

N° 453

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2018-2019

Enregistré à la Présidence du Sénat le 10 avril 2019

RAPPORT D'INFORMATION

FAIT

*au nom de la commission des affaires sociales (1) sur la **borréliose de Lyme**,*

Par Mme Élisabeth DOINEAU,

Sénatrice

(1) Cette commission est composée de : M. Alain Milon, *président* ; M. Jean-Marie Vanlerenberghe, *rapporteur général* ; MM. René-Paul Savary, Gérard Dériot, Mme Colette Giudicelli, M. Yves Daudigny, Mmes Michelle Meunier, Élisabeth Doineau, MM. Michel Amiel, Guillaume Arnell, Mme Laurence Cohen, M. Daniel Chasseing, *vice-présidents* ; M. Michel Forissier, Mmes Pascale Gruny, Corinne Imbert, Corinne Féret, M. Olivier Henno, *secrétaires* ; Mme Cathy Apourceau-Poly, M. Stéphane Artano, Mmes Martine Berthet, Christine Bonfanti-Dossat, MM. Bernard Bonne, Jean-Noël Cardoux, Mmes Annie Delmont-Koropoulis, Catherine Deroche, Chantal Deseyne, Nassimah Dindar, Catherine Fournier, Frédérique Gerbaud, M. Bruno Gilles, Mmes Michelle Gréaume, Nadine Grelet-Certenais, Jocelyne Guidez, Véronique Guillotin, Victoire Jasmin, M. Bernard Jomier, Mme Florence Lassarade, M. Martin Lévrier, Mmes Monique Lubin, Viviane Malet, Brigitte Micoulean, MM. Jean-Marie Morisset, Philippe Mouiller, Mmes Frédérique Puissat, Marie-Pierre Richer, Laurence Rossignol, Patricia Schillinger, MM. Jean Sol, Dominique Théophile, Jean-Louis Tourenne, Mme Sabine Van Heghe.

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
AVANT-PROPOS	5
COMPTES RENDUS DES AUDITIONS	13
AUDITION COMMUNE DE CADRAGE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME	15
• Pr Benoît Jaulhac, directeur du Centre national de référence des <i>Borrelia</i> , Mmes Alexandra Septfons et Julie Figoni, épidémiologistes à Santé publique France, Pr Céline Cazorla, infectiologue, vice-présidente de la commission spécialisée maladies infectieuses et émergentes du Haut Conseil de la santé publique, Mme Muriel Vayssier-Taussat, microbiologiste, cheffe du département « Santé animale » de l'Institut national de recherche agronomique, M. Pascal Boireau, directeur du laboratoire de santé animale de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	15
AUDITION COMMUNE SUR LES OUTILS D'AIDE AU DIAGNOSTIC ET LE DÉPISTAGE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME	29
• Pr Christian Rabaud, infectiologue au centre hospitalier universitaire de Nancy, Pr Catherine Chirouze, infectiologue au centre-universitaire (CHU) de Besançon, Pr Yves Malthiery, ancien chef de service de biochimie et ancien directeur d'unité Inserm au centre hospitalier universitaire d'Angers, Dr Hugues Gascan, immunologiste, directeur de recherche au centre national de la recherche scientifique, M. Alain Trautmann, immunologiste, président du fonds de recherche « BioTique » de la fédération française contre les maladies vectorielles à tiques	29
AUDITION COMMUNE SUR LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE FACE À LA BORRÉLIOSE DE LYME.....	43
• Pr Christian Perronne, infectiologue, Dr Raouf Ghozzi, médecin interniste, président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques, Dr Pierre Tattevin, président de la société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), Mme Sarah Bonnet, directrice de recherche au sein de l'unité mixte de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra, coordinatrice du projet « Visions », Pr Olivier Lesens, chef du service des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand, et Pr Yves Hansmann, spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales au CHU de Strasbourg	43
AUDITION COMMUNE DES AGENCES SANITAIRE SUR LA BORRÉLIOSE DE LYME.....	61
• Pr Jérôme Salomon, directeur général de la santé, ministère des solidarités et de la santé, Pr Dominique Le Guludec, présidente de la Haute Autorité de santé, Pr Saul Faust, National Institute for health and care excellence, Mme Christelle Ratignier Carbonneil, directrice générale adjointe et M. Thierry Sirdey, directeur, ANSM	61
LISTE DES PARTICIPANTS AUX AUDITIONS COMMUNES	77

AVANT-PROPOS

Mesdames, Messieurs,

Découverte à la fin des années 1970 aux États-Unis, la *Borrelia*, bactérie spirochète, et la maladie qui lui est associée, la **borréliose de Lyme**, restent difficiles à cerner pour la communauté scientifique et continuent de représenter un défi de santé publique pour les autorités sanitaires. Quels sont précisément ses mécanismes de transmission et d'action pathogène chez l'homme ? Quelles en sont les manifestations cliniques ? Quelle stratégie thérapeutique adopter face à cette infection ? Comment prévenir au mieux et maîtriser l'expansion de cette pathologie désormais **endémique des zones tempérées de l'hémisphère nord** ?

Les interrogations sur la maladie de Lyme demeurent nombreuses alors qu'une prise de conscience s'opère dans l'opinion publique sur le risque d'exposition des populations les plus vulnérables, en particulier les enfants et les personnes âgées. En l'absence de **systemes de déclaration obligatoire organisés à grande échelle** et compte tenu de l'**insuffisante sensibilisation des médecins traitants au dépistage de cette maladie complexe**, le recensement du nombre de cas avérés reste incomplet dans la plupart des pays concernés et sujet à extrapolation. Le nombre de cas de la maladie de Lyme est ainsi estimé en 2017 à 300 000 aux États-Unis¹, à 45 000 en France² et à un peu plus de 3 000 au Royaume-Uni³.

¹ Estimation du nombre de cas annuels par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Flyme%2Fstats%2Findex.html).

² Extrapolation par Santé Publique France à partir des données épidémiologiques du réseau Sentinelles.

³ Public Health England : fourchette de 2 600 à 3 600 cas en Angleterre et aux Pays de Galles en 2017 à partir du nombre de cas confirmés sur le plan sérologique et de l'estimation du nombre de cas non diagnostiqués sur le plan sérologique (<http://www.gov.uk/government/publications/lyme-borreliosis-epidemiology/lyme-borreliosis-epidemiology-and-surveillance>).

En France, la mobilisation contre la maladie de Lyme n'est pas nouvelle. La **16^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse**, organisée en **décembre 2006** par la société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) avec le concours des autres sociétés savantes concernées, a défini les « *démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives* » dans la lutte contre la borréliose de Lyme.

Dans le même temps, la représentation des patients s'est consolidée, les associations de patients se multipliant, dont certaines se sont regroupées au sein de la fédération française des maladies vectorielles à tiques (FFMVT), pour mieux porter la voix des malades de Lyme auprès des autorités sanitaires.

Sous l'effet de l'**augmentation des populations hôtes**, notamment des cervidés, mais peut-être également d'**autres facteurs environnementaux** encore mal évalués tels que le réchauffement climatique, la densité de tiques a progressé en France et en Europe. On observe néanmoins de **fortes disparités régionales** dans la distribution des tiques porteuses de la *Borrelia*, l'Alsace, l'Auvergne-Rhône-Alpes et le Limousin demeurant les zones les plus touchées en France. Dans ce contexte, la médiatisation de témoignages de patients décrivant un **parcours de soins chaotique et douloureux** dans la prise en charge de leurs symptômes, parfois invalidants et sans certitude de leur lien avec la maladie de Lyme, a contribué dans la période récente à nourrir une anxiété croissante au sein de l'opinion publique sur les conséquences des piqûres de tiques.

Devant la nécessité de rassurer les usagers sur la capacité de notre système de santé à les prendre en charge et de mieux accompagner les professionnels de santé, le Gouvernement a lancé en septembre 2016 un **plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques**. Articulé autour de cinq axes stratégiques et de quinze actions, ce plan est supposé mobiliser l'ensemble des parties prenantes dans l'amélioration de la prévention et de la prise en charge de ces maladies.

