-méningées, volontiers révélatrices : méningo-radiculite sensitive, très douloureuse à recrudescence nocturne, atteinte motrice périphérique plus rarement, atteinte des paires crâniennes fréquentes, notamment celle du nerf facial. Atteinte méningée fréquemment associée, souvent cliniquement muette, avec un liquide lymphocytaire, sans hypoglycorachie et une augmentation oligoclonale des immunoglobulines intrathécales.

- des atteintes hépatiques, oculaires, ORL ou musculaires sont beaucoup plus rares.
- le lymphocytome cutané bénin, non spécifique, mais symptôme important de la phase secondaire, se présente sous forme de nodules de 1 à 2 cm de diamètre, rouges ou violacés, plus souvent sur le lobule de l'oreille, les régions péri-aérolaires des seins ou sur le scrotum.

La phase tertiaire s'exprime par des manifestations n'apparaissant que quelques mois à quelques années plus tard ; parfois d'apparence primitive. Il s'agit de symptômes cutanés comme l'acrodermatite chronique atrophiante : infiltration inflammatoire, d'étendue variable, siégeant aux membres inférieurs évoluant vers une atrophie s'exprimant par une peau fine laissant apparaître un réseau veineux très fins, très visible. Les manifestations articulaires sont des mono ou oligo-arthrites des grosses articulations, des genoux essentiellement, respectant habituellement les poignets et les mains. Les manifestations neurologiques sont variables, s'exprimant par des signes médullaires, des tableaux de pseudo-sclérose en plaque, de démence ou d'atteinte méningée. D'autres manifestations tardives sont décrites, moins bien systématisées, cardiaques, musculaires, les rendant plus délicates à rattacher à la maladie de Lyme.

Pour le clinicien, la pratique de prise en charge d'un patient suspect d'être atteint d'une maladie de Lyme, repose sur un certain nombre de données issues de consensus scientifiques antérieurs : publications scientifiques dans des revues de haut niveau, conférence de consensus, recommandations des sociétés savantes.

Un principe de base est fondamental en matière de maladie de Lyme, la confrontation obligatoire de la clinique, de l'épidémiologie et de la biologie, en l'occurrence la sérologie. Au-delà d'une règle générale, l'application de ce principe, dans cette maladie, se justifie d'autant plus que l'analyse clinique se révèle volontiers complexe, attestée par les phases successives précédemment décrites et que la sérologie se révèle d'interprétation souvent difficile compte tenu des données antérieurement présentées. C'est donc, *a priori*, au départ de la maladie, la notion d'une morsure de tique repérée (dans un délai compatible avec les signes cliniques observés), parfois oubliée, qui est fondamentale, l'existence d'une lésion cutanée de type EM alors même que la sérologie peut se révéler à ce stade précoce encore négative. Puis, secondairement, ce sont sur des signes articulaires, cutanés ou neurologiques associés à une sérologie compatible, un test Elisa et une confirmation par WB, que le diagnostic sera porté. Un traitement antibiotique sera alors proposé, reposant sur de l'amoxicilline ou une cycline à un stade précoce, une céphalosporine de troisième génération type ceftriaxone à une phase plus avancée. On sait alors, qu'au stade primaire, la guérison est habituellement obtenue aisément, et que, lors d'un diagnostic plus tardif, la régression des symptômes peut être beaucoup plus lente. A la phase tertiaire, l'efficacité de l'antibiothérapie est plus incertaine, parfois même nulle, le rôle de la bactérie responsable s'étant peut être effacée devant des phénomènes réactionnels dits immunologiques. Même des cures répétées d'antibiotiques, même l'utilisation d'antibiotiques à forte pénétration intracellulaire comme les macrolides, ne permettent pas nécessairement d'obtenir des guérisons. Si bien, que pour le clinicien, la problématique actuelle de la maladie de Lyme peut se décliner schématiquement de la façon suivante (voir aussi *infra*, chap. 8 et annexe 10) :

- une maladie de Lyme où la cohérence clinico-biologique et épidémiologique existe. La validité du diagnostic se révèle solide. Ceci est alors valable, quelle que soit la phase, même si la certitude s'avère plus forte en phase primaire qu'en phase secondaire et surtout qu'à la phase tertiaire ou tardive de la maladie ;
- une maladie de Lyme où des manifestations cliniques compatibles s'accompagne d'une sérologie d'interprétation parfois plus difficile mais globalement positive, par exemple négative dans un premier temps, puis positive sur un second sérum ; le diagnostic peut être retenu justifiant une action thérapeutique antibiotique à la dose

recommandée pour une période suffisamment longue de 3 à 6 semaines, voire 12 semaines pour certaines formes articulaires ;

- un tableau clinique compatible avec la maladie de Lyme, mais où la sérologie reste négative. Le doute, devant bénéficier au patient, un traitement antibiotique pourra lui être proposé
- un tableau clinique peu compatible avec une maladie de Lyme, mais où la sérologie pourrait être considérée comme positive. Le bénéfice du doute peut justifier un traitement anti-infectieux bien conduit selon les recommandations de la SPILF. L'efficacité du traitement antibiotique sera souvent délicate à apprécier. Les choix thérapeutiques seront dans ces deux derniers cas identiques à une prise en charge de maladie de Lyme en phase secondaire et tertiaire.

## **5.2 - Autres présentations : introduction au contexte d'une sémiologie persistante polymorphe après morsure de tique**

A l'issue d'une morsure de tiques, des malades consultent pour des manifestations compatibles ou non, principalement subjectives, asthénie, myalgies, indépendamment d'une sérologie de Lyme positive ou négative. Les données sérologiques ne permettent d'ailleurs pas de différencier une infection précocement acquise d'une infection tardive correctement traitée. Certains de ces malades peuvent alors être persuadés d'être atteints d'une maladie de Lyme, à la lecture de documents divers, consultés sur l'Internet notamment, reconnaissant parmi les multiplicités de symptômes mentionnés dans ces documents les leurs, non étiquetés jusqu'à présent par le corps médical. Ils trouvent espoir dans une hypothétique solution à leur problème et à leur souffrance. Ces syndromes « Lyme-like » sont d'autant plus difficiles à expliquer qu'ils sont parfois améliorés par les antibiotiques (Stricker, 2007). Ceci n'est pas une preuve en soi mais contribue à entretenir le doute dans l'esprit des patients et même, parfois, dans celui des médecins. Ce sont souvent des malades qui se sentent non écoutés, voire rejetés et qui souhaitent, autour du concept de maladie de Lyme, avoir une oreille attentive auprès de médecins infectiologues. Les patients présentant une sérologie positive sans signe clinique objectif restent convaincus d'être atteints par la maladie de Lyme.

Incontestablement pour le clinicien, la maladie de Lyme apparaît comme une infection dont la prévalence et l'incidence augmentent (voir plus haut, chapitre 2). L'accroissement des réservoirs animaux, porteurs de tiques, et nos habitudes de vie, favorisent le risque de contamination par les pathogènes transmis par morsure de tiques dont les *Borrelia* (Woolhouse, 2007). La meilleure connaissance de l'existence de cette maladie grâce aux divers moyens de communication fait que, médecins ou patients, chacun y pense facilement. La maladie de Lyme est de base une infection bien définie comme vue précédemment pour les phases primaire, secondaires ; le diagnostic est plus difficile pour la phase tardive, comme précisée par la suite. C'est la possibilité de formes tardives, aux limites sémiologiques devenues floues, qui aboutit à la crainte de voir un glissement vers ce qui risquerait de devenir une maladie refuge où les personnes en mal d'un diagnostic pour des symptômes divers et variés, symptômes subjectifs et les amèneraient avec éventuellement leur médecin, à retenir un diagnostic inexact. La volonté d'être écouté et si possible entendu devant des manifestations alléguées, pourrait aboutir à des diagnostics de Lyme éventuellement portés par excès.

Cependant, il existe incontestablement un nombre important de personnes souffrant de troubles nombreux, très variés qui souhaite être entendue, aidée et prise en charge : douleurs articulaires, céphalées, asthénie, troubles neurologiques d'ancienneté variable. Ces malades ont entendu parler du Lyme, se convainquent que leurs maux pourraient être le fait d'une contamination ancienne. Ils peuvent même bénéficier d'une antibiothérapie dont l'efficacité est éventuellement jugée positive avec souvent des rechutes à l'arrêt de celle-ci ou quelques temps après. Se pose alors le problème de leur retraitement, sans que des

éléments solides en termes infectieux ne permettent d'étayer une telle attitude sachant que l'analyse de la situation oblige à tenir compte d'un éventuel effet placebo du traitement.

Il n'est donc pas dit qu'à une interrogation médicale vraie, la réponse revendiquée soit la bonne. Attention même à une dérive qui ferait abandonner des recherches diagnostiques appropriées et adaptées. Force est de souligner qu'il n'existe aucune raison pour que la maladie de Lyme se comporte différemment du reste des autres pathologies infectieuses. En d'autres termes :

- une maladie infectieuse entraîne systématiquement, surtout dans les formes qui se prolongent, une trace sérologique ;
- une sérologie positive peut être une cicatrice témoignant d'une infection ancienne. Aussi, la corrélation de cette sérologie positive avec des troubles cliniques exprimés n'est pas systématique. Cette observation biologique ne signifie pas que les signes allégués puissent être rattachés à la constatation sérologique ;
- un traitement antibiotique bien conduit contre *Borrelia*, a toute raison d'être actif et efficace. Il l'est d'ailleurs dans les présentations de la maladie où la clinique et la biologie sont compatibles.

Ainsi, pourquoi certaines maladies de Lyme s'exprimeraient-elles cliniquement en l'absence d'isolement de l'agent bactériologique responsable et de tout anticorps ? Quant à la justification d'un traitement antibiotique d'épreuve, il ne saurait scientifiquement être valide. Comment juger de l'efficacité d'une antibiothérapie sur une symptomatologie comme la fatigue ou des douleurs en l'absence de toute anomalie biologique ?

Le rôle placebo de toute médication est bien connu, l'antibiothérapie n'échappe pas à la règle en l'absence de critères objectifs d'appréciation; par exemple, lié à un effet anti-inflammatoire des antibiotiques comme démontré pour les macrolides.

Quant à vouloir traiter de façon prolongée au prétexte qu'une amélioration a pu être constatée, c'est refuser d'admettre qu'il existe des inconvénients incontestables à une utilisation prolongée d'antibiotiques en termes d'effets indésirables et, sur le plan écologique, de modification des flores facilitant la sélection des mutants bactériens résistants, sans même évoquer le problème du coût de telles thérapeutiques prolongées.

Aussi, sans vouloir écarter des manifestations rattachables à une phase tardive de maladie de Lyme, il importe, en pareille occurrence, devant des signes subjectifs d'étiologie indéterminée, devant des symptômes pouvant même faire retenir une affection autre que neurologique en particulier une sclérose en plaque ou une sclérose latérale amyotrophique, de se poser la question d'un autre diagnostic à rechercher.

Il est essentiel de s'interroger sur les responsabilités potentielles d'autres agents infectieux, eux aussi transmis par les tiques et difficiles à isoler. Il est délicat de démontrer leur présence et leur éventuelle responsabilité dans la symptomatologie présentée. Ces agents listés et fort nombreux sont d'autres *Borrelia*, des *Bartonella*, des *Rickettsiae*, des mycoplasmes, *Babesia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Francisella*, *Anaplasma* et même des leishmanies, sans oublier les virus. Leur présence pourrait ainsi expliquer les possibilités de co-infections retrouvées dans les populations à risque de morsure de tique (Swanson, 2006 ; Hao, 2013 ; Chmielewska-Badora, 2012; Bröker, 2012 ; Nieto, 2009).

### **5.3 – Une sémiologie polymorphe persistante après morsure de tique**

La maladie de Lyme est actuellement sujette à controverse. Il y a une divergence entre la pratique de médecins s'impliquant dans la prise en charge de patients dits « Lyme chroniques » et les recommandations officielles. Aux Etats-Unis, la moitié des médecins généralistes traitent leurs patients pendant des périodes plus longues que celles recommandées par l'IDSA.

La définition concernant le « Lyme chronique ou post-Lyme » utilisée dans la conférence de consensus est la suivante : ce syndrome correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au décours d'une infection préalable à *Borrelia burgdorferi* documentée sur le plan biologique et correctement traitée. Plusieurs arguments conduisent à ne pas retenir la responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans ce syndrome : un examen neurologique normal, l'absence d'anomalies objectives au plan cognitif, l'absence d'anomalie biologique du LCR et l'absence d'efficacité de la reprise d'un traitement antibiotique (Conférence de consensus, 2006).

Mais il s'avère qu'un certain nombre de patients se plaignent de symptômes cliniques très polymorphes, dans les mois ou les années qui suivent une morsure de tique, et qu'ils ressentent comme invalidants et pour lesquels le diagnostic peut s'avérer difficile. Du fait d'antécédents de morsures de tiques, il est fréquent d'évoquer une maladie de Lyme, mais dans un grand nombre de cas, il n'est pas possible de faire la preuve de cette borréliose, ni par PCR ni par sérologie bactérienne.

En pratique courante, le médecin généraliste est régulièrement confronté à ces patients se plaignant de fatigue physique et intellectuelle, intense, chronique, associée à des douleurs atypiques ainsi qu'à un cortège de symptômes subjectifs sans substratum anatomique. Malgré des bilans souvent complets et exhaustifs, des avis de spécialistes, dont des psychiatres, ou des prises en charge par des centres anti-douleur, ces patients ne sont pas améliorés et recherchent une issue à cette impasse diagnostique. En errance médicale, invalidés par leurs douleurs et la fatigue, beaucoup ne peuvent plus continuer leurs activités privées et/ou professionnelles. Le chômage, l'isolement social, voire affectif, la précarité peuvent être leur quotidien. Certains perdent espoir, et il peut se surajouter une authentique dépression secondaire, notamment chez les personnes atteintes de fibromyalgies.

Bien que le tableau présenté par ces patients puisse évoquer une borréliose tardive (contexte de post-Lyme ou Lyme chronique), il n'en reste pas moins indispensable de reconsidérer le(les) tableau(x) clinique(s) présenté(s) par ces patients en échec diagnostique et thérapeutique.