La réactualisation du protocole de 2006 sous l'égide de la Haute Autorité de santé (HAS) s'inscrit dans l'axe stratégique 3 de ce plan et a pour objectif l'établissement d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) destiné à **limiter l'errance diagnostique et thérapeutique** à laquelle se trouvent confrontés nombre de patients. La HAS a ainsi mis en place, début 2017, un groupe de travail pluridisciplinaire associant des représentants de l'ensemble des sociétés savantes et des associations de patients. Au terme d'un an et demi de travaux, d'échanges et d'analyses approfondies de la littérature scientifique¹, le collège de la HAS a adopté le 11 juin 2018 une **recommandation de bonne pratique**.

¹ Les membres du groupe de travail se sont réunis à neuf reprises entre mars 2017 et mars 2018, la version initiale des recommandations et l'argumentaire scientifique associé ayant ensuite été soumis pour avis et validation aux parties prenantes.

Malgré un processus rigoureux d'élaboration, reconnu au plan international, **cette recommandation n'a pas emporté le consensus attendu**. Dès sa publication, sa validité a été attaquée de front par plusieurs sociétés savantes, au premier rang desquelles la Spilf¹ et l'Académie nationale de médecine². Les divisions affichées au sein de la communauté médicale et scientifique ont eu pour effet de **désorienter encore plus les patients**. Dans le même temps, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), équivalent britannique de la HAS, a publié en avril 2018 ses recommandations sur la prise en charge et les a réactualisées en octobre 2018, sans susciter le même climat de défiance.

Dans ce contexte, la commission des affaires sociales du Sénat a décidé d'organiser **quatre tables rondes** afin de donner la possibilité de s'exprimer à l'ensemble des parties prenantes et sensibilités qui ont participé au groupe de travail de la HAS. **Votre commission a d'emblée exclu de se prononcer sur ce que devrait être le diagnostic ou la prise en charge de la borréliose de Lyme, pas plus qu'elle ne l'aurait fait pour d'autres pathologies**. Le législateur a précisément confié cette responsabilité à une **autorité publique indépendante à caractère scientifique**, la HAS, et aucune autre entité ne saurait s'y substituer. Soucieuse de mieux comprendre comment se construit le processus de prise en charge d'une maladie aussi complexe que Lyme, comment se forge le consensus et comment il se diffuse auprès des professionnels de santé au bénéfice des patients, votre commission a souhaité que ces tables rondes apportent aux sénateurs et au grand public un éclairage sur les principales questions et positions en présence.

Composées avec un souci d'équilibre entre sensibilités, ces quatre tables se sont attachées à couvrir les principaux enjeux associés à la prévention et à la prise en charge de la borréliose de Lyme :

- la première a tenté de poser un **cadre épidémiologique et biologique** de la maladie, en examinant les facteurs de développement de la population de tiques hôtes (*Ixodes ricinus*), les difficultés du recensement des piqûres de tiques et des cas de maladies vectorielles et les mécanismes de transmission des agents pathogènes de la borréliose, pour lesquels des incertitudes persistent ;

- la deuxième a porté sur les **outils d'aide au diagnostic**, en mettant en évidence l'indispensable complémentarité entre l'analyse du tableau clinique du patient et les tests sérologiques ;

¹ Communiqué de presse de la Spilf du 19 juillet 2018 (<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/communiqués/2018-07-19-communique-de-presse-borreliose-de-lyme.pdf>).

² Communiqué de presse de l'Académie nationale de médecine du 2 juillet 2018 (<http://www.academie-medecine.fr/communiqué-de-presse-du-2-juillet-2018-mise-au-point-de-la-haute-autorite-de-sante-has-a-propos-de-la-maladie-de-lyme-reactions-et-deception-de-lacademie-nationale-de-medecine/>).

- la troisième a mis en lumière les fortes dissensions qui demeurent autour de la **stratégie thérapeutique**, les débats se cristallisant sur la prise en charge de symptômes persistants après possible exposition à une piqûre de tique et dont les causes restent non expliquées, et sur la notion afférente de « *symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique* » proposée par la recommandation de la HAS ;

- la quatrième a fait le point sur les enseignements tirés de ces rencontres avec les représentants des **autorités sanitaires** et a bénéficié d'un éclairage britannique, par la voix du professeur Saul Faust, immunologiste pédiatrique et infectiologue à l'université de Southampton, président du comité d'élaboration des recommandations du NICE sur la maladie de Lyme au Royaume-Uni.

Si ces tables rondes n'ont pas eu vocation à trancher des débats dont il est peu probable qu'ils puissent être résolus à court terme, elles ont permis à votre commission d'identifier trois exigences qui, selon elle, doivent retenir toute l'attention des pouvoirs publics :

- ***Renforcer la recherche et la surveillance épidémiologique sur la borréliose de Lyme :***

Les désaccords mis en lumière au sein de la communauté médicale et scientifique recouvrent un grand nombre des enjeux de compréhension de la borréliose de Lyme : de ses mécanismes de transmission à l'homme à son traitement, en passant par son dépistage, ses mécanismes d'action pathogène et sa physiopathologie, de même que les facteurs biologiques et environnementaux propices au développement de son incidence. Il est apparu que, pour l'ensemble de ces questions, la difficulté à construire une démarche diagnostique et thérapeutique partagée prend sa source dans le manque d'études et de publications scientifiques à la méthodologie solide et validée par l'ensemble des experts.

Plusieurs études ont certes été évoquées au cours des tables rondes, mais leur validité a été remise en cause par certains participants au motif qu'elles étaient entachées de biais méthodologiques sérieux ou n'avaient pas respecté les standards des études randomisées. Par ailleurs, de nombreuses questions méritent encore d'être explorées par la recherche dans un **souci de renforcement de la prévention**, en particulier la **clarification des mécanismes de transmission de la maladie**, notamment par d'autres vecteurs¹, dont certains ne peuvent encore être définitivement écartés. Les études sur ces questions restent rares et les résultats d'expériences effectuées sur des animaux ne manquent pas, lorsqu'ils sont commentés et extrapolés par des personnalités et organismes non qualifiés, de susciter des craintes au sein de la population.

¹ De la mère au fœtus, par transfusion sanguine ou encore par voie sexuelle.

Votre commission s'étonne que l'axe stratégique 5 du plan national de lutte contre la maladie de Lyme ne mentionne pas le montant des crédits consentis par les pouvoirs publics à l'effort de recherche et se contente de faire référence au soutien de diverses institutions, dont l'agence nationale de la recherche (ANR), et à l'éligibilité de certains projets au programme des investissements d'avenir (PIA), au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) ou au programme-cadre européen Horizon 2020. Lors de l'examen des crédits de la mission « Santé » dans le projet de loi de finances pour 2019, votre commission avait déjà interpellé le Gouvernement sur **l'absence de financement pérenne accordé à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour conduire le volet « recherche » du plan national contre Lyme.**

La mise en place d'un fonds de financement de la recherche sur la maladie de Lyme, le cas échéant alimenté par des crédits fléchés du PIA ou des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), dont la responsabilité pourrait être confiée à l'ANR, permettrait de disposer d'une vision globale de l'effort public dans ce domaine.

Cet effort doit s'accompagner d'un **renforcement des moyens de la surveillance épidémiologique**. Le réseau Sentinelles, qui, sous la tutelle conjointe de l'Inserm et de Sorbonne université, recense les données épidémiologiques issues des diagnostics par les médecins généralistes libéraux volontaires et des tests sérologiques pour la borréliose de Lyme depuis 2009, et le centre national de référence (CNR) des *Borrelia* du centre hospitalier universitaire de Strasbourg ne sont pas encore en capacité de constituer des registres de suivi des cas identifiés de maladie de Lyme.

À cet égard, la mise en place d'une **déclaration obligatoire des cas de maladie de Lyme diagnostiqués** semble incontournable. À l'heure actuelle, 34 maladies sont à déclaration obligatoire en France¹. Toutefois, hormis la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC), aucune maladie à tique n'est à déclaration obligatoire en France².

À titre de comparaison, plusieurs pays prévoient d'ores et déjà la notification obligatoire de cas de maladie de Lyme³ :

- dans 9 des 16 Länder allemands, la déclaration des érythèmes migrants et des diagnostics de neuroborréliose aiguë et d'arthrite de Lyme est obligatoire ;

- en Angleterre, au Pays de Galles et en Écosse, les résultats sérologiques positifs doivent être déclarés ;

¹ L'inscription sur cette liste requiert un décret du ministre chargé de la santé pris après avis du Haut Conseil pour la santé publique.

² Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (<http://www.anses.fr/fr/system/files/VECTEURS2018SA0260.pdf>).

³ Theo Lorenc et al., Incidence and surveillance of Lyme disease – Systematic review and policy mapping, Department of Health Reviews Facility, décembre 2017.

- en Irlande, au Danemark et en Norvège, les cas de neuroborréliose identifiés sur le plan clinique ou sérologique doivent être obligatoirement notifiés ;

- aux États-Unis, la déclaration obligatoire des érythèmes migrants et des diagnostics de neuroborréliose est organisée au niveau des États.

- ***Replacer le patient au centre de la réflexion sur la prise en charge de la maladie de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques :***

L'exemple britannique montre qu'il est possible de dépasser les clivages et de réunir l'ensemble des parties prenantes autour d'une démarche partagée. Si les recommandations du NICE ont été bien accueillies tant par la communauté médicale que par les représentants des patients, c'est que le groupe de travail qui a présidé à leur élaboration ne s'est pas attardé à trancher des questions qui continuent d'alimenter le débat scientifique.

À cet égard, le professeur Saul Faust a insisté, lors de la quatrième table ronde, sur la place centrale du patient dans l'élaboration du référentiel et le souci de **ne pas tomber dans le « piège » des controverses** : *« dès le départ, nous avons refusé de débattre des définitions, notamment en ce qui concerne les symptômes chroniques ou tardifs, car personne n'était d'accord sur ce point et c'eût été une perte de temps. Nous avons préféré nous en tenir aux patients symptomatiques et non symptomatiques. Nous ne voulions pas non plus fixer des périodes arbitraires pour qualifier telle ou telle maladie, ce qui nous a permis de dépasser les clivages initiaux. Ainsi, nos recommandations n'ont pas fait référence à la maladie de Lyme chronique ou aux symptômes tardifs. Pourquoi, en effet, s'embarrasser de définitions qui ne font pas l'unanimité ? »*¹

En France, les polémiques entre experts continuent de polariser le débat, au détriment des patients qui, désorientés, s'interrogent sur la capacité de notre système de soins à les prendre en charge efficacement. Plutôt que de s'opposer sur des questions impossibles à trancher tant que les données cliniques et scientifiques resteront insuffisantes, qu'il s'agisse de la fiabilité systématique des tests sérologiques ou de l'existence d'une maladie de Lyme chronique, il revient aux professionnels de santé de **replacer le patient au centre d'une démarche diagnostique et thérapeutique pragmatique qui privilégie l'analyse de son tableau clinique et un bilan étiologique complet.**

¹ Table ronde de la commission des affaires sociales du 10 avril 2019.

C'est du reste l'esprit même de la recommandation de bonne pratique de la HAS que les polémiques ont malheureusement eu pour effet d'occulter. Elle préconise en effet de fonder le diagnostic avant tout sur un examen clinique. En outre, **la recommandation de la HAS n'endosse en aucune manière l'existence d'une maladie de Lyme chronique** : la notion de SPPT se borne à rassembler dans un référentiel de bonne pratique les recommandations de prise en charge des personnes présentant des formes cliniques polymorphes, diffuses et non expliquées et pour lesquelles il est indispensable de prévenir le risque d'errance diagnostique et thérapeutique. Dans une mise au point, la HAS a ainsi rappelé qu'« *en l'état actuel des connaissances, nous ne savons pas si ces signes sont dus à l'existence d'une borréliose de Lyme persistante (après traitement ou non) ou à d'autres agents pathogènes qui seraient transmis par les tiques. Il peut aussi s'agir d'autres maladies ou syndromes.* »¹

À l'instar du NICE, la démarche de la HAS fait primer l'intérêt du patient et propose une prise en charge adaptée selon les symptômes. Votre commission recommande la diffusion la plus large de la recommandation de bonne pratique de la HAS auprès des professionnels de santé, en particulier des médecins généralistes, et des établissements de santé, le cas échéant par une **circulaire conjointe de la direction générale de la santé et de la direction générale de l'offre de soins**.

La sensibilisation des médecins traitants doit demeurer une priorité : l'inscription du dépistage et de la prise en charge de la borréliose de Lyme dans la formation initiale et le développement professionnel continu des médecins généralistes constitue, selon votre commission, un des leviers d'une amélioration de la prise en charge de cette maladie.

- *Rassembler la communauté médicale autour d'un seul référentiel de bonne pratique :*

Le travail conduit par la HAS, qui a respecté une démarche extrêmement codifiée et rigoureuse, ne saurait être remis en cause. Le législateur a entendu confier l'élaboration des référentiels de prise en charge de pathologies à une autorité publique indépendante à caractère scientifique : aux termes de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, la HAS est en effet chargée d'« *élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines [...]. Elle élabore ou valide également, à destination des professionnels de santé, dans des conditions définies par décret, un guide des stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces ainsi que des listes de médicaments à utiliser préférentiellement [...]* ». Par construction, ce sont ces recommandations qui doivent déterminer le niveau de prise en charge des soins par l'assurance maladie.

¹ Haute Autorité de santé, « Lyme et maladies transmissibles par les tiques : dépasser les controverses et proposer une solution à chacun », dossier de presse mis en ligne le 20 juin 2018 (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857592/en/lyme-et-maladies-transmissibles-par-les-tiques-depasser-les-controverses-et-proposer-une-solution-a-chacun).

Votre commission s'interroge donc sur l'initiative du directeur général de la santé tendant à confier à la Spilf « *la coordination de l'élaboration de nouvelles recommandations pratiques concernant la prévention, le diagnostic, et le traitement de la borréliose de Lyme et des autres maladies vectorielles à tiques* »¹. **Il est inenvisageable que des recommandations, potentiellement concurrentes, coexistent dans la prise en charge de la borréliose de Lyme.** Selon votre commission, le travail conduit par la Spilf ne saurait se substituer à la recommandation de bonne pratique de la HAS qui doit rester le référentiel à diffuser auprès des patients, des professionnels de santé et des établissements de santé.

La présidente de la HAS a indiqué rester attentive aux apports et observations des sociétés savantes. La Haute Autorité s'est en effet engagée à **compléter ou modifier ses recommandations en fonction de l'évolution de l'état des connaissances toujours en associant les représentants des patients.** Votre commission appelle le ministère de la santé à respecter cette démarche de co-construction. Aucun protocole de soins ne saurait être reconnu par les autorités publiques sans avoir tenu compte de l'avis et des attentes des patients et usagers.

Il s'agit d'une condition nécessaire pour restaurer une confiance qui fait aujourd'hui défaut alors que la commission a pu constater, au cours de ses travaux, l'engagement des professionnels mobilisés sur le sujet.

¹ Courrier en date du 17 septembre 2018 du directeur général de la santé au président de la Spilf.

COMPTES RENDUS DES AUDITIONS

AUDITION COMMUNE DE CADRAGE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE
DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

**Pr Benoît Jaulhac, directeur du Centre national de référence des *Borrelia*,
Mmes Alexandra Septfons et Julie Figoni,
épidémiologistes à Santé publique France,
Pr Céline Cazorla, infectiologue, vice-présidente de la commission
spécialisée maladies infectieuses et émergentes
du Haut Conseil de la santé publique,
Mme Muriel Vayssier-Taussat, microbiologiste, cheffe du département
« Santé animale » de l'Institut national de recherche agronomique,
M. Pascal Boireau, directeur du laboratoire de santé animale
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail**

M. Alain Milon, président. – Nous démarrons, conformément au programme de travail défini par le bureau de notre commission, un cycle de tables rondes consacrées à la maladie de Lyme. Il n'est pas fréquent que nous nous penchions sur une maladie en particulier et ce cas de figure doit rester exceptionnel. Il ne ressort, en effet, pas de notre rôle de déterminer ce que doit être le diagnostic ou la prise en charge de telle ou telle pathologie. Notre objectif est de comprendre comment se construit le processus de prise en charge, comment se forge le consensus et comment il se diffuse auprès des médecins au bénéfice des patients.