Le groupe de travail a donc choisi de sortir du contexte « post-Lyme ou Lyme chronique », et d'essayer de décrire, même en absence de références princeps, absence liée au défaut actuel de diagnostic de certitude, une sémiologie persistante polymorphe après morsure de tique pour ces patients souvent atteints de signes cliniques polymorphes tels que fibromyalgie, fatigue, dépression chronique, en échec thérapeutique et chez qui persiste une asthénie profonde associée à de nombreux symptômes, notamment arthro-musculaires ou neuropathiques.

Le diagnostic doit être ici un diagnostic d'élimination. Un bilan complet initial est requis afin d'écarter les autres diagnostics envisageables (endocrinien, neurologique, rhumatologique, digestif, syndrome d'apnée du sommeil...).

Par la suite, le médecin expérimenté doit écarter les dépressions chroniques, d'autres causes psychosomatiques qui justifieront la prescription de psychotropes et de prise en charge adaptée. Les symptômes étant pour la plupart subjectifs, l'interrogatoire détaillé d'un médecin averti est primordial. On dénombre environ soixante-dix symptômes possibles. Le médecin doit faire la part, entre les symptômes peu spécifiques (céphalées, lombalgies, sensation de palpitations, oppression thoracique, dysesthésies...) et les symptômes plus évocateurs (troubles neurologiques atypiques, hallucinoses, troubles cognitifs, sueurs nocturnes, arthralgies migratrices, myoclonies, fasciculations, crampes nocturnes, otalgies fugaces unilatérales, prurit *sine materia*...). Il s'efforcera de faire apparaître des facteurs de risque d'exposition à une morsure de tiques, en associant par exemple la profession, le lieu de vie, l'épidémiologie locale ou régionale, ainsi que la notion de présence ou non de tiques infectées par un ou plusieurs agents pathogènes.

Pour certaines cohortes actuellement suivies, les patients sont âgés de 25 à 60 ans. Ils ont un indice de masse corporelle (IMC) souvent bas (17,5-20) et on relève une prédominance féminine (2/3 de femmes pour 1/3 d'hommes) (données non publiées du groupe de réflexion). Les symptômes sont présents depuis plus de six mois, suggérant la chronicité, et ils sont pluri-hebdomadaires. Ils peuvent apparaître dans les semaines ou les mois suivant la morsure de tique, se révélant à l'occasion d'un épisode infectieux intercurrent ou un stress prolongé voire d'un choc psychologique. Certains de ces symptômes peuvent être intermittents, mais toujours avec une récurrence pluri-hebdomadaire. L'asthénie est constante, globale, souvent profonde, avec un sommeil non réparateur associée à une irritabilité, une anxiété exacerbée, une labilité émotionnelle avec risque de dépression secondaire. On retrouve des troubles de la concentration, de l'attention, une sensation de brouillard cérébral, une lenteur d'idéation, des troubles mnésiques notamment antérogrades avec un manque du mot. Une composante algique est présente avec des arthralgies diffuses, typiquement migratrices d'une articulation périphérique à une autre, des cervicalgies, dorsalgies ou lombalgies quotidiennes, des myalgies (données non publiées du groupe de travail). Un tableau neurologique est souvent observé avec des douleurs neuropathiques (brûlures, décharges électriques, pesanteur), des dysesthésies non systématisées, des céphalées, souvent en étau, des troubles de l'équilibre avec sensation vertigineuse, une fatigabilité musculaire, des fasciculations, des crampes surtout nocturnes mais aussi des troubles neuro-sensoriels avec lâchage d'objet, maladresse, une hyperpathie, une photophobie, une hallucinose, ou des troubles olfactifs. Une atteinte ORL avec une gêne pharyngée chronique, des otalgies intenses et fugaces, unilatérales, des acouphènes intermittents, une toux sèche quotidienne et ophtalmologique (flou visuel, diplopie, phosphènes, conjonctivites) sont aussi fréquemment constatées (données non publiées du groupe de travail). Enfin, on note une participation digestive (douleurs abdominales, troubles du transit, dyspepsie), cardio-vasculaire (lipothymies positionnelles, acrosyndrome, précordialgies fugaces), cutanée (prurit, rash, ecchymoses spontanées), urinaire (pollakiurie, nycturie, dysurie), la présence d'adénopathies cervicales, axillaires voire mésentériques (données non publiées du groupe de travail).

Cette sémiologie polymorphe persistante après morsure de tique peut s'avérer liée à la présence d'autres agents infectieux, eux aussi transmis par des tiques chez ces patients souvent multi-piqués. Il est donc indispensable de mettre en place les outils, notamment informatiques, permettant de relever l'ensemble des informations cliniques que pourront communiquer ces patients. Ces données seront ensuite étudiées par des épidémiologistes dans le but de définir un poids précis de chaque symptôme et ainsi mieux caractériser cette population sur le plan clinique.

Un premier axe de recherche consistera donc à déterminer précisément sur le plan étiologique le profil de cette population à l'aide principalement d'outils moléculaires et/ou de mise en culture pour être sûr de se situer dans un niveau de preuve proche de 100 %. Les tests sérologiques actuels ne permettent pas d'atteindre ce nécessaire niveau de « gold standard ».

Dans un deuxième temps, et en présence de populations bien caractérisées, comme celles que présente le CNR, une évolution des tests sérologiques sera nécessaire. Ces tests d'une part devront être adaptés à l'épidémiologie des agents pathogènes présents dans la population évaluée, mais devront également satisfaire les tests de sensibilité et de spécificité sur des échantillons sériques, à l'aveugle, en plus de ceux déjà testés par le fabricant.

On ne peut exclure qu'à côté de quelques cas authentiques de borréliose de Lyme ayant échappé au diagnostic biologique, puissent être mis en cause d'autres micro-organismes transmis par les tiques. De nombreuses études ont démontré que d'autres agents pathogènes, seuls ou en association avec *B. burgdorferi*, intervenaient dans le contexte des pathologies liées à la morsure de tiques (Sanogo, 2003 ; Vayssier-Taussat, 2013).



Deux études récentes ont permis de confirmer le rôle pathogène des *Bartonella* chez des patients mordus par des tiques. L'une d'entre elles (Maggi, 2012) a identifié par culture d'échantillons de patients présentant une telle symptomatologie de nouvelles espèces de *Bartonella*, pour la plupart parasites des rongeurs.

Pour progresser dans la compréhension de l'origine des troubles chroniques dont souffrent ces patients, il faudra donc, comme nous l'avons dit, améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic biologique (notamment les sérodiagnostics) de la borréliose de Lyme, en étendant le spectre de détection de ces tests vers d'autres espèces de *Borrelia* plus rares que celles décrites à ce jour (Brouqui, 2004). En cas de négativité, ou d'inadéquation clinico-biologique, on recherchera d'autres agents pathogènes transmis par les tiques.

#### 5.4 - Prolongements du débat clinique

Il importerait de préciser quelles sont les concordances clinico-biologiques et leurs limites :

- a) La sérologie est très souvent absente à la phase initiale, et rien ne dit qu'avec des tests nouveaux il en ira différemment. Aussi convient-il d'en rester à ce qui figure dans toutes les recommandations : l'érythème migrans après morsure de tique est pathognomonique de la borréliose de Lyme ; il appelle donc un traitement, et la sérologie n'est pas recommandée à ce stade.
- b) Il faut peut-être insister davantage sur le fait que les réactifs sérologiques utilisés ne sont pas universels (différences Europe–Amérique du Nord, notamment) et doivent être adaptés à l'épidémiologie locale (Branda, 2013).
- c) Les réinfections existent, elles sont du reste étayées par des publications avec preuve directe (Jares, 2014) On peut être mordu plus d'une fois dans sa vie, notamment si l'on est en contact avec la nature et les animaux en raison de son lieu de vie ou de son activité professionnelle. La grande difficulté est que les anticorps persistent longtemps et ne permettent pas de faire la différence entre une primo-infection et une réinfection.
- d) Reste le problème des formes quiescentes alléguées dans certains articles. Elles semblent ne pas exister selon une étude de génotype récent de plusieurs souches de *B. burgdorferi* isolées d'un même patient (Nadelman, 2012).

### 6 - Patients et associations

Ce chapitre aborde le contexte social de la borréliose de Lyme. Il témoigne de l'intérêt grandissant du Haut Conseil de la santé publique pour les aspects sociologiques de la santé publique.

Le groupe de travail auteur de ce rapport regarde les patients et leurs associations comme des acteurs centraux des politiques de santé. Le rapport Cordier (2013) vient de le réaffirmer, tout comme le fera la nouvelle loi sur la santé qui en est aujourd'hui au stade de sa préparation finale. Les questions délicates soulevées par la sociologie des associations de patients victimes de maladies à tiques, les problèmes inédits créés par leur action ont paru des raisons suffisantes pour élargir le périmètre de la saisine. Chaque politique de santé suscite dans la pratique la formation d'un « système d'action » où chacun des protagonistes (médecins, biologistes, épidémiologistes, sociologues, patients, associations, médias) réagit et interagit face aux interventions des autres. Rendu public, ce rapport est lui-même promis à devenir bientôt partie de ce système d'action. Au même titre que les autres acteurs, les associations doivent pouvoir librement s'exprimer. Elles doivent aussi être écoutées. S'il ne leur revient pas de dire la science ou de conduire les politiques, il leur revient par contre de faire entendre la voix des patients. Tâche capitale, dans un contexte que chacun aujourd'hui sait quelque peu tendu. Les patients et leurs associations ne

pouvaient donc être oubliés dans l'examen de l'état actuel du dossier des borrélioses de Lyme et infections apparentées.

Une telle approche paraîtra inédite et inhabituelle à quelques-uns tandis que d'autres apprécieront cet espace enfin accordé aux sciences sociales dans le domaine de l'expertise et l'évaluation. Même si certains de leurs spécialistes sont membres à part entière du Haut Conseil de la santé publique, celui-ci n'a pas l'habitude de donner aux sciences sociales la place, même modeste, qui leur revient dans ses travaux. Les sciences sociales disent des choses que d'autres disciplines ne disent pas, et peut-être ne voient pas. Elles le disent à leur manière, sans doute très imparfaite. L'écart est encore considérable entre les sciences sociales et la biomédecine, leurs méthodes, leur langage. Depuis quelques années, les efforts se multiplient toutefois dans le but d'encourager les échanges entre ces « deux cultures » et de travailler à leur rapprochement. Les maladies vectorielles offrent un terrain privilégié susceptible de contribuer à l'acclimatation mutuelle des sciences humaines et des sciences biomédicales.

Jeter les bases d'un dialogue entre associations de patients, corps médical et pouvoirs publics constituait l'un des objectifs du groupe de travail missionné par le Haut Conseil de la santé publique dans le but d'examiner le dossier de la borréliose de Lyme.

La montée en puissance des associations de malades est un de ces « phénomènes déterminants » qui ont bouleversé le secteur de la santé depuis les années 1980 (Tabuteau, 2013). Les premières à renouveler la place et le rôle des patients dans les politiques de santé, les associations de malades vivant avec le VIH se sont peu à peu imposées comme porte-parole mais aussi comme experts, forçant les pouvoirs publics à ouvrir un authentique dialogue avec la société civile. Le renouveau a fait tache d'huile et concerne aujourd'hui l'ensemble des associations de malades.

Traditionnellement, les associations de patients - la Ligue nationale contre le cancer (1918), l'Association française des diabétiques (1938) parmi d'autres - étaient composées de représentants des malades ou des familles et de médecins. Ces derniers y occupaient une place prépondérante. Les nouvelles associations sont marquées, elles, par « l'émancipation » des malades vis-à-vis du corps médical, à l'image des Alcooliques anonymes, dont l'essor en France remonte aux années 1960.

La nouvelle donne se répercute au plan politique. Un certain nombre d'associations se réunissent dans un collectif inter-associatif sur la santé (CISS), et surtout, en 1996, le plan Juppé les appelle à siéger dans les conseils d'administration des hôpitaux. C'est le point de départ de ce que l'on baptise depuis « démocratie sanitaire », par analogie avec la démocratie sociale. Didier Tabuteau a parfaitement résumé cette évolution capitale. « Le système de santé, écrit-il, est ainsi étayé par trois cercles de légitimité : la démocratie politique pour la définition et la conduite de la politique de santé, la démocratie sociale pour la gestion et l'expression des droits des assurés sociaux et la démocratie sanitaire pour la mise en œuvre et la défense des droits de ses usagers » (Tabuteau, 2013, p. 221). Le cadre de cette démocratie sanitaire a été précisément défini par la loi du 4 mars 2002 (dite « loi Kouchner »), complétée par celle du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et celle du 21 juillet 2009 (dite « loi hôpital, patient, santé et territoire »). En préface à l'examen parlementaire de la nouvelle loi de santé publique qui devrait intervenir cette année, les « Dix-neuf propositions du Comité des « sages » : un projet globale pour la stratégie nationale de santé » (dit Rapport Cordier) paru en juin 2013 appellent à « accroître le rôle et l'implication des usagers et de leurs représentants dans l'amélioration du système de santé » et notamment à « promouvoir leur plus grande participation à la définition des politiques publiques, notamment territoriales ; à reconnaître leur rôle dans la production de nouvelles connaissances, et leur implication dans la formation des professionnels de santé ; à associer les usagers et leurs proches à la définition des indicateurs de performance du système et augmenter la prise en compte de leur point de vue ; et à les inciter à participer à la lutte contre le mauvais usage » (Cordier, 2013, pp. 74-75).

Les associations de patients sont ainsi devenues des acteurs « incontournables » des politiques de prévention et de soins. On ne voit pas pourquoi les associations de malades pour la lutte contre les maladies à tiques feraient exception à la règle, à condition, bien sûr, que ces associations acceptent de se professionnaliser et de coopérer avec les instances consultatives dans le cadre de règles définies telles que par exemple le cadre de coopération adopté et mis en œuvre par la Haute Autorité de santé en 2008<sup>6</sup>.