*Le cas d'espèce est intéressant puisque, pour la maladie de Lyme, le processus n'a pas totalement abouti. La conférence de consensus de 2006 avait dessiné un premier cadre diagnostique et thérapeutique de cette maladie considérée, à l'époque, comme émergente en France. Depuis, la population des tiques vectrices des souches de la *Borrelia* a augmenté et l'incidence de la maladie progressé. Dans le même temps, la remise en question de la fiabilité des tests sérologiques et l'insuffisante sensibilisation des professionnels à la prise en charge de cette maladie complexe compliquent son diagnostic.*

S'ouvre alors un parcours de soins semé d'obstacles pour des patients dont l'infection n'a pas été détectée ou ne l'a été que tardivement. Face à un risque d'errance diagnostique et thérapeutique, les pouvoirs publics ont décidé de se mobiliser. Le Gouvernement a lancé, fin 2016, un plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et la Haute Autorité de santé (HAS) a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'objectif de réactualiser les lignes directrices du consensus de 2006. Publiée en juin 2018, la recommandation de bonne pratique de la HAS propose un cadre de prise en charge diagnostique et thérapeutique rénové. Elle n'a cependant pas emporté le consensus de la communauté médicale. Certaines questions, dont l'existence éventuelle d'une forme chronique de Lyme et la durée pertinente des traitements antibiotiques, continuent de cristalliser les tensions.

Dans ce contexte, le bureau de notre commission a souhaité approfondir le débat en conviant des spécialistes de ce problème de santé publique autour de quatre tables rondes. La première doit poser un cadrage épidémiologique et biologique de la maladie. La deuxième portera sur les outils d'aide au diagnostic. La troisième se penchera sur la stratégie thérapeutique et la quatrième nous permettra de faire le point sur les enseignements tirés de ces rencontres avec les représentants des autorités sanitaires, en présence d'un membre de l'équivalent britannique de la HAS. Au risque de décevoir, nous n'avons pas vocation à trancher : nous ne sommes pas les arbitres d'une controverse scientifique et médicale. Nous n'avons pas davantage de parti pris : la constitution des tables rondes est le produit d'une volonté d'équilibre, mais aussi de la disponibilité des uns et des autres. Nous souhaitons simplement comprendre, avec un objectif partagé : l'intérêt du patient et sa confiance dans le système de santé alors que cette dernière n'est plus forcément évidente.

Pour dresser un état des lieux épidémiologique et nous éclairer sur les caractéristiques biologiques de la transmission de cette pathologie, nous accueillons le professeur Benoît Jaulhac, directeur du centre national de référence (CNR) des *Borrelia*, la professeure Céline Cazorla, infectiologue et vice-présidente de la commission spécialisée maladies infectieuses et émergentes du Haut Conseil de la santé publique, Mmes Alexandra Septfons et Julie Figoni, épidémiologistes à Santé publique France, Mme Muriel Vayssier Taussat, microbiologiste et cheffe de département à l'Institut national de recherche agronomique (INRA) et M. Pascal Boireau, directeur de laboratoire à l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

M. Benoît Jaulhac, professeur, directeur du Centre national de référence (CNR) des *Borrelia*. – Je vous remercie de m'avoir invité à vous présenter les aspects microbiologiques de la borréliose de Lyme. Le CNR des *Borrelia*, créé en 2002 et localisé à l'Institut Pasteur à Paris avant de s'établir à Strasbourg, exerce différentes missions, notamment la surveillance vectorielle. À ce titre, nous avons analysé plus de 23 000 tiques entre 2002 et 2011, puis, depuis 2012, plus de 17 000 nymphes, stade auquel l'animal transmet la pathologie à l'homme, en provenance de dix-sept départements français. Nos travaux ont montré une hétérogénéité géographique de la densité des tiques, avec un maximum dans la Meuse et un minimum dans les Landes, et une hétérogénéité saisonnière, avec un pic lors des mois de mai et de juin. Nous n'avons, en revanche, pas observé de tendance statistiquement significative à la hausse ou à la baisse sur les sites suivis sur la période. Une méta-analyse européenne réalisée dans vingt-trois pays, publiée il y a deux ans, montre également une stabilité du phénomène entre 2002 et 2013. Le taux d'infection des nymphes par une *Borrelia* varie entre 4 % et 20 % selon les régions françaises, avec une moyenne de 10 % environ sur le territoire national.

Le CNR surveille également l'infection par *Anaplasma*, un autre agent pathogène transmis par les tiques. Le taux d'infection des nymphes à cette bactérie s'établit à 1 % en moyenne en France, avec une variation entre 0 % et 2 % selon les régions. S'agissant des espèces de *Borrelia*, nous suivons particulièrement les régions Alsace et Bretagne, le Nord de la France étant davantage infesté que le Sud. Par ordre décroissant, les espèces détectées sur le territoire national sont les *Borrelia afzelii*,

garinii, *burgdorferi* stricto sensu, *lusitaniae* et *valaisiana*. Les deux premières sont prédominantes dans les tiques surveillées ; elles sont responsables de 50 % à 70 % des cas de borréliose de Lyme en France. Dans les vingt-trois pays européens ayant fait l'objet de la méta-analyse précitée, cette proportion est en moyenne supérieure à 70 %, hormis dans les pays de la péninsule ibérique. Plusieurs *Borrelia* peuvent être simultanément observées dans une tique. Depuis quelques années, une espèce initialement isolée au Japon, la *Borrelia miyamotoi*, est observée dans environ 2 % des tiques en France comme en Europe, avec une variation entre 1,2 % et 3,7 %.

Le CNR a mis en place à un réseau de surveillance, par des cliniciens, des différentes espèces de *Borrelia* chez l'homme. Les prélèvements, analysés avec le consentement du patient, proviennent de biopsies réalisées dans le cadre du diagnostic ou du protocole de soins ou des liquides de ponctions articulaires. Sur les 2 200 prélèvements humains ainsi analysés, 221 étaient positifs. La majorité d'entre eux sont des prélèvements de la lésion, qui représente la porte d'entrée des bactéries ou des virus inoculés par la tique lors de sa piqûre. Cette étude nous permet de mieux connaître les micro-organismes injectés par la tique et capables de s'implanter chez l'homme. Il est apparu que 70 % des 221 échantillons positifs l'étaient à la *Borrelia afzelii*, 16 % à la *Borrelia burgdorferi* stricto sensu et 12 % à la *Borrelia garinii*. Aucun échantillon humain n'a, à ce jour, concerné une autre espèce. Les autres CNR européens – notre CNR travaille en collègue au sein d'une société savante européenne – obtiennent des résultats identiques : les trois espèces précitées représentent la majorité des agents pathogènes isolés par culture ou par biologie moléculaire chez l'homme. Notez que la *Borrelia valaisiana* identifiée par les Suisses, présente dans 10 % à 15 % des tiques, n'a été détectée dans aucun prélèvement humain depuis plus de quinze ans en Europe.

Nous avons également étudié des cas de co-infection humaine par certains de ces agents pathogènes. Depuis 2012, un seul cas de co-infection par deux espèces de *Borrelia* a été observé, ainsi qu'un cas impliquant une *Borrelia* et le tick born encephalitis virus ou virus TBE et un cas de co-infection avec *Borrelia* et *Anaplasma*. Nos collègues européens obtiennent des résultats similaires et, aux États-Unis, où le virus TBE n'existe pas, des cas de co-infection par la *Borrelia valaisiana* ont été rapportés.

Mme Julie Figoni, épidémiologiste à Santé publique France. – Santé publique France est notamment en charge de la surveillance de l'état de santé des populations. À ce titre, notre agence pilote la surveillance de la borréliose de Lyme en lien avec le réseau Sentinelle, placé sous la tutelle de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), et le CNR. Nous participons également au développement de la prévention, via notamment l'élaboration d'outils à destination de différents publics. Par ailleurs, l'agence est impliquée, depuis 2016, dans la réalisation des objectifs définis par le plan national de lutte contre la borréliose de Lyme et les maladies transmises par les tiques.

Mme Alexandra Septfons, épidémiologiste à Santé publique France. – La borréliose de Lyme représente la principale infection transmise par les tiques, en France comme en Europe. Sa principale manifestation clinique, l'érythème migrant, est cutanée. Plus rarement, l'agent pathogène à l'origine de l'infection peut provoquer des formes disséminées plus sévères, incluant des manifestations neurologiques, articulaires et, dans une moindre mesure, cardiaques et ophtalmiques.

Le système de surveillance épidémiologique que nous pilotons depuis 2009 repose sur des médecins généralistes volontaires de France métropolitaine, qui déclarent le nombre de patients vus en consultation pour une borréliose de Lyme. Le nombre total de personnes ayant consulté en médecine générale pour cette pathologie est ensuite estimé par extrapolation. Des définitions standardisées et reconnue internationalement sont utilisées dans le cadre de la surveillance. Le système permet des estimations fiables : depuis 2009, le nombre de cas a varié de 25 000 à 55 000 selon les années ; il s'est établi à 45 000 en 2017. En épidémiologie, nous calculons un taux d'incidence, c'est-à-dire le nombre de cas rapportés à la population, permettant d'effectuer des comparaisons géographiques et temporelles. Ainsi, nous observons, depuis 2009, une fluctuation des incidences annuelles, dont une augmentation en 2016 qui ne s'est pas reproduite en 2017, sans tendance à la hausse sur la période.

Parmi les patients diagnostiqués par les médecins généralistes, 95 % présentent un érythème migrant et 5 % des formes disséminées. Pour les patients appartenant à cette seconde catégorie qui ne consultent pas un médecin généraliste en première intention, nous avons mis en place une surveillance des cas hospitalisés basée sur les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les données stables et exhaustives ainsi fournies permettent d'estimer les variations géographiques et temporelles des hospitalisations pour borréliose. Depuis 2005, 800 patients sont, en moyenne, hospitalisés chaque année, pour des manifestations neurologiques comme pour les consultations de médecine générale. L'incidence des hospitalisations pour borréliose varie chaque année, mais sans que ne puisse être observée une tendance statistiquement significative à la hausse ou à la baisse. Les groupes d'âge les plus fréquemment touchés sont les enfants âgés de 5 à 10 ans et les personnes de plus de 60 ans. Par ailleurs, les cas sont souvent diagnostiqués entre les mois d'avril et d'octobre, correspondant à la période d'activité de la tique et de fréquentation plus importante des forêts. En termes de répartition géographique, les résultats montrent une forte hétérogénéité : certaines zones comme l'Alsace, la Lorraine, le Limousin et l'ancienne région Rhône-Alpes affichent les taux d'incidence élevés, tandis que les territoires bénéficiant d'un climat méditerranéen semblent moins touchés. En effet, la végétation, le climat et la faune influent sur la densité de tiques et sur leur taux d'infection. La borréliose de Lyme n'a jamais été documentée en Outre-mer, les conditions climatiques étant peu propices aux vecteurs de la maladie. Les variations géographiques ont été confirmées par l'enquête nationale Baromètre santé de 2016. Pilotée par Santé publique France, elle aborde les comportements, opinions et perceptions en matière de santé. En 2016, 4 % de la population française ont été piqués par une tique dans les douze derniers mois, cette proportion étant plus élevée dans les régions de haute ou de moyenne incidence. Ce résultat ne reflète toutefois que l'exposition aux piqûres de tiques, indépendamment du nombre de cas de borréliose. En effet, après une piqûre, le risque de borréliose est inférieur à 5 %, même en zone de forte endémie.

Selon cette enquête, seule la moitié des personnes procède à la recherche et au retrait de tiques après une exposition à risque, comme une promenade en forêt. Or, il s'agit d'un moyen de prévention essentiel. Il apparaît donc nécessaire de renforcer l'information, comme le prévoit le plan national lancé en 2016. Dans les pays européens frontaliers, la surveillance de la borréliose repose sur le même type de méthodes basées

sur des réseaux de médecins sentinelles. Les taux d'incidence en Belgique, aux Pays-Bas et en Suisse apparaissent proches de nos estimations pour les régions françaises limitrophes. Si notre système de surveillance ne capte pas les malades qui n'ont pas recours au système de soins ou qui se trouvent en errance diagnostique, il permet néanmoins de dresser chaque année un état épidémiologique de la borréliose et d'en suivre les tendances dans le temps et l'espace. Avec 45 000 cas recensés en 2017, la borréliose de Lyme demeure la maladie transmise par les tiques la plus fréquente en France, avec une répartition géographique hétérogène. Malgré l'augmentation du nombre de cas constatée en 2016, aucune augmentation significative et persistante de maladie ne peut être établie.

Mme Céline Cazorla, professeur, infectiologue, vice-présidente de la commission spécialisée maladies infectieuses et émergentes du Haut Conseil de la santé publique. – En 2009, le Haut Conseil de la santé publique a travaillé sur la prévention de la borréliose de Lyme. Son avis, hélas, n'a pas eu une diffusion aussi importante qu'espéré. Avec l'émergence de la problématique au sein de la population, il nous a été demandé, en 2014, de travailler à une nouvelle étude en nous appuyant sur la littérature existante concernant la prévention, le diagnostic et la prise en charge des patients qui souffrent de symptômes après une piqûre de tique. En 2016, année où la HAS a établi un plan national pour la borréliose de Lyme, le Haut Conseil s'est penché sur les risques de transmission de la maladie par la voie materno-fœtale ou via les produits sanguins, les dons d'organes et l'allaitement. Notre avis a dû être réactualisé l'année suivante, à la suite de la publication d'un article faisant état d'une transmission de la maladie par les produits sanguins chez la souris immunodéprimée. Une telle transmission n'a jamais été prouvée chez l'homme.

Comme médecin clinicienne au centre hospitalier universitaire (CHU) de Saint-Étienne, je reçois régulièrement des patients adressés pour une suspicion de borréliose de Lyme, car atteints d'un érythème migrant. Très souvent, ils n'ont pas connaissance d'avoir été piqués par une tique. De fait, une nymphe de quelques millimètres peut s'avérer très virulente et, une fois suffisamment nourrie, elle tombe. Il est également possible d'être malade sans développer d'érythème migrant, ce qui peut compliquer le diagnostic. Si les manifestations neurologiques peuvent aisément être identifiées par le patient, les symptomatologies articulaires paraissent moins évidemment consécutives de la maladie.

Mme Muriel Vayssier-Taussat, microbiologiste, cheffe du département « Santé animale » de l'Institut national de recherche agronomique (INRA). – L'INRA réalise des travaux de recherche sur les tiques, sur les maladies qu'elles transmettent et sur les agents pathogènes qui y sont associés. Nous avons publié, en 2018, un fascicule récapitulatif de nos publications. Nous travaillons plus particulièrement sur les tiques pour identifier les espèces présentes dans les différentes forêts et pour surveiller l'évolution de leur densité en fonction de la faune et du climat. Nous avons également un projet de science participative : les citoyens sont invités à récolter les tiques et à les signaler via une application ou les envoyer à un laboratoire dédié. Nous travaillons également sur les agents pathogènes transmis par les tiques : bactéries, virus et parasites, tous des véhicules potentiels de maladie pour l'homme ou les animaux. Selon nos études, 50 % des tiques sont, en France, infectées par un agent pathogène et la moitié le sont par plusieurs agents.

Le projet OH ! Ticks, que je coordonne, a pour objectif d'étudier les symptômes des patients piqués par une tique pour identifier les agents, connus ou non, véhiculés par l'animal. Nous avons, en effet, d'une part des tiques infectées par des agents pathogènes et, d'autre part, des personnes pensant être malades après une piqûre, dont certaines demeurent séronégatives pour la maladie de Lyme et se trouvent alors en errance thérapeutique. Le projet, lancé en 2017 pour quatre ans, est au stade pilote : dans un premier temps, une centaine de patients seulement sera analysée. Il implique des équipes de l'INRA, des hôpitaux de Saint-Étienne, Besançon, Garches et Saint-Antoine à Paris, et de l'Institut Pasteur. Nous espérons, d'ici 2021, obtenir des résultats qui mettront en évidence des agents pathogènes impliqués dans l'apparition des symptômes chez des malades piqués par des tiques. L'objectif est ensuite d'améliorer le diagnostic en proposant de nouveaux outils.