## 6.1 - Sociologie des associations

En France, plusieurs associations militent en faveur des victimes de la maladie de Lyme :

- Fondée le 24 mars 2012 à Strasbourg afin de « promouvoir la recherche et l'information sur les diagnostics et les soins de la maladie de Lyme, défendre les personnes concernées par la maladie de Lyme », *Lyme sans frontières* regroupe environ 700 adhérents en France et en Belgique ; 90 % de ses membres sont malades. Plus « institutionnelle » que sa consœur, « Lyme sans frontières » s'efforce de sensibiliser le ministère chargé de la santé et les médias à propos d'une maladie qui « n'existe » pas en France. Très active dans le soutien à Viviane Schaller et Bernard Christophe durant leur procès en correctionnelle à Strasbourg en septembre 2012<sup>7</sup>, « Lyme sans frontières » milite afin de « lever le déni de la maladie de Lyme (ou borréliose de Lyme) et [obtenir] sa reconnaissance officielle, y compris dans sa forme chronique, pour que tout malade puisse être diagnostiqué le plus rapidement possible, pour éviter la douloureuse et longue errance chez des médecins spécialistes (errance par ailleurs très coûteuse pour le malade et la sécurité sociale), pour que tout malade puisse avoir accès à la forme de soins de son choix »<sup>8</sup>.
- Créée le 26 janvier 2008 à Strasbourg également, *France Lyme* compte à ce jour 400 membres (audition de Mmes Lisa Bannier et Cécile Musy, France Lyme). Elle succède à une première association de malades : les Nymphéas, créée en 1998, dissoute en 2006 en raison de désaccords entre ses membres (Massart, 2013, pp. 64 et 66). « France Lyme » se consacre à la prévention et à l'information du grand public (« comment retirer une tique, les premiers signes, qui consulter ») grâce à l'édition de plaquettes et à un site internet (« Média-Tiques »), lequel a succédé en 2011 à un forum de discussion : *forumlyme.com* (environ 700 membres), organisé au début des années 2000 par Les Nymphéas<sup>9</sup>. Selon ses animatrices, l'association vit grâce aux dons et aux cotisations de ses adhérents, entre 5 et 10 €, cotisations volontairement fixées à un niveau très bas pour permettre aux personnes qui ont dû cesser leur activité du fait de leur maladie d'adhérer.

Nous parlons ici des deux associations à vocation nationale. Une troisième association : *Lyme Ethique*, créée en 2007 par une journaliste indépendante installée dans le Vercors, est aujourd'hui en sommeil. Existente par ailleurs des micro-associations à vocation locale. Créée à Lannemezan en 2010, l'association *Lyme Pyrénées-Gascogne* informe le public par le biais de conférences et de groupes de parole et accompagne les personnes touchées par la maladie en les dirigeant vers les services compétents, en l'occurrence les hôpitaux de Lannemezan « qui ont prêté une oreille attentive à [sa] cause ». L'association compte 60 membres (Sarrabayrouse, 2011).

---

<sup>6</sup> Haute Autorité de santé, Cadre de coopération avec les associations de patients et d'usagers (avril 2008), [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre\\_cooperation\\_associations\\_patients\\_usagers.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre_cooperation_associations_patients_usagers.pdf)

<sup>7</sup> L'un et l'autre sont poursuivis pour escroquerie à l'assurance maladie et exercice illégal de la pharmacie. Le procès a été renvoyé au printemps 2014.

<sup>8</sup> <http://www.associationlymesansfrontieres.com/adherer>, accès: 2 septembre 2013.

<sup>9</sup> En novembre 2011, le forum comptait 721 membres, contre 598 en avril de l'année précédente, Massart, 2013, p. 67.

Comparable à la précédente quoique plus nombreuse, créée le 9 juillet 2012, *Lympact* compte actuellement (le 8 décembre 2013) 162 adhérents. Ces adhérents sont distribués sur tout le territoire, mais les activités de l'association sont plus particulièrement concentrées sur la frange Est, notamment la Franche-Comté et la Lorraine, ainsi que dans le Vaucluse. Le bureau est composé d'une directrice d'école maternelle (présidente), d'une juriste (vice-présidente), d'une enseignante du secondaire (trésorière) et d'une secrétaire médicale (secrétaire). L'objet social de l'association est la prévention des maladies vectorielles à tiques, et l'entraide entre malades. Elle conduit des actions de prévention, telles que la diffusion de dépliants et d'affiches de prévention dans les pharmacies, les offices de tourisme et les cabinets médicaux (depuis juillet 2012, ses adhérents ont distribué 80 000 dépliants et 1 500 affiches de prévention), Elle fait également paraître dans des journaux locaux des articles relatifs à la prévention. Enfin, *Lympact* s'efforce de sensibiliser les élus locaux et nationaux à la problématique des maladies vectorielles à tiques<sup>10</sup>.

Dans l'ensemble, donc, un tissu associatif plutôt modeste, et néanmoins en évolution.

Quelles sont les caractéristiques des adhérents de ces associations ? Nous ignorons leur distribution par âge et par sexe, tout comme leur distribution par niveau d'éducation et de revenus. Nous ne connaissons pas non plus leur répartition sur le territoire. Il y a là un évident besoin d'études et de recherches<sup>11</sup>.

Un certain nombre d'indices fragmentaires permettent néanmoins de cerner leur sociologie en première approche.

#### **6.1.1 - Niveau d'éducation**

Le niveau d'éducation de ses dirigeant(e)s est élevé, comme l'indique d'ailleurs le recours à l'écrit comme véhicule des récits d'expérience de la maladie.

- A la tête de Lyme sans frontières, Judith Albertat était commandant de bord dans sa vie professionnelle antérieure. Si elle-même n'est pas médecin (elle est aujourd'hui naturopathe), son père et sa sœur travaillent dans le secteur médical.
- Depuis début juillet 2012, le bureau de l'association est composé de six membres (sa présidente y compris) : sa présidente est architecte ; la secrétaire-adjointe est ingénieure en gestion des risques au CEA ; une des vice-présidentes est médiatrice scientifique ; l'autre vice-présidente est cavalière-soigneuse ; la trésorière est ingénieure ; enfin la secrétaire principale est attachée de recherche clinique.

Nous sommes ici majoritairement dans le monde des cadres et professions intellectuelles supérieures (CPIS). Les femmes forment la majorité dans les organes dirigeants de ces associations. A noter que les dirigeantes de France Lyme sont d'une génération plus jeune (34-44 ans) que celles de Lyme sans frontières (54 ans et plus).

Si ces remarques ne s'appliquent pas forcément aux simples adhérents, elles sont néanmoins conformes aux grandes tendances de la vie associative en France depuis la fin des années 1990, avec la montée en charge d'un « volontariat de compétences » associant expertise, missions ponctuelles et contraintes de disponibilité supposant du temps et un niveau supérieur d'éducation.

#### **6.1.2 - Représentativité**

Ces deux associations sont-elles « représentatives » ? En juin 2012, alors qu'elle demandait une audience à la ministre chargée de la santé (l'association sera reçue par le cabinet début septembre, Albertat, 2012), Lyme sans frontières parvenait à mobiliser 10 000 personnes,

<sup>10</sup> <http://www.lympact.fr/actions-2013.html> et <http://www.lympact.fr/actions-2012.html>,

Renseignements aimablement communiqués par Mme Chrystelle Boulland.

<sup>11</sup> Besoin que la thèse de Clémence Massart (2013) ne satisfait que partiellement. Signalons que cette thèse semble ne pas connaître l'existence de l'association Lyme sans frontières.

selon *FR3 Alsace*, 15 000 selon *Le Parisien*, autour de sa pétition lancée le 5 mars afin de dénoncer le « déni » de cette maladie par les autorités (Lepiouff, 2012 ; AFP, *Le Parisien*, 2012). Quatre mois plus tard, 240 personnes se réunissaient à Strasbourg, à l'appel de la même association, quelques jours avant l'ouverture du procès en correctionnel de Viviane Schaller et de Bernard Christophe (Lepiouff, 2012).

Hormis ces temps forts, l'essaimage des associations sur le territoire semble très modeste. France Lyme organise des rencontres sous forme de repas ou « cafés Lyme » : à l'écomusée du Perche le 4 novembre 2012, dans la Haute-Vienne le 5 mars 2013, à Alençon, en Ile-de-France et dans l'Ain durant l'été 2013. Ces rencontres ne réunissent jamais plus de quinze personnes.

### **6.1.3 - Capital social**

Ces deux points - niveau d'éducation des adhérents et représentativité - ne sont pas seulement descriptifs. Ce qui a permis aux patients vivant avec le VIH de faire de leurs associations des acteurs que personne ne pouvait ignorer, savoir le caractère instruit et socialement privilégié de leurs adhérents, leurs nombreuses relations avec le monde des médias et de la politique, ces dimensions se retrouvent-elles chez les associations de défense des victimes de la maladie de Lyme ? Là encore, un pointage systématique s'avère indispensable. Notons toutefois que les mots d'ordre et les thèses de Lyme sans frontières sont répercutés par *Le Monde* un mois après l'audition de Mme Albertat par le groupe de travail (Landrin, 2013). Nous avons déjà signalé les papiers accompagnant dans la presse l'action de cette association au moment du procès Schaller/Christophe, ainsi que le « soutien » apporté à sa pétition par *Le Point* (AFP, *Le Point*, 2012).

### **6.1.4 - Expertise**

Dernier aspect de ce portrait sociologique très incomplet des associations, comme dans d'autres domaines (sida, hépatites B et C, vaccination), ces associations aspirent à être reconnues comme des interlocuteurs privilégiés par les pouvoirs publics. Aussi des groupes de travail, tel le « Réseau borréliose de Lyme en France » (RB-LF), Lyme sans frontières, ou un groupe de travail d'une vingtaine de membres intitulé « Borréliose de Lyme en France, ses co-infections et les maladies vectorielles à tiques : construction d'une information critique contre le déni, pour l'aide et la défense des malades » (France Lyme) gravitent-ils autour d'elles<sup>12</sup>. Selon leurs propres termes, ces groupes ou sites collaboratifs ont pour but, non de venir en aide aux patients, mais d'alimenter le dossier « scientifique » des associations, afin pour celles-ci d'être en mesure de débattre avec les experts sur les terrains les plus techniques.

Car la dé-légitimation de l'expertise « officielle » semble en effet aujourd'hui l'une des finalités, sinon la grande affaire, de nos associations, du moins des plus importantes d'entre elles. Or, en ont-elles les moyens ?

Ces associations réunissent des « non-professionnels du savoir ». Leur rapport au corps médical, aux experts, à la science, est hétérogène. France Lyme participe à plusieurs projets scientifiques, comme le projet « Tiques et maladies à tiques », lancé en 2004 sous l'impulsion de Thierry de Meeûs à l'Institut de recherche pour le développement. Ou encore le programme interdisciplinaire PICRI<sup>13</sup> « Epidémiologie de la borréliose de Lyme dans les forêts franciliennes » (2010-12), financé par la région Île-de-France. En fait, pas de participation au programme durant la première année, absence aux réunions du groupe de travail, l'implication de l'association dans le travail scientifique de PICRI demeure superficielle. Position anti-science ? Ou bien logique de la vie associative, laquelle exige que l'expression des membres prédomine en tout temps sur les liens avec les institutions ? Logique que constate en tout cas une sociologue. « Lyme Ethique est une petite association

---

<sup>12</sup>. Documentation aimablement communiqué au groupe de travail par le Dr François Lallemand. Voir aussi : <http://francelyme.fr/organisation>.

<sup>13</sup>. PICRI : partenariats institutions-citoyen pour la recherche et l'innovation.

qui a cherché à établir des liens avec les acteurs institutionnels et à informer le public, mais sans favoriser le dialogue entre malades. Au contraire, France Lyme est peu liée aux acteurs institutionnels, mais très directement au forum » où se croisent et s'échangent les récits des malades (Massart, 2013, p. 185-6)<sup>14</sup>. A la différence des associations de patients contre le VIH qui ont très vite compris qu'elles devaient devenir des experts à part entière afin de compter dans la politique de lutte contre le sida (Epstein, 1996), les associations de patients pour la prévention et la lutte contre les maladies vectorielles à tiques, tels les anti-vaccin, demeurent le plus souvent crispées sur leur ressentiment à l'encontre du corps médical et des experts.

Et dès lors, le système d'action autour de la question de la borréliose de Lyme offre aujourd'hui le spectacle d'une légitimité sociale sans autorité - les associations de patients - s'opposant vivement à une autorité scientifique attaquée dans sa légitimité - les experts - en un face-à-face plein d'acrimonie. Situation dont il importe de sortir au plus vite.

En résumé, les associations de malades atteints de la borréliose de Lyme (ou autres infections transmises par les tiques) partagent certains traits avec les associations militant contre la contamination par le VIH : orientation « communautariste » (on se replie sur une pathologie spécifique), ambivalence des rapports avec les pouvoirs publics entre collaboration et affrontement, légitimité de l'« expertise » des patients (la « légitimité incorporée du malade », pour reprendre l'expression de Michael Pollak, 1993) opposée à l'expertise des scientifiques et du corps médical, etc.

D'autres dimensions sont au contraire absentes. Absents l'universalisme (l'association est au service de la santé publique dans un champ de risque donné), la professionnalisation de militants tendant à devenir des experts reconnus consultés par les pouvoirs publics, le capital social (densité des réseaux de relations avec les scientifiques, les médias et la politique), etc.

## **6.2 - Le périmètre du conflit**

Il faudrait s'interroger, disions-nous, sur le périmètre de la maladie, sa définition nosologique (*supra*, chap. 4). Parallèlement, il convient de s'interroger sur le périmètre du conflit opposant les associations et les médecins.

### **6.2.1 - Les objets du conflit**

Au plan de ses objets, le conflit se déploie à tous les niveaux de la question : épidémiologique, clinique, biologique, règlementaire. Loin de tout « délire », la contestation des associations est au contraire parfaitement rationnelle, ce qui n'empêche pas certains de leurs arguments d'être très faibles.