M. Pascal Boireau, directeur du laboratoire de santé animale de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). – *Pourquoi le laboratoire de santé animale de l'Anses s'est-il impliqué sur les maladies transmises par les tiques ? La réponse est simple : les tiques représentent les premiers vecteurs en matière d'infectiologie animale. Elles constituent un intermédiaire privilégié des agents zoonotiques, c'est-à-dire des agents pathogènes que l'homme partage avec les vertébrés de la faune sauvage.*

L'Anses assure des missions de veille, d'expertise et de recherche sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement. Elle délivre également des autorisations de mise sur le marché pour les pesticides, les biocides et les médicaments vétérinaires. Enfin, elle coordonne neuf laboratoires, dont le laboratoire de santé animale et le laboratoire de la faune sauvage basé à Nancy. Une mission d'expertise sur les vecteurs existe depuis 2018. Un avis récemment rendu porte sur le rapport commis par le Congrès américain sur la maladie de Lyme. Il en ressort que la réponse aux maladies et agents pathogènes transmis par les tiques nécessite une approche globale en matière de recherche et développement. Comme en France, la surveillance des tiques aux États-Unis n'est cependant pas formalisée au niveau national.

Le laboratoire de santé animale de l'Anses constitue le premier laboratoire d'infectiologie créé en Europe pour lutter contre les maladies du troupeau. Les tiques ont été identifiées à la fin des années 1990 comme vecteur principal de maladies animales pluri-espèces, dans un contexte de réduction de la biodiversité qui influe considérablement sur la transmission d'agents pathogènes. L'expansion des cervidés en France contribue également au développement des tiques. Notre laboratoire développe, en partenariat avec l'INRA et l'école nationale vétérinaire d'Alfort, des outils de surveillance des agents pathogènes. Nous travaillons également sur l'interface entre la tique et son hôte, afin de développer une approche vaccinale. Il convient, à cet effet, de comprendre l'interaction des agents pathogènes et des agents symbiotiques à l'intérieur de la tique. Notre laboratoire participe enfin au projet de science citoyenne précédemment évoqué. L'harmonisation de la collecte des tiques et leur détection représentent effectivement un enjeu important. Il y a également urgence à mettre en place un dispositif de surveillance national avec des cartes à risque et de renforcer le soutien financier à la recherche et au développement sur les maladies transmises par les tiques.

Mme Élisabeth Doineau. – Je vous remercie pour la qualité de vos exposés. Il est vrai que notre démarche peut interpeller, mais nous sommes souvent interrogés par des concitoyens, des médecins ou des associations sur la prise en charge de la borréliose de Lyme. Il ne nous revient évidemment de décider à la place des experts. Nous souhaitons comprendre les enjeux de cette maladie et connaître les bactéries responsables des infections. Elles semblent, d'après vos travaux, différer d'une région à l'autre. Vous avez également évoqué les pays européens ; des comparaisons avec les États-Unis ont-elles aussi été réalisées ? En France, le nombre de cas a augmenté jusqu'en 2016, puis s'est stabilisé. Est-ce, selon vous, grâce aux actions de prévention menées, notamment à la campagne de sensibilisation lancée en 2017 ? Le Center for disease control and prevention (CDC), l'agence sanitaire américaine, a estimé à 300 000 le nombre de cas annuels aux États-Unis en recoupant les résultats des tests biologiques et les examens cliniques effectués par les médecins. Un tel recensement serait-il possible en France ? Existe-t-il, par ailleurs, un registre de suivi des cas confirmés de maladie de Lyme ? Est-il, à défaut, prévu de le créer dans le cadre du plan national de lutte contre la maladie lancé par la HAS ? L'INRA a développé une application de signalement des tiques. Est-il, sur son fondement, possible de prédire les zones présentant le plus grand risque d'infection selon les périodes de l'année ?

M. Benoît Jaulhac. – Les mêmes espèces de *Borrelia* se retrouvent sur l'ensemble du territoire français, mais l'importance de chacune varie selon les régions. Trois espèces – les *Borrelia afzelii*, *garinii* et *burgdorferi* stricto sensu – ont été identifiées dans la quasi-totalité des 221 prélèvements humains réalisés ces dix dernières années. La moins fréquemment observée, la *Borrelia burgdorferi* stricto sensu, est davantage impliquée dans la survenue d'arthrite. Les bactéries semblent donc posséder un tropisme pour certaines pathologies. Aux États-Unis, la principale espèce est la *Borrelia burgdorferi* stricto sensu. Dans une unique région du territoire américain, la *Borrelia mayonii* a été détectée. Les CNR européens n'en ont, à ce jour, trouvé aucune trace.

Mme Alexandra Septfons. – Grâce au réseau Sentinelle, nous disposons de données fiables permettant de comparer les incidences d'une année à l'autre. Hormis le pic observé en 2016, lié peut-être à une modification de l'écologie des tiques ou au climat, l'incidence de la maladie de Lyme est demeurée stable en France entre 2001 et 2017. Dès lors, il semble difficile de considérer que les mesures de prévention ont eu un impact véritable. La nouvelle enquête Baromètre santé de 2019 comprend néanmoins des questions sur les pratiques de prévention et sur l'information relative à la maladie de Lyme. Il sera intéressant de comparer ses résultats à ceux de 2009 pour constater ou non une amélioration de la sensibilisation du public sur les risques induits par les piqûres de tiques.

Mme Julie Figoni. – Les outils de la surveillance sont nombreux, parmi lesquels des registres de suivi de la borréliose et des cartes d'incidence de la maladie de Lyme. Ces dernières sont élaborées par territoire ; le réseau Sentinelle publie des données régionales : elles sont à prendre avec précaution car elles manquent de précision, néanmoins elles fournissent une bonne indication sur les tendances dans le temps, qui sont stables. Les études de surveillance menées en Alsace ou en Bourgogne-Franche-Comté confirment les ordres de grandeur. Elles sont consultables sur le site de Santé publique France.

Mme Muriel Vayssier-Taussat. – Un bilan des signalements de tiques est opéré tous les trois mois. Les signalements sont plus nombreux au printemps et à l'automne, on le sait depuis longtemps, mais les bilans nous ont aussi appris, par exemple, que le risque de piqûre n'est pas limité à la forêt, car 30 % des personnes qui effectuent un signalement ont été piquées dans leur jardin.

Les tiques peuvent être envoyées en laboratoire pour analyse par les particuliers. Celles qui sont employées pour la détection des agents pathogènes sont récoltées en forêt : elles ne sont pas attachées aux animaux ni aux hommes mais sont dites « à l'affût » dans la nature, et elles révèlent une moindre prévalence d'agents pathogènes que celles envoyées pour analyse par les personnes privées. On essaie de comprendre pourquoi. Une hypothèse est que plus la tique est infectée, plus elle est agressive. Il y a d'autres hypothèses, que nous étudions actuellement.

Nous sommes en relation avec des laboratoires aux Pays-Bas, pays qui dispose comme le nôtre d'une application (elles sont rares en Europe). Nous cherchons à améliorer mutuellement nos systèmes. Nous avons également été contactés par la Norvège, la Russie, qui souhaitent mettre en place de tels outils.

M. Pascal Boireau. – Le groupe vecteur l'a souligné lorsqu'il a analysé le document américain sur le plan Lyme : le recensement, la cartographie sont lacunaires -en France aussi. Un projet européen a soutenu la recherche sur la diffusion en Europe des virus transmis par les tiques. Quelques mots des résultats : l'analyse a été menée non sur une carte mais sur une ligne qui vient de Suède, traverse la Norvège, le Danemark, les Pays-Bas, jusqu'en France... Elle traverse plusieurs écosystèmes et zones climatiques - on peut ensuite extrapoler. L'étude a permis d'analyser un nouveau virus, présent sur 0,5 % des tiques de cette ligne. Elle a été menée en partenariat par un laboratoire et l'INRA, l'École vétérinaire, l'Institut Pasteur ; elle a montré qu'il y a un passage vers les souris avec un tropisme au niveau cérébral. La vectorisation des virus n'est pas impossible : elle nécessite une investigation approfondie.

Mme Élisabeth Doineau. – Nous avons tout à apprendre des pays qui ont été touchés avant nous par la borréliose. Il importe de développer nos échanges notamment avec les pays du nord de l'Europe, où les systèmes de prévention fonctionnent très bien. En Suède, il existe ainsi un document disponible sur les vaccinations.

Mme Corinne Imbert. – La moitié des tiques sont multi-infectées, avez-vous dit, et trois espèces principalement induisent une pathologie humaine. Plus précisément, quel est le pourcentage de présence de la souche porteuse de la maladie de Lyme dans la population globale des tiques ? Quelle est la probabilité de co-infections ? La borréliose de Lyme est-elle la plus fréquemment transmise à l'homme ?