- *Epidémiologie* : les niveaux d'incidence donnés par les associations sont supérieurs de plus du double à ceux rapportés par le Réseau « Sentinelles », l'InVS et le CNR (*supra*, chap. 2). France Lyme s'arrête à une incidence équivalente en France à l'incidence en Europe rapportée par l'EUCALB, soit 65 000 nouveaux cas, sans tenir compte des variations de l'incidence à travers le continent, la France se situant à un niveau intermédiaire. Anne Jourdan, présidente de France Lyme, juge les 27 000 cas rapportés par le réseau « Sentinelles » en 2011 « sous-estimés », étant donné les lacunes de la surveillance dans certaines régions de France et la réglementation qui impose la présence d'un érythème migrans pour la notification. Selon elle, la prévalence se monterait à « au moins le double de malades » (Jourdan à Touraine, 2012). Enfin, grossière exagération, France-Lyme estime à 650 000 le nombre de malades.

---

<sup>14</sup>. Notons toutefois que France Lyme est la seule des associations de patients concernées par les maladies à tiques faisant partie à ce jour du Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM) créé par l'Inserm en 2004.

- *Diagnostic* : présence ou non d'un érythème migrans pour le diagnostic, subjectivité des signes, réglementation française des actes de biologie médicale limitant l'usage du WB (arrêté du 20 septembre 2005 <sup>15</sup>), utilisation des tests sans tenir compte des recommandations spécifiées par les fabricants, les questions entourant le diagnostic sont parmi les plus aiguës dans le conflit qui oppose les différents courants de pensée au sujet de la borréliose de Lyme.
- *Traitement* : prise en charge des « formes chroniques », prolongation de l'antibiothérapie.
- *Législation* : les associations (France Lyme) réclament notamment l'inscription de la maladie de Lyme, actuellement considérée comme une maladie rare, sur la liste des affections de longue durée, au même titre que la tuberculose, la lèpre ou le VIH. France-Lyme demande la création d'un chapitre additionnel au chapitre II du code de la santé publique, consacré à la « lutte contre les zoonoses » (Jourdan à Touraine, 2012).

Soulignons que la prévention semble exclue de ce périmètre conflictuel. Sans doute les associations ont-elles coutume de fustiger l'absence d'information de la part des pouvoirs publics, par exemple à l'entrée des zones infectées (forêts et jardins publics). Une seule municipalité, Yerres (Essonne), dont le maire est Nicolas Dupont-Aignan, affiche des panneaux de prévention en bordure de la forêt de Sénart. Associations et ministère tombent néanmoins d'accord sur les modalités de ces actions, et le cabinet de la ministre chargée de la santé n'a pas manqué de féliciter les associations pour leur travail d'information et de prévention auprès de la population (Guillaume à Jourdan, 2013). Ce travail s'inspire du reste des matériaux élaborés par les associations allemande (Borreliose und FSME Bund Deutschland, Münster) et suisse (LiZ : Liga f. Zeckenranke Schweiz/Ligue suisse des personnes atteintes de maladies à tiques, Berne)<sup>16</sup>.

### **6.2.2 - Les acteurs du conflit**

Tous les acteurs ou presque du système de santé sont impliqués dans le conflit autour de la maladie de Lyme :

- Les associations : on se reportera plus haut à la « sociologie des associations ».
- Les médecins : les associations ne visent pas tant les pouvoirs publics que les médecins eux-mêmes, nous l'avons dit. A l'opposé des militants de la lutte contre le VIH, les militantes de la maladie de Lyme concentrent leurs attaques sur le corps médical et placent, ce faisant, le pouvoir politique en position d'arbitre de leur dispute avec les experts.
- Les experts : priées de présenter leurs actions de prévention et le ressenti des membres de leur association (en écoutant un exposé de la science de la maladie de Lyme qui menaçait d'être interminable) lors de l'audition par le GT, les deux représentantes de France-Lyme ont eu « le sentiment, encore une fois, de ne pas avoir le droit de parler et de faire face au déni » (Bannier à Zylberman, 2013). La réaction est encore plus sévère sur le site de l'association<sup>17</sup>.
- Les caisses d'assurance maladie, le Conseil de l'Ordre et l'administration : quelques médecins dont les pratiques enfreignent la réglementation en la matière font l'objet de poursuites de la part des caisses d'assurance-maladie ou du Conseil de l'Ordre (non-respect du consensus 2006) et de l'administration (police judiciaire). Plus généralement, les pouvoirs publics, l'Ordre des médecins, les caisses n'hésiteraient pas, selon les associations, à laisser planer un climat d'intimidation sur

<sup>15</sup>. Le test Western Blot est remboursé uniquement si, au préalable, le test Elisa s'est révélé positif.

<sup>16</sup>. Voir aussi le site de l'Association néerlandaise des patients atteints de borréliose de Lyme (en français), <http://www.lymevereniging.nl>.

<sup>17</sup> (<http://francelyme.fr/audition-haut-conseil-de-la-sante-publique-23-mai-2013>).

certaines membres de la profession médicale. Les associations se portent au secours de ces « dissidents », médecins ou biologistes.

En résumé, nous sommes devant un tableau fortement évocateur : une pathologie infectieuse apparemment discrète et géographiquement limitée qui la plupart du temps se traite avec succès s'avère à un examen plus attentif un sujet de conflit aigu opposant parfois rudement médecins, scientifiques, pouvoirs publics et associations. Ces dernières dénoncent le « déni », voire « l'omerta » entretenus par le corps médical et les autorités, avec, tapis dans l'ombre, les laboratoires pharmaceutiques. Elles se plaignent tout particulièrement de la trop faible écoute des médecins à l'égard des patients, et des pouvoirs publics à l'égard des associations qui les représentent. Cible de choix, la conférence de consensus 2006 est regardée par les associations comme barrant la route aux retours d'expérience des patients. Quant aux médecins partisans du consensus de 2006, ils répliquent en parlant du « délire » et de la « dérive sectaire » des associations opposées à la ligne officielle (Albertat, 2012 ; Dr Pierre Kieffer, CHU Mulhouse, cité par AFP, *Le Point.fr*, 2012). Aussi bien, le corps médical devrait-il lui aussi faire l'objet d'études visant à examiner ses croyances et ses attitudes face à « l'émancipation » des patients vis-à-vis des médecins et des experts dans la conception des politiques à mener en santé publique (maladies vectorielles à tiques).

La dramatisation du conflit de la part des associations (lesquelles profitent de la rigidité de certains partisans du consensus de 2006) ne peut bien sûr qu'augmenter l'intensité de la conflictualité qui paraît aujourd'hui inhérente à la question de la maladie de Lyme. Semblable conflictualité pose les associations comme des acteurs princeps de ce problème de santé publique.

Par ailleurs, l'attaque contre les experts et la défiance à l'endroit de la science « officielle » (attitude fort loin d'être particulière aux militants de la maladie de Lyme) se comprennent aisément (Paicheler, 1994 ; Bouchez, *Le Monde*, 2011). Nous l'avons dit, le système social de la maladie de Lyme s'entend aujourd'hui comme un face à face acrimonieux entre la légitimité (associations) et l'autorité (scientifiques et experts). Aussi les militantes défendent-elles une notion essentialiste de la science - arcane reposant sur une expérience intime - afin d'en revendiquer le monopole du fait d'être les victimes de la maladie et, du moins veulent-elles le croire, les seules à ne pas cacher la vérité (car libres de tout conflit d'intérêt)<sup>18</sup>.

Ainsi, nous sommes aujourd'hui à des années-lumière d'un dialogue pourtant nécessaire si l'on désire progresser dans le niveau de protection et de prise en charge des populations et des malades.

### **6.3 - Vers une relation d'écoute plus satisfaisante**

#### **6.3.1 - Une pratique centrale : les témoignages**

Les patients déploient un éventail de pratiques face au risque, à la maladie, aux médecins et aux pouvoirs publics. Il serait à souhaiter que ces pratiques fassent l'objet d'enquêtes sociologiques.

Devant les barrières mises, selon les associations, par les autorités sanitaires françaises à l'autorisation de certains diagnostics et de certains traitements, des patients n'hésitent pas, par exemple, à aller se faire diagnostiquer en Allemagne, en Pologne ou aux Etats-Unis. La maladie de Lyme est ainsi l'occasion d'un tourisme médical semblable à celui ayant cours au sujet de la stérilité. Il ne semble pas néanmoins que les borrélioses soulèvent des problèmes éthiques d'un ordre de gravité analogue à certaines pratiques médicales proposées hors de nos frontières dans le but d'apporter des solutions aux couples atteints de stérilité.

Autre pratique des patients et des associations, celle-ci beaucoup plus répandue : le recours au témoignage et à la narration de l'expérience personnelle de la maladie.

---

<sup>18</sup> Le site de France Lyme ne répertorie ainsi que les articles qui défendent la thèse de la chronicité (Massart, 2013, note 229 p. 185).



Ces récits s'inscrivent dans le contexte de cette « explosion du témoignage », cette « irruption de l'expérience profane et du témoignage privé dans l'espace public » réel ou virtuel qui, depuis la fin des années 1970, ont accompagné la démocratisation des narrateurs de l'histoire dans presque tous ses domaines (Wieviorka, 1998, p. 128). Ils répondent à la fois à une nécessité interne et à un impératif social dès lors que l'on admet que « toutes les vies se valent et sont bonnes à raconter » (Gausson, *Le Monde*, 1982). Patients et associations recourent volontiers au récit ; ils en connaissent la force et la portée. Judith Albertat (Lyme sans frontières) a ainsi publié en mars 2012 un livre sur son expérience personnelle<sup>19</sup>. Véhicule d'une connaissance pratique et contextualisée analogue à l'anamnèse ou à l'autobiographie, le récit procure une identité très forte à son auteur.

Bien entendu, l'expression individuelle de l'expérience, l'affirmation de l'identité individuelle ou « communautaire » par le témoignage entrent inévitablement en conflit avec le discours savant. La suprématie des experts se trouve progressivement battue en brèche. Face au discours des scientifiques, les associations asseyent leur légitimité sur les récits des patients, plus authentiques, plus proches, plus vrais, n'est-ce pas évident ? Que la langue des experts brouillée par le mensonge et les conflits d'intérêts, car issus de la seule expertise qui valent : celle que détiennent ceux qui souffrent. Mais c'est également pour cette raison que écrits et récits sont fortement valorisés, valorisation qui n'est pas, on le devine, sans rapport avec la sociologie des associations et la forte présence des CPIS en leur sein. Ainsi : « Beaucoup, écrit Lisa Bannier (France Lyme), beaucoup veulent raconter leur histoire incroyable : les errances médicales, puis l'exil. Les tout premiers livres sortent déjà. Je suis convaincue que bientôt des films raconteront nos histoires... » (Bannier à Zylberman, 2013).

Les témoignages s'adressent au cœur bien plus qu'à la raison, note l'historienne Annette Wieviorka. Mais en même temps, l'expérience décrite par le ou la patient(e) peut ne pas se limiter à la description des symptômes et des souffrances endurées. Elle raconte parfois la découverte intellectuelle, théorique, du processus pathologique par le patient lui-même : « Juin 2009, lors d'une réunion de travail portant sur des toxines très diverses (venin de cobra, staphylo...), je comprends soudain que ma réaction à la doxycycline est probablement le fait d'endotoxines<sup>20</sup>. Je viens d'obtenir une pièce maîtresse du puzzle et je cherche dans ce sens. Quelques mois plus tard, je découvre que la sérologie de Lyme n'est pas fiable. J'ai enfin trouvé ! » Vieux concept stoïcien, cette attitude de « progressant », prêt à tous les efforts afin d'avancer dans la conscience de ses maux et de leurs remèdes, est profondément enracinée dans notre culture. Elle témoigne d'un des grands enjeux du combat des associations : comprendre.

Ce n'est pas le lieu d'entreprendre ici une analyse de ces récits, avec leurs séquences, leurs fonctions et leurs codes. Leur force et leur signification sociologique leur viennent de ce qu'ils sont tous bâtis sur un même moule (*Rue89*, 2011 ; voir aussi le site Internet de Lyme sans frontières). D'une manière générale, ces témoignages offrent une triple narration : l'évolution de la maladie et de ses symptômes ; l'histoire de la « maltraitance médicale » (Bannier à Zylberman, 2013) ; les progrès dans l'auto-compréhension de la maladie. Et sans doute ne convient-il pas de chercher dans ces récits ce qu'on n'y trouvera jamais : des fragments d'un discours scientifique ; mais de se rendre attentif à la vérité plus subtile d'une expérience humaine (Wieviorka, 1998, p. 167-8). Une meilleure connaissance de ces récits grâce aux diverses méthodologies socio-linguistiques (analyse des récits, analyse des discours, etc.) contribuerait sans doute à permettre une écoute plus ouverte. Ici encore, le besoin de recherches en sciences sociales se fait sentir. Car la borréliose de Lyme est un fait vétérinaire, biologique, clinique, épidémiologique, mais aussi un fait social.

---

<sup>19</sup> *Maladie de Lyme. Mon parcours pour retrouver la santé* (Thierry Soucar Editions). Livre postfacé par le Dr Dominique Rueff, spécialiste en nutrition et en supplémentation nutritionnelle, et préfacé par le Dr Richard Horowitz, président de l'ILADS.

<sup>20</sup> Le génome de *Borrelia* ne comporte aucune séquence génique d'endotoxine (note des rapporteurs).

### 6.3.2 - Poser les cadres d'un dialogue

Ces récits paraissent comme une expression majeure du fait social de la borréliose de Lyme. Ils sont l'enjeu d'un échange entre un donateur et un récepteur de récit, c'est-à-dire entre le malade et le médecin, les patients et les médias, les associations et les pouvoirs publics. Car tout récit, tout témoignage cherche à l'évidence une oreille qui l'écoute. « Le récit non écouté, dit très justement une psychanalyste, est un traumatisme aussi grave que l'épreuve initiale » (Cojean, *Le Monde*, 1995, citée par Wieviorka 1998, p. 142). Aussi s'agit-il de faire naître une parole et de permettre son écoute.

C'est donc autour de ces récits que pourraient être définis les cadres d'un dialogue possible. Il s'agirait en somme de mettre le patient au centre d'une politique de prévention et de prise en charge. Et dès lors, le dialogue s'instaurerait grâce à une relation d'écoute plus satisfaisante entre tous les acteurs du conflit (Mehl, 1996 p. 212). Le témoignage du patient, sa souffrance particulière, sa conscience émotionnelle entreraient en interaction avec l'empathie manifestée par les soignants et les institutions. On serait alors en droit d'attendre que, ainsi reconnues dans leur double rôle éducatif et revendicatif, les associations, à l'instar de bien des groupements représentant d'autres catégories de malades, se professionnalisent afin de contribuer aux côtés des médecins et des pouvoirs publics à l'élaboration des recommandations et des normes en matière de prévention et de prise en charge des maladies vectorielles à tiques<sup>21</sup>. Semblable collaboration pourrait s'inspirer, nous l'avons déjà dit, du cadre de coopération entre la Haute Autorité de santé et les associations d'usagers adopté en 2008<sup>22</sup>.

Ce partenariat bien conduit pourrait se déployer selon des modalités à définir. On pense par exemple à des colloques, séminaires, conférences : assises des maladies vectorielles à tiques, révision du consensus 2006 (le cas échéant), ou même élaboration d'un « Plan national maladies vectorielles à tiques » avec la participation des associations, développement d'actions de prévention s'appuyant sur l'expertise des associations au niveau national et local. Sans oublier une recherche collaborative où les patients et leurs représentants seraient conviés<sup>23</sup>.

## 7 - Réorientations diagnostiques : Lyme et/ou autres agents pathogènes

L'un des points principaux de la discussion au sein du groupe de travail a concerné, on l'a vu, la validité des tests utilisés. Ce point a fait l'objet de pas moins de trois auditions. L'élément essentiel qui ressort de ces exposés est bien le risque de voir se réaliser des faux diagnostics à cause de tests tenus pour positifs pour la maladie de Lyme, alors que leur spécificité n'est pas maîtrisée par l'utilisateur, ou, en tout cas, dont l'utilisateur ignore à partir de quelle population le test a été étalonné.

Parallèlement aux bactéries responsables de la maladie de Lyme, de nombreuses études suggèrent que d'autres agents pathogènes, seuls ou en association, interviennent dans le contexte des pathologies liées à la morsure de tiques (en dernier lieu : Vayssier-Taussat, 2013). C'est le cas, par exemple, de la bactérie *Anaplasma phagocytophilum*, responsable aux États Unis de milliers de cas humains dus à une morsure de tiques (Jin, 2012 ; Ismail, 2010). En France et en Europe, seuls quelques cas ont été rapportés depuis une dizaine

---

<sup>21</sup> C'est à quoi s'attachent aujourd'hui les autorités sanitaires des Pays-Bas : de Boer A.S., van Vliet J.A., Coutinho R.A., Strategic Policy Plan RIVM- Strategisch Beleidsplan RIVM-Centrum Infectieziektebestrijding 2011-2015-Centre for Infectious Disease Control 2011-2015, Bilthoven (Pays-Bas), mai 2011, p. 19.

<sup>22</sup> Voir plus haut, note 10.

<sup>23</sup> En préalable au dialogue, il semblerait opportun, ainsi que l'a fait le Royaume-Uni en 2012, d'abandonner le harcèlement judiciaire et administratif contre certains praticiens qui prennent en charge le « Lyme chronique », pourvu bien sûr qu'ils ne contreviennent pas aux règlements en vigueur.

d'années, suggérant que les souches circulant en Europe sont beaucoup moins virulentes pour l'homme que celles qui circulent en Amérique du nord (Strle, 2004). C'est le cas, encore, de différentes espèces de Rickettsie, et notamment de *Rickettsia conorii* transmise à l'homme par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus* et présente principalement sur le pourtour méditerranéen. D'autres bactéries retrouvées chez dans les tiques ont été récemment identifiées comme étant à l'origine de maladies chez l'homme dans différents pays d'Europe. (Welinder-Olsson, 2010 ; Loewenich, 2010). Ainsi de la bactérie *candidatus Neoehrlichia mikurensis* transmise par *Ixodes ricinus*, et dont le réservoir pourrait être des petits mammifères sauvages. Aucun cas humain n'a jamais été identifié en France. Sa récente identification dans des rongeurs prélevés dans les forêts de l'Est du pays suggère toutefois que cette bactérie circule sur le territoire français (Vayssier-Taussat, 2012).

Depuis de très nombreuses années, on soupçonne les espèces de *Bartonella* d'être transmises par des tiques de différentes espèces. Cette hypothèse est étayée par de nombreuses preuves indirectes (présence d'ADN d'espèces de *Bartonella* pathogènes dans des tiques piquant l'homme ; compétence des tiques à transmettre *B. henselae*, sérologie positive vis-à-vis de *Bartonella* chez des patients piqués par des tiques, etc.). Deux études ont permis tout récemment de détecter de l'ADN de *Bartonella* dans des patients piqués par des tiques.

La première, réalisée en France (Angelakis, 2010), a démontré la présence d'ADN de *B. henselae* chez trois patients souffrant d'asthénie, d'escarre et de lymphadénopathie après morsure de tiques (*Dermacentor marginatus*). Chez l'un des patients, après traitement, aucune trace d'ADN de *Bartonella* n'a pu être détectée par biopsie cutanée réalisée un mois et demi après la première consultation.

La seconde, réalisée aux Etats-Unis, a mis en évidence de l'ADN de bactéries appartenant au genre *Bartonella* dans le sang de patients, présentant une maladie de Lyme préalable dans 47 % des cas, des arthrites dans 21 % des cas, une fatigue chronique et une fibromyalgie dans 19,6 % et 6,1 % des cas respectivement (Maggi, 2012) ; 68,2 % des patients reconnaissaient avoir été piqués par une tique, et 77,4 % avoir été exposés aux tiques ; 65 % des patients qui présentaient une PCR positive à *Bartonella* ont déclaré avoir eu un diagnostic précédent de maladie de Lyme. Chez ces patients, la prévalence d'anticorps anti-*Bartonella* était de 67,4 %, et la présence d'ADN de *Bartonella* dans le sang de 41,3 %.

Ces résultats, malgré la présence de certaines limites dans l'étude présentée (Maggi et al., 2012), démontrent en fait que d'autres agents pathogènes peuvent être retrouvés dans un contexte de maladie infectieuse post-morsure de tiques, parfois en association ou succédant aux bactéries responsables de la maladie de Lyme. Le rôle de *Bartonella*, par exemple, dans l'apparition des symptômes succédant à la morsure d'une tique devrait être éclairci. Actuellement en soumission, une étude réalisée grâce à des cultures d'isolats de *Bartonella* prélevés sur des personnes malades confirme la présence fréquente de *Bartonella* présentes chez les rongeurs ou les petits mammifères porteurs des tiques (Vayssier, 2013). Les Bartonelles sont responsables d'une grande variété de symptômes et de lésions dont le diagnostic clinique et biologique est souvent difficile mais qui peuvent être traités grâce aux antibiotiques ou se résoudre spontanément avec le temps. L'étude mentionnée ci-dessus, ainsi que celle de Maggi et al. (Maggi, 2012), ouvrent la voie à des recherches cliniques incluant des groupes témoins et des cohortes relativement importantes de malades infectés (traités *versus* non traités).

## 8 - Démarche diagnostique et thérapeutique

Nous proposerons ici un circuit entre les différents professionnels de santé pour un patient chez qui est suspectée une borréliose de Lyme.

Bien que la borréliose commence à être de plus en plus connue des professionnels de santé

et notamment des médecins généralistes, son diagnostic s'avère parfois difficile lors des phases secondaire ou tertiaire. Comme on l'a vu précédemment, certains patients souffrent de symptômes moins typiques de la maladie. L'incertitude ou l'élimination du diagnostic de la borréliose de Lyme sans autre diagnostic établi suscitent un désarroi chez ces patients en souffrance qui vont alors consulter plusieurs médecins à la recherche d'un diagnostic. Le but de ce parcours est d'éviter cette errance souvent néfaste au patient.

## **8.1 - Démarche diagnostique**

La première étape est représentée par la consultation chez le médecin généraliste (ou traitant). Celui-ci propose un diagnostic suivant différentes situations. Nous envisagerons ici les tableaux cliniques les plus fréquents.

### **8.1.1 - Erythème migrans (EM)**

Erythème progressivement croissant centré sur une pique, d'évolution centrifuge avec bordure parfois plus surélevée (*supra*, chap. 5-1). A ce stade, rappelons qu'il n'est pas recommandé de demander une sérologie, négative dans plus de 50 % des cas. La connaissance de plus en plus répandue par les médecins généralistes de l'érythème migrans, aboutit le plus souvent à une prise en charge simple du diagnostic par le médecin, sans recours à un confrère. Toutefois, dans de rares cas atypiques, un éventuel recours à un dermatologue ou à un infectiologue peut être envisagé.

### **8.1.2 - Syndrome méningé, paralysie faciale ou arthrite**

Ces situations nécessitent une prise en charge spécialisée en ville (ORL, rhumatologue, neurologue), ou en établissement de santé si un geste diagnostique est envisagé (ponction articulaire ou ponction lombaire). Le médecin généraliste adressera le patient au spécialiste qu'il aura choisi en fonction de la présentation clinique. Le diagnostic de borréliose est basé sur la concordance entre la clinique et une sérologie avec un test de bonne sensibilité, comportant des Ag de *Borrelia* européens, diagnostic confirmé par Western Blot (WB) ainsi que par d'autres paramètres biologiques (analyse du LCR ou du liquide articulaire) décrits précédemment (*supra*, chap. 4 et 5).

### **8.1.3 - Signes cliniques atypiques et sérologie de Lyme positive**

La sérologie a été demandée compte-tenu des expositions répétées (agriculteurs, randonneurs, mycologues, etc.) ou d'une notion de morsure de tique dans l'année précédant l'apparition des symptômes.

Devant ce tableau atypique, le médecin généraliste devra recourir à un avis spécialisé en infectiologie ou toute autre spécialité en accord avec les symptômes présentés. L'infectiologue évaluera les faisceaux d'arguments (interrogatoire, examen clinique) qui lui permettent de retenir ou non le diagnostic de maladie de Lyme et pourra demander à nouveau une sérologie de Lyme ou tout autre examen nécessaire à l'élaboration d'un diagnostic de maladie liée (rickettsiose, bartonellose, tularémie, babésiose, ehrlichiose...) ou non à une morsure de tique.

### **8.1.4 - Borréliose de Lyme suspectée mais sérologie négative (en l'absence d'érythème migrans)**

Evoquée par le médecin généraliste du fait d'une symptomatologie et d'un contage évocateurs, la borréliose de Lyme n'est pas confirmée par un test sérologique. En l'absence de fièvre ou de critère de gravité, le médecin généraliste devra solliciter l'avis d'un confrère infectiologue au terme de cette période.

Ce dernier, en fonction de ses constatations cliniques, pourra réitérer la demande de sérologie avec une technique sensible et spécifique comportant des Ag d'origine européenne. Si cette sérologie devient positive, il jugera de l'initiation du traitement et de sa durée. Si la sérologie demeure négative, le spécialiste veillera à rechercher d'autres diagnostics, en lien ou non avec une exposition aux tiques. En l'absence de diagnostic de

maladie infectieuse, il pourra adresser le patient à un autre spécialiste ou à un interniste.

### **8.1.5 - Borréliose de Lyme évoquée par le patient mais clinique incompatible et sérologie négative**

Il arrive que, encouragé par sa médiatisation, le patient évoque lui-même une borréliose de Lyme, bien que la symptomatologie qu'il rapporte ne soit constituée que de signes subjectifs et que la sérologie soit négative. Si le médecin généraliste ne parvient pas à établir un autre diagnostic, il pourra adresser son patient au spécialiste de son choix.

## **8.2 - Démarche thérapeutique et suivi**

### **8.2.1 - Cas EM : traitement selon la conférence de consensus établie en 2006**

Un suivi à M1 du traitement est souhaitable pour s'assurer de la guérison.

### **8.2.2 - Si localisation neurologique ou articulaire : traitement la conférence de consensus établie en 2006**

La surveillance des effets secondaires cliniques et biologiques s'impose de façon hebdomadaire les trois premières semaines. Elle s'effectue par le médecin prescripteur du traitement.

Une évaluation clinique est recommandée à trois semaines pour s'assurer d'une bonne évolution. S'il existe une amélioration des symptômes avec une efficacité jugée suffisante, l'arrêt du traitement peut s'effectuer. En revanche, si l'efficacité est jugée partielle, on peut proposer une poursuite du traitement deux à trois semaines supplémentaires. Dans certaines formes articulaires, le traitement peut aller jusqu'à 12 semaines.

Au terme du traitement, on évalue l'état clinique et on propose un suivi clinique à M1 de la fin du traitement.

Pour les atteintes articulaires, la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte peut soulager le patient. La répétition des épisodes douloureux impose d'éliminer une pathologie rhumatismale inflammatoire chronique (spondylarthropathies ou polyarthrite rhumatoïde).

### **8.2.3 - Un tableau clinique peu typique mais une sérologie de Lyme positive**

Dans le doute, l'infectiologue ou tout autre spécialiste consulté, pourra proposer un traitement dont le principe sera bien expliqué au patient : incertitude du diagnostic de maladie de Lyme, mais tentative de traitement qui, s'il s'avère efficace, pourra apporter un argument en faveur du diagnostic. Le choix se portera de préférence sur une molécule par voie orale si les symptômes ne concernent pas une atteinte cérébro-méningée. L'information sur les éventuels effets secondaires de l'antibiothérapie sera donnée et ceux-ci seront recherchés chaque semaine.

L'évaluation clinique du traitement à trois semaines reste toujours de mise.

### **8.2.4 - Une maladie de Lyme est suspectée mais la sérologie de Lyme est négative**

L'infectiologue pourra proposer un traitement par tétracycline. Dans le cas où une autre zoonose est diagnostiquée, le traitement sera spécifique à cette pathologie. En l'absence de réponse satisfaisante au traitement ou d'autres diagnostics infectieux établis, il ne sera pas proposé de traitement antibiotique et le patient sera orienté vers un spécialiste correspondant à ses signes fonctionnels.