Écarte-t-on aujourd'hui la transmission par d'autres vecteurs, puces ou taons, transfusion sanguine, transmission de la mère au fœtus, transmission par voie sexuelle ? Enfin, quelle est la spécificité du travail du CNR par rapport à celui conduit par l'INRA ?

M. Yves Daudigny. – *Le réchauffement climatique, les hivers plus cléments, expliquent-ils l'augmentation des populations de tiques porteuses de Lyme ? De nouvelles espèces de tiques porteuses, de nouvelles souches de la borréliose peuvent-elles être introduites par des oiseaux migrateurs ?*

La Borrelia miyamotoi a été découverte au Japon. Au Canada, où une étude a été menée, une chercheuse indique que cette bactérie se développe de façon exponentielle. Elle se transmet de la mère au petit chez les animaux : y a-t-il un risque pour l'homme ?

Est-il scientifiquement prouvé que le risque est proportionnel à la durée du contact entre la tique et la peau ? Si la tique est retirée avant vingt-quatre heures, le risque de transmission est-il nul ?

Mme Brigitte Micouleau. – *Beaucoup de critiques ont été émises au sujet des tests : Elisa serait inefficace, dit-on, le résultat de ce test pourrait être négatif même en présence de symptômes d'infection. Pouvez-vous nous en dire plus ?*

Les piqûres de tique sont le vecteur numéro un d'autres maladies infectieuses. J'ai retiré ce week-end des tiques sur le museau de mes chiens... Les tiques qui provoquent la piroplasmose sont-elles les mêmes que celles qui provoquent la maladie de Lyme ?

Mme Julie Figoni. – *Les études menées dans les pays scandinaves révèlent un nombre croissant de cas de borréliose de Lyme. Sur le continent américain, on constate la même évolution au nord. Notons que la densité des tiques est plutôt stable, chez nous, dans les sites surveillés par le CNR. Dans le bassin méditerranéen, plus chaud et sec, on recense beaucoup moins de cas que dans le reste de la France.*

Mme Muriel Vayssier-Taussat. – *Il n'est pas certain que le pourcentage de tiques infectées ait grand sens. Dans la forêt de Sénart, on a récolté des tiques tous les mois pendant cinq ans et analysé les agents pathogènes véhiculés. Le résultat change d'un mois sur l'autre, d'une année sur l'autre, et l'on observe dans la forêt de Clermont-Ferrand la même variation, liée également aux animaux présents, au type de végétation, aux phénomènes climatiques...*

On ne dispose pas de données sur la probabilité de transmission par les tiques de plusieurs agents pathogènes. Le projet OH! Ticks nous fournira ce genre d'informations. Quant à la transmission par d'autres vecteurs, en Europe on ne connaît que l'ixodes ricinus qui transmette certaines espèces de Borrelia. Des études seraient nécessaires pour répondre à la question - car détecter un microbe dans un vecteur ne suffit pas pour conclure que celui-ci le transmettra, il faut que l'arthropode soit capable de le transmettre.

Le réchauffement climatique n'explique pas tout. Il y a en revanche de plus en plus de surfaces de forêt en Europe, et de plus en plus de cervidés, le garde-manger des tiques !

Il a été montré que le risque de transmission augmente avec la durée d'attachement de la tique, mais le risque n'est jamais nul, quelle que soit la durée.

M. Pascal Boireau. – *Le laboratoire a surveillé pendant trente ans la piroplasmose équine, proche de la piroplasmose du chien. Avant le milieu des années quatre-vingt, on ne la trouvait pas au nord de la Loire, mais depuis, le bassin normand est atteint.*

C'est une maladie équine majeure, transmise par les mêmes tiques qui peuvent transmettre d'autres agents pathogènes zoonotiques qui passent des vertébrés à l'homme.

Le réchauffement climatique intervient de façon complexe ; il a un impact sur les végétaux, donc sur la forêt, qui devient de plus en plus propice à la multiplication des cervidés. L'empereur du Japon au début du siècle dernier avait offert à la France des cerfs qui ont été placés dans un parc dans l'est du pays. Ils étaient porteurs d'un parasite que l'on retrouve aujourd'hui à l'ouest. Les cervidés se déplacent... Leur population a rien moins que décuplé depuis les années soixante-dix ! Cette densité est favorable à la propagation des tiques et à l'amplification locale.

***M. Benoît Jaulhac.** – La nature du sol, également, influe sur la désagrégation des feuilles d'arbre, l'humidité, donc la population des tiques. Le phénomène climatique est effectivement complexe, les facteurs nombreux - il n'y a pas seulement la température ou la présence des animaux.*

*La *Borrelia miyamotoi* qui se développe au Canada est responsable d'un autre type manifestation clinique que la borréliose de Lyme : l'agent de fièvre récurrente a été décrit par exemple en Russie ; on a observé ponctuellement des cas d'attaques neurologiques sévères sur des patients immuno-déprimés. Le CNR surveille cela chez les patients qui développent une fièvre après une piqûre de tique. L'intérêt de notre travail est aussi de corréliser ce qui se passe dans la tique et ce qui se passe chez le patient, en fonction de la zone géographique de piqûre. Sur 575 patients qui ont eu une fièvre après piqûre de tique, aucune ne provenait de la *Borrelia miyamotoi* mais il convient de rester vigilant.*

***Mme Céline Cazorla.** – Le Haut Conseil de la santé publique s'est penché à deux reprises sur la question, à propos des produits sanguins. S'agissant de la transmission mère-enfant, dès lors qu'elle a été observée chez les animaux, elle pourrait se produire chez les humains. Avant 1990, il n'y avait pas véritablement d'étude, la *Borrelia* a du reste été découverte seulement dans les années soixante-dix. Des cas étaient observés, depuis la fin du XIX^e siècle, mais on ne parvenait pas à dire qu'il s'agissait d'une même maladie... C'est qu'elle est complexe du point de vue des symptômes. On a détecté la présence de *Borrelia* dans un fœtus présentant une malformation cardiaque, la mère étant infectée par une *Borrelia*. On a alors pensé à la possibilité de transmission materno-fœtale, avec des répercussions pouvant aller jusqu'à l'avortement. On a retrouvé parfois des traces de la bactérie dans des tissus - mais il faudrait d'autres signes, infection en particulier ; et entre différents agents bactériens présents, comment dire lequel est responsable des problèmes survenus ?*

*Des études séro-épidémiologiques ont ensuite été menées aux États-Unis, dans des régions de forte infestation par la *Borrelia*, or on n'a pas mis en évidence un lien entre la présence de celle-ci et les problèmes de santé fœtale, qui ne sont pas plus nombreux qu'ailleurs. Bien entendu, le principe de précaution s'impose et une femme enceinte doit être traitée convenablement si elle développe la maladie de Lyme. Le seul cas avéré de transmission est celui d'une femme qui n'a pas été traitée pour la maladie, contractée en fin de grossesse. S'agissant du lait maternel, aucun résultat n'a été dégagé. Quant aux produits sanguins, la plus lointaine étude, sujette à caution, concernait un don de sang de personne à personne, spontané, en Afrique, qui avait*

entraîné des fièvres récurrentes. Tous les établissements de transfusion se penchent régulièrement sur la question -ils sont très précautionneux, depuis 1985... Dans l'entretien préalable, on demande toujours aux donneurs s'ils ont été piqués par une tique dans le mois précédent. Un diagnostic de *Borrelia*, un érythème migrant, sont des contre-indications au don de sang. On n'a pas relevé de cas de transmission par transfusion.

Tous les travaux sont effectués sur les animaux, en particulier les souris, car les tiques aiment aussi les rongeurs. La souris est un hôte favorisant, peut-être, pour la *Borrelia*. Il faut préciser que les souris sont « trafiquées » pour les expériences, immuno-déprimées, car on veut être certain de la réponse lorsqu'on leur inocule la bactérie... De même les produits sanguins chez l'animal ne sont pas étudiés avec les mêmes moyens de conservation et de protection que l'on utilise pour le sang humain, parfois conservé longtemps avant d'être donné. Il faut donc toujours considérer avec un bémol les résultats des études chez l'animal. La dernière fois que l'on nous a demandé de réactualiser nos recherches, c'est au vu d'une étude sur la *Borrelia miyamotoi* chez la souris, car on avait utilisé les produits sanguins selon les standards appliqués aux humains, ou presque. Mais l'étude ne concerne que la souris : la transmission à l'homme par transfusion n'a jamais été montrée, sans doute en raison du tri rigoureux opéré avant le don du sang.