### **8.2.5 - Borréliose de Lyme évoquée par le patient mais clinique incompatible et sérologie négative**

Dans ce cas-là, on ne proposera pas de traitement anti-infectieux tant qu'un diagnostic ne sera pas posé.

## 9 - Conclusion générale

A l'avenir, il pourrait être proposé de réaliser des études cliniques systématiques, permettant de définir de façon plus précise, à l'échelon national, un groupe de patients, probablement hétérogène, et souffrant de façon chronique.

Une étude détaillée des signes cliniques réalisée à l'échelon national, précisant la date de début et la nature précise des symptômes, l'âge, le sexe, la durée de la maladie, les traitements reçus, les antécédents personnels et familiaux, la réponse aux traitements antibiotiques, le comportement et l'environnement des patients (comportement alimentaire, contact avec des animaux domestiques ou sauvages, fréquence des promenades en forêt, fréquence des morsures de tiques) paraît souhaitable. Cette description précise sur des centaines de malades, permettrait peut-être faire apparaître l'existence de différentes symptomatologies liées à plusieurs étiologies.

La mise en place d'une étude/enquête épidémiologique sur un site Internet dédié pourrait aussi contribuer à mieux préciser le cadre nosologique de ces affections chroniques. Sur une base de volontariat, les patients convaincus d'avoir une maladie de Lyme ou une maladie mal diagnostiquée pouvant lui ressembler, pourraient répondre à un questionnaire précis décrivant en détail les symptômes dont ils souffrent et leur histoire personnelle, sous couvert d'anonymat. Ces résultats seraient alors traités par des statisticiens/épidémiologistes, permettant a) de collecter des informations quant à la répartition de ces patients sur le territoire national, et b) aux malades eux-mêmes de contribuer à la recherche sur la maladie dont ils souffrent. Dans un deuxième temps, on pourrait alors explorer un grand nombre de ces patients par PCR et sérologie dirigée vers les principaux agents pathogènes retrouvés chez les tiques en France à l'aide de techniques récemment développées. Enfin, une fois la population bien définie, et devant un diagnostic devenu plus fiable, cette recherche pourrait aboutir à la mise en place d'essais cliniques randomisés comparant un traitement antibiotique contre un traitement placebo.

En résumé, il paraît clair qu'il existe un nombre important de patients souffrant de symptômes chroniques et invalidants étiquetés « maladie de Lyme » sans certitude du fait de la négativité des tests biologiques, ou de la persistance des anticorps dirigés contre *B. burgdorferi sensu lato* faussant leur interprétation. Probablement certains pourraient être une maladie de Lyme, échappant à des tests biologiques imparfaits. Mais on peut penser aussi qu'un grand nombre d'entre eux pourrait souffrir d'une infection liée à d'autres micro-organismes portés par des tiques et transmis par eux à l'occasion d'une morsure de tique.

## Références

- Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP (2005) Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 18:484-509.
- Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, et al. (2010) Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis* 50: 549-51.
- Anguita J, Ramamoorthi N, Hovius JW, Das S, Thomas V, et al. (2002) Salp15, an Ixodes scapularis salivary protein, inhibits CD4(+) T cell activation. *Immunity*. 2002 Jun; 16: 849-859.
- Aucott JN et al, Probable late Lyme disease: a variant manifestation of untreated *Borrelia burgdorferi* infection, *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:173.
- Bacon RM<sup>1</sup>, Kugeler KJ, Mead PS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Oct 3;57(10):1-9.
- Baker PJ, Perspectives on "chronic Lyme disease", *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 562-564.
- Barbour A. G. et Fish D. (1993), *The Biological and Social Phenomenon of Lyme Disease*, *Science* 260, 11 juin: 1610-16.
- Beaujean D, van Velsen L, van Gemert - Pijnen J, Maat A, van Steenberghe JE, et al. (2013) Using risk group profiles as a lightweight qualitative approach for intervention development: an example of prevention of tick bites and Lyme disease. *JMIR Res Protoc* 2: e45.
- Benach JL, Coleman JL, Skinner RA, Bosler EM (1987) Adult *Ixodes dammini* on rabbits: a hypothesis for the development and transmission of *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 155: 1300-1306.
- Bonnet S, Jouglin M, Malandrin L, Becker C, Agoulon A, et al. (2007) Transstadial and transovarial persistence of *Babesia divergens* DNA in *Ixodes ricinus* ticks fed on infected blood in a new skin-feeding technique. *Parasitology* 134: 197-207.
- Borréiose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, décembre 2006. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2006-lyme-long.pdf>.
- Boyard C, Barnouin J, Gasqui P, Vourc'h G (2007) Local environmental factors characterizing *Ixodes ricinus* nymph abundance in grazed permanent pastures for cattle. *Parasitology* 134: 987-994.
- Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC, Performance of United States Serologic Assays in the Diagnosis of Lyme Borreliosis Acquired in Europe, *Clin Infect Dis*. 2013 May 3.
- Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G (2001) Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol*. Feb; 144(2):387-92.
- Bröker M. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses Public Health*. 2012 May;59(3): 176-80.
- Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, et al. (2004) Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 10: 1108-1132.

- Brunner M (2006) Report refuting value of immune complexes to diagnose Lyme disease is invalid. *Clin Vaccine Immunol* February; 13(2): 304–306.
- Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR (2000) Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a non human primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 80: 1043-54.
- Cadavid D, Bai Y, Hodzic E, Narayan K, Barthold SW, Pachner AR, Cardiac involvement in non-human primates infected with the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*, *Lab Invest*. 2004 Nov;84(11): 1439-50.
- Cameron DJ. Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms. *Medical Hypotheses*. 2009;72(2):153–156.
- Chmielewska-Badora J, Moniuszko A, Żukiewicz-Sobczak W, Zwoliński J, Piątek J, Pancewicz S. Serological survey in persons occupationally exposed to tick-borne pathogens in cases of co-infections with *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* spp. and *Babesia microti*. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(2): 271-4.
- Clark KL<sup>1</sup>, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci*. 2013 May 23;10(7):915-31.
- Cordier A, Un projet global pour la stratégie nationale de santé. Dix-neuf recommandations du Comité des "sages" », juin 2013, 147 p.
- Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ (1995), Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology*. Nov;45(11):2010-5.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG (1988), Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med*. Dec 1;319(22):1441-6.
- Dejmekova H, Hulinska D, Tegzova D, Pavelka K, Gatterova J, Vavrik P (2002) Seronegative Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii*. *Clin Rheumatol*. Aug; 21(4):330-4.
- DeLong AK et al., Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: A biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials, *Contemporary Clinical Trials* 33 (2012) 1132–1142.
- De Silva AM, Fikrig E (1997) Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Invest* 99: 377-9.
- Donta ST (1997), Tetracycline therapy in chronic Lyme disease. *Chronic Infectious Diseases*; 25 (Suppl 1): 552-56.
- Donzé G, McMahon C, Guerin PM (2004) Rumen metabolites serve ticks to exploit large mammals. *J Exp Biol* 207: 4283-4289.
- Elias AF, Schmutzhard J, Stewart PE, Schwan TG, Rosa P (2002) Population dynamics of a heterogeneous *Borrelia burgdorferi* B31 strain in an experimental mouse-tick infectious cycle. *Wien Klin Wochenschr* 114: 557-561.
- Epstein S (1996), *Impure Science: AIDS, activism and the politics of knowledge* (Berkeley, U. of California Press).
- Estrada-Pena A, Quiroz J, Sanchez Acedo C (2004) Species composition, distribution, and ecological preferences of the ticks of grazing sheep in north-central Spain. *Med Vet Entomol* 18: 123-133.
- Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE, Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol* 1998 Feb;14(2): 117-23.



- Fikrig E, De Silva AM (1997), *Borrelia burgdorferi* genes selectively expressed in ticks and mammals. *Parasitol Today*. Jul;13(7):267-70.
- Garg R, Juncadella IJ, Ramamoorthi N, Ashish, Ananthanarayanan SK, Thomas V, Rincón M, Krueger JK, Fikrig E, Yengo CM, Anguita (2006) Cutting edge: CD4 is the receptor for the tick saliva immunosuppressor, Salp15. *J Immunol*. Nov 15;177(10):6579-83.
- Georges JC, Maladies liées à la morsure de tiques, [en ligne] [http://www.ifrance.com/maladies\\*a\\*tiques](http://www.ifrance.com/maladies*a*tiques), mise à jour mars 2005.
- Grimm D, Tilly K, Byram R, Stewart PE, Krum JG, Bueschel DM, Schwan TG, Policastro PF, Elias AF, Rosa PA (2004) Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: a protein induced in ticks for infection of mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*. Mar 2;101(9):3142-7.
- Hao Q, Geng Z, Hou XX, Tian Z, Yang XJ, Jiang WJ, Shi Y, Zhan ZF, Li GH, Yu de S, Wang HY, Xu JG, Wan KL Seroepidemiological investigation of lyme disease and human granulocytic anaplasmosis among people living in forest areas of eight provinces in China. *Biomed Environ Sci*. 2013 Mar;26(3): 185-9.
- Haut conseil de la santé publique (2010), Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir, HCSP-Commission spécialisée « Maladies transmissibles », 29 janvier, 13 p.
- Hubalek Z. Epidemiology of Lyme borreliosis, in Lipsker D, Jaulhac B (eds): *Lyme borreliosis* *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2009, 37: 31-50.
- Ismail N, Bloch KC, McBride JW (2010) Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*. Mar;30(1):261-92.
- Jares TM, Mathiason MA, Kowalski TJ, Functional outcomes in patients with *Borrelia burgdorferi* reinfection. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Feb; 5(1): 58-62.
- Jin H, Wei F, Liu Q, Qian J (2012) Epidemiology and control of human granulocytic anaplasmosis: a systematic review. *Vector Borne Zoonotic Dis*. Apr;12(4):269-74.
- Kaiser R (2000) False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol.*, Oct; 49(10):911-5.
- Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, et al. (2001) Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 33: 780-5.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, et al. (2001) Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345: 85-92.
- Klempner MS et al., Treatment Trials for Post-Lyme Disease Symptoms Revisited, *The American Journal of Medicine* (2013) 126, 665-669.
- Kraiczy P, Skerka C, Brade V, Zipfel PF (2001) Further characterization of complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 69: 7800-7809.
- Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Brade V, Zipfel PF (2001) Immune evasion of *Borrelia burgdorferi* by acquisition of human complement regulators FHL-1/reconectin and Factor H. *Eur J Immunol* 31: 1674-1684.
- Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Zipfel PF, Brade V (2001) Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int Immunopharmacol* 1: 393-401.
- Lane RS, Brown RN, Piesman J, Peavey CA (1994) Vector competence of *Ixodes pacificus* and *Dermacentor occidentalis* (Acari: Ixodidae) for various isolates of Lyme disease spirochetes. *J Med Entomol*. May;31(3):417-24.

- Lindgren E, Jaenson TGT (2006) Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. World Health Organization EUR/04/5046250.
- Liz JS (2002) Ehrlichiosis in *Ixodes ricinus* and wild mammals. *Int J Med Microbiol Jun*;291 Suppl 33:104-5.
- Loewenich von FD, Geissdörfer W, Disqué C, Matten J, Schett G, Sakka SG, Bogdan C (2010) Detection of "Candidatus *Neohrlichia mikurensis*" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. *J Clin Microbiol. Jul*;48(7):2630-5.
- Maggi RG, Mozayani BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, et al. (2012) *Bartonella* spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. *Emerg Infect Dis* 18: 783-91.
- Marangoni A, Sparacino M, Mondardini V, Cavrini F, Storni E, et al. (2005) Comparative evaluation of two enzyme linked immunosorbent assay methods and three Western Blot methods for the diagnosis of culture-confirmed early Lyme borreliosis in Italy. *New Microbiol* 28: 37-43.
- Massart C (2013), Les processus d'écologisation entre santé et environnement. Le cas de la maladie de Lyme, thèse dirigée par I. Mauz et M. Mormont, 7 octobre, Université de Grenoble (UPMF).
- Mehl D (1996), La télévision de l'intimité. Paris : Seuil.
- Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, Nowakowski J, McKenna D, Brisson D, Cooper D, Bittker S, Madison G, Holmgren D, Schwartz I, Wormser GP, Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20): 1883-90.
- Needham GR, Teel PD (1991) Off-host physiological ecology of ixodid ticks. *Annu Rev Entomol* 36: 659-681.
- Nieto NC, Foley JE. Meta-analysis of coinfection and coexposure with *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in humans, domestic animals, wildlife, and *Ixodes ricinus*-complex ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009 Feb;9(1): 93-102.
- Nowakowski et al., *Am J Med.* 2003; 115: 91–96.
- Oksi, J., et al. (1999) *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med.* 31(3):p.225-32
- Paicheler G et Quemin A (1994), Une intolérance diffuse : rumeurs sur les origines du sida, *Sciences sociales et santé* 12(4) : 41-72.
- Pal U, Li X, Wang T, Montgomery RR, Ramamoorthi N, et al. (2004) TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. *Cell* 119: 457-468.
- Parola P, Raoult D (2001) Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 32: 897-928.
- Parola P, Raoult D (2001) Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbiol Infect.* Feb;7(2):80-3.
- Parola P, Cornet JP, Sanogo YO, Miller RS, Thien HV, et al. (2003) Detection of *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., and other eubacteria in ticks from the Thai-Myanmar border and Vietnam. *J Clin Microbiol* 41: 1600-8.
- Perronne C (pt), Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir, Haut Conseil de la santé publique, 29 janvier 2010, 13 p.  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=138>

- Perronne C (2012), Rapport sur le diagnostic de la maladie de Lyme et des maladies apparentées et le traitement des formes chroniques, inédit, Infectiologie, hôpitaux universitaires Paris - Ile de France - Ouest (AP-HP), Université de Versailles St-Quentin-en-Yvelines, 3 septembre, c.perronne@rpc.aphp.fr.
- Petrov VG (1962) [On the transovarian transmission of the tularemia pathogen in ticks *Dermacentor marginatus* Sulz]. *Med Parazitol (Mosk)*. Jan-Feb;31:62-6. (En russe).
- Piesman J (1989) Transmission of Lyme disease spirochetes (*Borrelia burgdorferi*). *Exp Appl Acarol*. Jun;7(1):71-80.
- Pollak M (1993), Une identité blessée. Etudes de sociologie et d'histoire. Paris : Métailié.
- Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, Bao F, Yang XF, Fish D, Anguita J, Norgard MV, Kantor FS, Anderson JF, Koski RA, Fikrig E, The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host, *Nature*. 2005 Jul 28;436(7050): 573-7.
- Ribeiro JM, Mather TN, Piesman J, Spielman A (1987) Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector ticks (*Acari: Ixodidae*). *J Med Entomol* 24: 201-205.
- Rudenko N<sup>1</sup>, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011 Sep;2(3):123-8.
- Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpynov S, et al. (2003) *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (*Acari: Ixodida*) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 9: 329-32.
- Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J (1990) Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet*. Feb 10; 335(8685):312-5.
- Schwan TG, Piesman J (2002) Vector interactions and molecular adaptations of Lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks. *Emerg Infect Dis*. Feb;8(2):115-21.
- Schwan TG, Piesman J, Golde WT, Dolan MC, Rosa PA (1995) Induction of an outer surface protein on *Borrelia burgdorferi* during tick feeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 2909-2913.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Steerle F (2012) *Lancet* Feb 4;379(9814):461-73.
- Steen NA, Barker SC, Alewood PF (2006) Proteins in the saliva of the *Ixodida* (ticks): pharmacological features and biological significance. *Toxicon*. Jan;47(1):1-20. Epub 2005 Dec 20.
- Steere AC (2001) Lyme disease. *N Engl J Med* 345:115-25.
- Stone BF, Commins MA, Kemp DH (1983) Artificial feeding of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* and collection of paralyzing toxin. *Int J Parasitol*. Oct;13(5):447-54.
- Stricker RB, Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease, *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15; 45 (2): 149-57.
- Strle F (2004) Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol* 293 (Suppl 37): 27-35.
- Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Oct;19(4): 708-27.
- Tabuteau D (2013), Démocratie sanitaire. Les nouveaux défis de la politique de santé. Paris : Odile Jacob.

- Valenzuela JG, Charlab R, Mather TN, Ribeiro JM (2000) Purification, cloning, and expression of a novel salivary anticomplement protein from the tick, *Ixodes scapularis*. *J Biol Chem*. Jun 23;275(25):18717-23.
- Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Buffet JP, Maaoui N, Galan M, Guivier E, Charbonnel N, Cosson JF (2012) *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in bank voles, France. *Emerg Infect Dis*. Dec;18(12):2063-5.
- Vayssier-Taussat M., Moutailler S., Michelet L., Devillers E., Bonnet S., Cheval J., Hébert C., Eloit M. (2013) Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe, *PLoS ONE* 8(11):e81439.doi:10.1371/journal.pone.0081439.
- Wahlberg,P. et al. (1994) Treatment of late Lyme borreliosis. *J Infect*. 29(3): p 255-61.
- Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wennerås C (2010) First case of human "Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol*. May;48(5):1956-9.
- Wieviorka A (1998), *L'ère du témoin*. Paris : Plon.
- Woolhouse M., and E Gaunt. 2007. Ecological origins of novel human pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 33 : 231-242.
- AFP, Maladie de Lyme : des patients en lutte contre les autorités sanitaires, *Le Point.fr*, 30 juin 2012
- AFP, Prison avec sursis requise contre deux « rebelles » de la maladie de Lyme, *Le Parisien.fr*, 18 septembre 2012.
- Albertat J., Lyme sans frontières chez Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, *Votre santé*, 4 septembre 2012.
- Bouchez J.-P., La défiance des Français vis-à-vis des scientifiques, *Le Monde*, 28 juillet 2011.
- Cojean A., Les voix de l'indicible, *Le Monde*, 25 avril 1995.
- Gausson F., Le goût pour les récits de vie, *Le Monde*, 14 février 1982.
- Grand d'Esnon P., En France, la maladie de Lyme souffre de déni médical, *Rue89.com*, 14 mai 2011.
- Landrin S., 15 000 cas de borréliose de Lyme en France, *Le Monde*, 26 juin 2013.
- Lepiouff C., Manif à Strasbourg contre la maladie de Lyme, *FR3 Alsace*, 15 septembre 2012.
- Rubin C. M., The Global Search for Education: The Guidelines-Ticks, *Huffington Post*, 29 septembre 2013.
- Sarrabayrouse C., Combattre et guérir de la maladie de Lyme, *La Dépêche.fr*, 14 juillet 2011.
- Specter M., The Lyme Wars, *The New Yorker*, 1<sup>er</sup> juillet 2013.
- Bannier L., lettre à P. Zylberman (président du GT), 12 juin 2013.
- Guillaume G. (chef du cabinet de M. Touraine) à A. Jourdan, 6 mars 2013.
- Jourdan A. (présidente de France Lyme) à M. Touraine, 16 octobre 2012.

## GLOSSAIRE

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ACA</b>	Acrodermatite chronique atrophiante
<b>Ag</b>	Antigène
<b>Anses</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>BAV</b>	Bloc auriculo-ventriculaire
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>CSMT</b>	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
<b>EBV</b>	Virus d'Epstein Barr
<b>EHESP</b>	Ecole des hautes études en santé publique
<b>EM</b>	Erythème migrans
<b>EUCALB</b>	<i>European Concerted Action on Lyme Borreliosis</i>
<b>FR</b>	Facteur rhumatoïde
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la santé publique
<b>IA</b>	Index d'anticorps
<b>IDSA</b>	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
<b>IgG</b>	Immunoglobuline de type G
<b>IgM</b>	Immunoglobuline de type M
<b>ILADS</b>	<i>International Lyme and Associated Diseases Society</i>
<b>Inra</b>	Institut national de la recherche agronomique
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>MSA</b>	Mutualité sociale agricole
<b>NB</b>	Neuroborréliose
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PACA</b>	Région Provence-Alpes-Côte d'Azur
<b>PCR</b>	Réaction en chaîne par polymérase ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>RIVM</b>	<i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu</i>
<b>RKI</b>	<i>Robert-Koch Institute</i>
<b>SG-HCSP</b>	Secrétariat général du HCSP
<b>TBE</b>	Encéphalite à tiques ( <i>Tick-Borne Encephalitis</i> )
<b>TDR</b>	Test de diagnostic rapide
<b>WB</b>	Western Blot (test diagnostique)

## **ANNEXES**

Annexe 1 - Lettre de mission, Pr Christian Perronne, président de la commission spécialisée Maladies transmissibles, HCSP, au Pr Patrick Zylberman, 2 octobre 2012

Annexe 2 - Courrier du Pr Roger Salamon, président du HCSP, à Mme Françoise Weber, directrice générale de l'InVS, 8 novembre 2012

Annexe 3 – Principaux antigènes entrant dans la composition des tests diagnostiques de la borréliose de Lyme

Annexe 4 – Les trois phases décrites dans la borréliose de Lyme, avec leur durée, la sensibilité potentielle des tests sérologiques et les antigènes présents

Annexe 5 – Conduite à tenir selon les résultats sérologiques obtenus

Annexe 6 - Corrélation échantillon clinique et valeurs cliniques pour le diagnostic de Lyme

Annexe 7 - Liste des fabricants et des réactifs avec la ou les matrices revendiquées, leur méthodologie et leur composition (d'après les informations des notices)

Annexe 8 - Bilan (données issues des notices)

Annexe 9 - Projet de recommandations pour le diagnostic sérologique de la borréliose

Annexe 10 – Parcours de soin : méthodologie Haute Autorité de santé

## Annexe 1 - Lettre de mission



### Commission spécialisée maladies transmissibles

Paris, le 2 octobre 2012

Ref. : D/12.516/CP/CLG/CL

Dossier suivi par Dr Corinne Le Goaster  
Coordonnatrice de la CSMT  
Tél. : 01 40 56 79 54  
Mél : corinne.legoaster@sante.gouv.fr

Cher Collègue,

Le Directeur général de la santé a adressé le 12 juillet 2012 au Haut Conseil de la santé publique une saisine concernant l'état des connaissances sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de produire un état des connaissances actualisé sur l'épidémiologie, les techniques diagnostiques et les orientations de traitement de cette affection ainsi que les axes de recherche éventuels.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs.

Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction d'un rapport et d'un avis.

Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Corinne Le Goaster, coordonnatrice de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le rapport du groupe de travail assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devront parvenir au président de la Commission spécialisée Maladies transmissibles en avril 2013 pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, cher Collègue, l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Christian PERRONNE  
Président de la Commission spécialisée  
Maladies transmissibles

Monsieur le professeur Patrick ZYLBERMAN  
Ecole des hautes études en santé publique  
Avenue du professeur Léon Bernard – CS74312  
35043 RENNES

Adresse postale : 14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP  
Bureaux : 11, place des cinq martyrs du lycée Buffon – 75015 PARIS  
Tél. 01 40 56 79 80 - Télécopie 01 40 56 79 49 - Courriel [hosp-secr-general@sante.gouv.fr](mailto:hosp-secr-general@sante.gouv.fr)  
[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## Annexe 2 - Courrier du Pr Roger Salomon, président du HCSP, à Mme Françoise Weber, directrice générale de l'InVS, 8 novembre 2012.



Le Président

Réf : D/2012/605/RS/RP/ID

Paris, le 8 novembre 2012

Madame la directrice générale et chère collègue,

Pour répondre à la saisine adressée au Haut Conseil de la santé publique par M. le directeur général de la Santé, le 12 juillet 2012 concernant l'état des connaissances sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme, le HCSP a mis en place un groupe de travail présidé par le Pr. Patrick Zylberman, membre de la commission spécialisée des maladies transmissibles du HCSP.

Vous avez souhaité attirer mon attention sur la composition de ce groupe, dans lequel vous déplorez l'absence d'interlocuteurs qui vous semblent clés pour l'instruction de ce dossier.

Comme tout organisme d'expertise indépendant, le HCSP a toute liberté pour composer les groupes et définir les modalités de travail qui lui permettront de répondre aux commandes qui lui sont faites et il le fait en conscience. S'agissant du groupe sur la maladie de Lyme, prenant en considération le fait que beaucoup de connaissances ne sont pas stabilisées, qu'il existe des courants de pensées très opposés, il a été décidé de composer le groupe de scientifiques reconnus, peu impliqués dans l'étude de cette maladie mais ayant des champs de recherche connexes qui leur permettent d'appréhender l'ensemble des connaissances actuelles avec un esprit d'ouverture (3 microbiologistes, 2 vétérinaires, 2 infectiologues, 1 interniste, 1 pédiatre, 1 médecin généraliste). La présidence du groupe confiée à un sociologue procède de la même volonté.

Ce groupe auditionnera un large panel de personnes concernées par cette maladie en tant que décideurs, professionnels, chercheurs, représentants des patients. Toutes les écoles de pensée seront entendues. Les acteurs clés que vous mentionnez en feront partie.

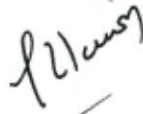
Haut Conseil de la santé publique  
Adresse postale : 14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP  
Bureau : 11, place des cinq martyrs du lycée Buffon – 75015 PARIS  
Tél. 01 40 56 79 80 Télécopie 01 40 56 79 49 Courriel [hscs-general@suris.sauv.fr](mailto:hscs-general@suris.sauv.fr)  
[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)



Conscient de la grande évolutivité des connaissances et des points de vue sur cette pathologie, le HCSP a l'intention de répondre strictement à la commande à savoir « produire un état des connaissances actualisé sur l'épidémiologie, les techniques diagnostiques et les orientations de traitement de cette affection ainsi que les axes de recherche éventuels ». Cet état des lieux fera état des controverses et du maximum des points de vue exprimés sur le sujet.

J'espère que ces éléments répondent à votre questionnement, je reste à votre disposition au téléphone (06 11 03 74 94) pour un échange simple et direct si vous avez besoin de compléments d'information.

Je vous prie de croire, Madame la directrice générale à l'expression de mes salutations cordiales.



Professeur Roger SALAMON

Madame Françoise WEBER  
Directrice Générale de l'InVS  
12 rue du Val d'Osne  
94415 SAINT-MAURICE Cedex

Copie : Docteur Jean-Yves Grail, Directeur général de la Santé

**Annexe 3 - Principaux antigènes entrant dans la composition des tests diagnostiques de la borréliose de Lyme**

OspC outer surface protein	PKo ( <i>B. afzelii</i> ) B31 ( <i>B. burgdorferi</i> sensu stricto) PBi ( <i>B. garinii</i> ospA type 4) 20047 ( <i>B. garinii</i> ospA type inconnu)	Réponse IgM stades précoces
DbpA (Osp17) decorin binding protein	B31 PKo PBr ( <i>B. garinii</i> ospA type 3) PBi	Réponse IgG (neuroborréliose et arthrites de Lyme)
VlsE variable major protein like sequence E35 kDa	PBi PKa2 ( <i>B. burgdorferi</i> sensu stricto) PKo	IgM et IgG tous les stades de la maladie
p83/100	PKo	IgG stades avancés
BmpA borrelial membrane recombinant protein A	B31 PKo PBi	IgG
p58 (OppA-2)	PBi ( <i>B. garinii</i> )	IgG stades avancés
p41i	PKo PBi	

**Annexe 4 - Les trois phases décrites dans la borréliose de Lyme, avec leur durée, la sensibilité potentielle des tests sérologiques et les antigènes présents**

<b>Stade</b>	<b>Semaines</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Intérêt</b>	<b>Classe d'anticorps</b>
Stade I Erythème migrans (EM)	2-6	40-60 %	pas	IgM
Stade II Neuroborréliose aiguë (NB)	-4-6 -puis 2-3	70-90 %	Oui 2 prélèvements (si taux nég)	-IgM ou -IgG selon la durée de la maladie - synthèse intrathécale
Stade III Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) Arthrite de Lyme	tardive	≅100 %	Oui	-IgG ++ arthrite -IgG+/-IgM ACA -IgM pos et IgG neg exclu NB chronique

### Annexe 5 - Conduite à tenir selon les résultats sérologiques obtenus

La CAT devrait tenir compte du tableau clinique (exemple : aucun intérêt d'un sérum de suivi si forme articulaire avec IgM isolés positives).

IgM	IgG	Interprétation
limite	-	Sérum de suivi à 3-4 semaines
+	+/-	Stade précoce, Western blot et sérum de suivi à 3-4 semaines
+	+	Borréliose aiguë Western blot et sérum de suivi à 3-4 semaines
-	+	Stade III Cicatrice sérologique pas seulement : la grande majorité des ACA et des arthrites de Lyme évolutives, guéries par une cure d'antibiotiques sont IgM(-) et IgG(+)

**Annexe 6 - Corrélation échantillon clinique et valeurs cliniques pour le diagnostic de borréliose de Lyme**

<b>Echantillon</b>	<b>Sensibilité</b>
Peau (érythème migrans)	50-70 % (culture et PCR)
LCR (neuroborréliose aiguë)	10-30 % (culture et PCR)
Liquide synovial (arthrite)	50-70 % (PCR) (Culture : rare)

					<b>LCR</b>	
<b>Mikroben Diagnostik</b>	<b>recombWell IgG</b>	<b>Borrelia</b>	Elisa	IgG et qtt	Sérum plasma <b>LCR</b>	Ag recombinants B .b.

	<b>Anticorps anti-Borrelia Plus VlsE (IgG)</b>	Elisa	IgG quantitatif	Sérum ou plasma	mélange d'extraits totaux de B.b. sensu stricto, B.afzelii, B garinii, et d'Ag recombinant VlsE' de B.b
	<b>Anticorps de classe</b>	Elisa	IgG qtt	LCR	extraits antigéniques de

	<b>Anti-Borrelia burgdorferi Senso stricto (IgG ou IgM)</b>	IFI	IgA IgM IgG	sérum ou plasma	étalement bactérien de B.b. sensu stricto (CH)
<b>Medac/medac/Théradiag</b>	<b>Borrélie-IgG-Elisa medac</b>	Elisa	IgG qtt	sérum et <b>LCR</b>	antigène peptidique spécifique Borrelia VlsE



	<b>Enzygnost Borreliosis/IgM</b>	Elisa	IgM qit et qtt ce kit n'est pas validé en quantitatif)	Sérum plasma	Ag désactivé de Bb (Extrait isolé de la souche Pko)
--	--------------------------------------	-------	--	--------------	---

					avec ag pro, Cspc et VisE recom.
<b>Nal von minden</b>	<b>Test NADAL borréliose de Lyme</b>	<b>TDR IgG IgM 1 cassette avec 2 bandes</b>	IgG et IgM	Sérum plasma ou sang total	pas d'indication
<b>SEKISUI</b>	<b>B. afzelii + VisE IgG Europe ELISA kit de</b>	Elisa	Dépistage.	Sérum	B afzelii et VisE (souche Pko) d'après le nom du

	<b>ZEUS Scientific/Emergo</b>	<b>IgG Elisa test system</b>	Elisa	IgG	Sérum	Ag deB.b. inactivé (souche B31)
		<b>ELISA IgM borrelia burgdorferi</b>	Elisa	IgM	Sérum	Ag deB.b. inactivé (souche B31)

				BmpA ( p39), OspA (p31)p30, OspC(p25) p21 p19 p17).
<b>VIRAMED BIOTECH / SERVIBIO</b>	<b>ViraStripe Borrelia test Kit IgM</b>	IgM qIt	Sérum et <b>LCR</b>	p41, p39, OspC Osp17, (DbpA) VlsE
	<b>ViraStripe Borrelia test Kit IgG</b>	IgG qIt	Sérum et <b>LCR</b>	p83 p58 p43 p41 p39 p30 OspC Osp17 DbpA, p14, VlsE

	immunoblot IgG/IgM	tit et semi tit	tit ; BmpA(p39) p83 ; BBA36 BB0323; Crasp 3 pG
--	--------------------	-----------------	--



## Annexe 8 - Bilan (données issues des notices)

### A - Réactifs de dépistage

- Les principales techniques sont : ELISA, ELFA, CLIA, IFI ou TDR.
- Les échantillons préconisés sont le sérum ou plasma, avec ou non le liquide céphalorachidien (13). Trois réactifs peuvent être réalisés sur le sang total.
- Leur composition antigénique est variée, plus ou moins précise.
- La sensibilité diagnostique : 6 des 20 réactifs dosant les IgG dans le sérum ou le plasma ont été évalués sur les stades cliniquement représentatifs. Les résultats sont les suivants :
  - IgG :
    - Stade I : sensibilité variant de 43 % à 91 %
    - Stade II : sensibilité variant de 83 % à 94 %
    - Stade III sensibilité variant de : 92 % à 100 %
  - IgM :
    - Stade I : sensibilité variant de 62 % à 80 %
    - Stade II sensibilité variant de 51 % à 92 %
    - Stade III : sensibilité variant de 9 % à 91 %
- Aucune information n'est disponible pour cinq réactifs. La distinction de stade n'est pas prise en compte pour les autres réactifs.
- La spécificité annoncée est supérieure à 95 % sauf pour trois ELISA et les trois TDR. Aucune information n'est disponible pour neuf réactifs. Les données sont incomplètes et ininterprétables en raison de l'absence de description des populations étudiées, leur origine géographique (notamment zone endémique ou non) et le nombre de sujets testés. Pour trois réactifs, les populations étudiées sont établies en Amérique du Nord, et elles ne sont pas décrites dans 17 réactifs.
- Les évaluations sur le LCR et sang total en termes d'études de performances, sont incomplètes ou absentes.
- La recherche des réactions croisées (type syphilis, FR...) a été réalisée pour 12 réactifs, et rapportées pour 10.
- Enfin, concernant les interférences type hémolyse, lipémie, aucune information n'a été trouvée dans la majorité des notices.

### B - Réactifs de confirmation

- 13 réactifs ont été recensés : 7 permettent la détection d'Ac IgG et IgM sur sérum et LCR ; 6 réactifs ne revendiquent que le sérum ou le plasma.
- Les études de sensibilité diagnostique « effectuées par les fabricants » ont été réalisées sur les 3 stades pour 9 réactifs. Ils sont les suivants :
  - IgG :
    - Stade I : sensibilité variant de 43 % à 91 %
    - Stade II: sensibilité variant de 83 % à 94 %
    - Stade III: sensibilité variant de 92 % à 100 %

- IgM :

Stade I: sensibilité variant de 62 % à 80 %

Stade II: sensibilité variant de 51 % à 92 %

Stade III: sensibilité variant de 9 % à 91 %

Il n'y a aucun résultat pour 4 réactifs.

- Les résultats de spécificité sont supérieurs à 95 % pour 7 réactifs, et non obtenus pour 4 réactifs. Les populations ne sont pas décrites pour 6 réactifs.

### **C - Diagnostic direct**

Pour le réactif par PCR, il manque des informations concernant les amorces, les sondes spécifiques, les résultats de spécificité et sensibilité diagnostiques.



## Annexe 9 - Projet de recommandations pour le diagnostic sérologique de la borréliose

Références : directive 98/79/CE (Exigences essentielles) et EUCALB

### A - Recommandations pour les informations devant figurer sur les notices et l'évaluation des tests

La notice doit comprendre notamment<sup>24</sup> :

- ❖ la composition du réactif (nature, concentration des ingrédients actifs) :
  - description antigènes natifs ou recombinants, nom des souches de *Borrelia* impliquées, si le réactif est adapté aux souches européennes.

Rappel :

- en Europe : *Borrelia burgdorferi sensu lato* qui regroupe *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, *B. spielmanii* reconnues comme espèces pathogènes. *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, espèces potentiellement pathogènes ;
  - USA seulement *Borrelia burgdorferi (ss)*
  - pour les immunoblots, description et signification de chacune des bandes (la souche, IgG, IgM).
  - la présence des antigènes spécifiques suivants est recommandée :
    - pour les immunoblot IgM : OspC (24kDa), BmpA (39 kDa) and flagelina (41kDa)
    - pour les immunoblot IgG : p17, p18, p21(DbpA), OspC (p22, 23, 24, 25) OspD (p29) p30, OspA (p31), OspB (p34), p58, p83/100 et et VlsE.
- ❖ Le type d'échantillon à utiliser, collecte, pré-traitement, stockage des échantillons

Si le test revendique la réalisation sur le liquide céphalorachidien, l'ensemble des performances relatives à cette matrice doivent aussi figurer.

- ❖ Procédure de mesure à suivre y compris :
  - performances : elles doivent être réalisées pour chaque classe d'anticorps revendiquée (IgG IgM), et chaque matrice revendiquée : sérum ou plasma, liquide céphalorachidien (LCR) ;
  - spécificité analytique : évaluation vis-à-vis de sérum de patients présentant syphilis, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, EBV, CMV ;
  - spécificité diagnostique, sur un nombre de sujets sains (100 à minima) décrire l'origine géographique de la population. Elle doit prendre en compte la valeur du cut-off de la population où le test est utilisé. Choisir de préférence une zone non endémique. Fournir la valeur de la prévalence. ;
  - sensibilité diagnostique, évaluation sur les 3 stades caractéristiques de la maladie et un nombre significatif de patients (30 à 50 à minima) cliniquement diagnostiqués de borréliose. Pour les tests destinés au LCR l'étude est réalisée sur des patients atteints de neuroborréliose ;
  - exactitude : comparaison avec un autre réactif de principe équivalent et sur un nombre significatif d'échantillons (100 à minima) sur une gamme de

---

<sup>24</sup> Directive 98/79/CE (Exigences essentielles, Annexe I.A, 8.7.).

valeur représentative. La même approche s'applique pour les immunoblots ;

- limites de détection : le cutt off qui détermine la spécificité doit être déterminé à partir de 100 sérums de sujets sains. La même approche s'applique pour les immunoblots ;

- Interférences lipidémie, hémolyse, aspect ictérique, cycle de décongélation, anticoagulants ;

- Méthode mathématique servant de base au calcul du résultat analytique : informations sur le calcul de l'indice intrathécal (IA) ;

- Intervalle de référence pour les quantités à déterminer, indication de la population

- Pour les immunoblots la conclusion à une positivité se fait en général sur au moins deux bandes positives et spécifiques.

- Positivité en IgM : au moins 2 bandes positives parmi les trois suivantes : OspC (24kDa), BmpA (39 kDa) and flagelina (41kDa).

- Positivité en IgG si des bandes sont positives parmi : p17, p18, p21(Dbpa), OspC (p22, 23, 24, 25) OspD (p29) p30, OspA (p31), OspB (p34), p58, p83/100 et et VlsE.

- Le calcul de l'indice intrathécal est nécessaire pour démontrer la production d'anticorps spécifiques intrathécaux caractéristiques de la neuroborréliose, (positif >2).

## **B - Recommandations pour le niveau de performance des tests et leur interprétation**

### ❖ Niveau de performances

- spécificité diagnostique : au moins 90 % pour les tests de screening et 95 % pour les immunoblots ;

- il est recommandé de privilégier un réactif ayant une valeur élevée de spécificité pour éviter les faux positifs plutôt qu'une sensibilité élevée (les faux négatifs peuvent être identifiés par d'autres prélèvements ultérieurs).

- sensibilité diagnostique : au stade d'EM les valeurs d'IgG ou IgM sont de 40 à 60 %.

### ❖ Interprétation : limites de la sérologie

#### ❖ Sensibilité :

- La réponse immunitaire est faible ou absente au stade précoce de la maladie (EM) ou en cas de traitement antibiotique.

- La sérologie peut être négative au cours d'une phase courte et aiguë de neuro-borréliose.

- L'IA peut être positif avant la séroconversion sanguine. Des taux positifs peuvent apparaître en cas d'atteinte de la barrière méningée.

- Des sérologies négatives ou limites peuvent être obtenues chez des patients présentant des symptômes de courte durée.

#### ❖ Spécificité

- Prendre en compte le niveau du cut-off.

- Prendre en compte la prévalence au niveau local (le haut niveau de séroprévalence dans une population en zone endémique doit être pris en compte et peut poser des problèmes d'interprétation diagnostique).
- Prendre en compte les possibles réactions croisées, faux positifs IgM (FR), EBV, CMV, maladies auto-immunes.

## **Annexe 10 - Parcours de soin : méthodologie Haute Autorité de santé (HAS)**

Selon la HAS, un parcours de soin pour une maladie donnée « est un moyen d'améliorer les services aux patients, en assurant continuité et coordination entre la ville et l'hôpital, le sanitaire et le social et les différents professionnels intervenant autour des malades ». La méthode pour l'élaborer, aussi éditée par la HAS s'inscrit selon les principes habituels à savoir :

« une analyse de la littérature et la constitution d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture, dont les experts sont recrutés selon les modalités en vigueur à la HAS ».

Le guide du parcours de soin comprend :

- la description de la démarche diagnostique et le cas échéant le repérage précoce de la maladie, la prise en charge thérapeutique et le suivi ;
- l'ensemble du parcours de soin d'un patient et notamment les articulations entre les professionnels y compris les interfaces ville-hôpital et médico-sociales, en différenciant :
  - les professionnels impliqués dans la prise en charge générale s'inscrivant dans la durée, habituellement le médecin généraliste, les soignants paramédicaux (infirmier ou autre), le pharmacien ;
  - les professionnels intervenant dans des situations spécifiques : autres médecins ou paramédicaux spécialisés dans la prise en charge de certaines maladies chroniques ;
  - les professionnels intervenant dans l'hospitalisation incluant l'hospitalisation à domicile.

### **Sept axes stratégiques pour des parcours de santé de qualité**

1. Organiser les territoires de santé en coordonnant l'ensemble des acteurs, services médicaux et structures sociales ;
2. Promouvoir la participation active des patients ;
3. Favoriser l'exercice en équipe pluri-professionnelle ;
4. Prévenir les hospitalisations évitables grâce à des procédures communes ;
5. Recourir à une coordination d'appui en cas de complexité médicale ou logistique ;
6. Mieux organiser la transition hôpital-domicile ;
7. Développer les technologies de l'information.

## Élaborer guide et outils parcours de soins pour une maladie chronique un schéma du déroulement de la méthode