M. Benoît Jaulhac. – Une précision : les établissements sanguins contactent le CNR pour analyser le reliquat qu'ils conservent systématiquement pour pouvoir comprendre ce qui se passe après transfusion. Or nous n'avons jamais mis en évidence la présence de *Borrelia* ni de fièvres récurrentes dans ces stocks.

Mme Victoire Jassin. – Des travaux ont été menés par l'INRA et les chambres d'agriculture sur les tiques sénégalaises, dans le passé, sur les cheptels de bovins. Les tests à l'époque n'étaient pas suffisamment pertinents pour le diagnostic biologique. Les prélèvements étaient envoyés au centre de référence. Selon les médecins, certains recherchaient, d'autres non, la borreliose. En raison de la diversité d'agents menant aux mêmes symptômes, le diagnostic ne s'orientait pas forcément vers la borreliose de Lyme. Aujourd'hui, les tests sont sans doute plus pertinents. Avez-vous fait des recherches sur ce point ?

M. Daniel Chasseing. – J'ai compris pourquoi, dans le Limousin, il y a beaucoup de tiques, car c'est une région très boisée qui abrite beaucoup de cervidés...

Si l'on voit des rougeurs, un érythème migrant, ou une tique, on prescrit un traitement. Mais dans la phase secondaire, un infectiologue et un rhumatologue auront des avis différents sur le choix de traiter ou non. Quelle est la fiabilité des tests diagnostics, Elisa ou autre ? Dans le doute, car il n'y a pas forcément d'érythème, ne faut-il pas traiter largement, les femmes enceintes notamment, par des antibiotiques.

Mme Michelle Gréaume. – Quelles sont les conséquences d'une maladie de Lyme non traitée, car on entend parler de paralysie, de démence ? Pourquoi le collègue national des généralistes enseignants a-t-il recommandé aux médecins de ne pas tenir compte des instructions officielles dans le traitement de la maladie de Lyme ?

M. Michel Amiel. – Existe-t-il d'autres facteurs de gravité des formes disséminées de la maladie, à côté de l'immuno-déficiences, en fonction du type de borréliose et des autres facteurs épidémiologiques ?

Dans mon cabinet, situé dans le Midi méditerranéen, j'ai vu des rickettsioses, des fièvres boutonneuses méditerranéennes, mais jamais je n'ai vu un cas de *Borrelia*... ou alors je suis passé à côté !

Mme Laurence Cohen. – Les départements ne sont pas toujours armés pour répondre aux interrogations sur la maladie de Lyme. Dans vos recherches très pointues, vous avez sans doute analysé la fiabilité des tests : les associations nous interrogent sur ces questions... Quelles mesures de prévention adopter ? Faut-il ne jamais se promener en forêt, ne jamais descendre dans son jardin ?

M. Benoît Jaulhac. – Les tiques sénégalaises sont une autre espèce d'ornithodore. Elles ne transmettent pas la *Borrelia* - mais les fièvres récurrentes, oui. Des personnes sont revenues du Sénégal avec une forte fièvre. Il convient de sensibiliser les médecins : toutes les tiques ne sont pas identiques, toutes les *Borrelia* non plus et il n'y a pas lieu de se focaliser sur l'une d'elles en particulier.

Pour les tiques sénégalaises, ce n'est pas un test sérologique qu'il convient de faire mais de la biologie moléculaire, faites circuler l'information !

Dans les régions méditerranéennes, il y a plus de fièvres boutonneuses que de Lyme. Les CHU, dans ces zones, voient des borrélioses lorsque des personnes reviennent de vacances dans l'ouest ou le nord de la France. Mais j'ai tout de même rapporté de Corse une tique porteuse de *Borrelia* ! La grande majorité des manifestations cliniques de la *Borrelia*, 85 %, sont des érythèmes migrants, des infections locales : la réponse immunitaire n'est pas la bonne, il ne faut pas se fonder sur la sérologie. Les recommandations françaises et européennes, pour la neuroborréliose, incluent la ponction lombaire, invasive mais qui fournit beaucoup d'informations. Si le patient la refuse, il est possible de lui prescrire un traitement large, de précaution. Mais il est important de pouvoir poser un diagnostic avec certitude, si ensuite le patient ne répond pas au traitement.

Mme Alexandra Septfons. – Je confirme à M. Amiel que la région méditerranéenne se caractérise par une faible incidence de la maladie.

Mme Julie Figoni. – La prévention primaire est individuelle, port de vêtements longs, à manches longues, clairs, pour mieux distinguer les tiques ; pantalons rentrés dans les chaussettes ou guêtres ; casquette pour les jeunes enfants, qui sont à la hauteur des grandes herbes où se tiennent les tiques - lesquelles ne tombent pas des arbres !

Il y a aussi les répulsifs, cutanés ou pulvérisés sur les vêtements (on y travaille à l'Anses). Et l'inspection corporelle est de mise au retour de la promenade ! Les tiques aiment les plis, les endroits humides, le cuir chevelu, le dos... Il faut répéter l'inspection, car les tiques les plus petites deviennent plus visibles lorsqu'elles se sont gorgées de sang.

Quant à la prévention secondaire, il faut retirer au plus vite la tique, au moyen d'un tire-tique, en tournant jusqu'à la détacher de la peau, d'une pince fine, d'une pince à épiler. Il est ennuyeux de laisser une partie sur la peau, mais il n'a pas été démontré que laisser la tête piqueuse comportait un risque, car les glandes salivaires sont dans le corps. Il faut bien sûr désinfecter...

Pour l'information de la population, Santé publique France a développé des outils, affiches qui peuvent être apposées en bordure de forêt, dépliants pour les adultes et pour les enfants. Le site de « Repères pour votre pratique » fournit beaucoup d'informations sur la prise en charge par les médecins. Santé publique France a développé des spots audio qui ont été diffusés en 2016, et les dépliants sont distribués chaque année avant le printemps, et fournis à la demande.

Les centres nationaux de référence sont mandatés par Santé publique France pour une durée de cinq ans, avec des missions en santé humaine. Il s'agit de surveiller des souches pathogènes et de *Borrelia* retrouvées chez l'homme, d'alerter en cas de détection d'un phénomène inhabituel ou grave (sur l'homme également), de rechercher et d'évaluer les tests diagnostics, enfin de participer à la surveillance vectorielle de sites très spécifiques.

Mme Céline Cazorla. – Au stade d'érythème migrant, en cas de doute, il est recommandé de prescrire des antibiotiques et dans la très grande majorité des cas, il n'y a pas de suites. La sérologie n'a pas de raison d'être à ce stade. Parfois cependant, des personnes n'ont pas fait d'érythème ou celui-ci a spontanément régressé se plaignent plus tard de problèmes neurologiques. Une maladie de Lyme non traitée peut entraîner des paralysies, rares, et au stade très avancé, de la démence - après un certain nombre d'années. Alors, les neurologues recherchent une maladie de Lyme, systématiquement, cela fait partie du bilan de démence. À l'hôpital, on se fie au CNR, qui dit quels tests sérologiques sont fiables.

En cas de douleurs multiples articulaires ou musculaires, un test sérologique positif (qui signale non une maladie active, mais la présence d'anticorps) aboutit à un soupçon de Lyme. Dans la Loire, beaucoup de patients ont une sérologie positive, en raison d'une forte endémie de *Borrelia*, et s'ils se plaignent de douleurs, on ne sait pas si elles relèvent d'une maladie réellement à rattacher à la *Borrelia*. Dans le doute, la combinaison des douleurs et de la sérologie positive commande un traitement antibiotique. Le HCSP le rappelle dans son rapport 2014. Le traitement doit être réévalué après un mois. Toutefois on peut faire remarquer que plus on prescrit d'antibiotiques, moins ceux-ci seront efficaces, par exemple pour les infections urinaires, beaucoup plus fréquentes... Il faut administrer les antibiotiques uniquement en cas de cohérence entre la biologie et la clinique.

La babésiose - la piroplasmose chez l'homme - ne provoque une maladie que chez les sujets qui ont des problèmes immunitaires, par exemple ceux qui n'ont plus de rate. Cela est donc rare.

La fréquence de la *Borrelia* dans notre pays, le degré d'infestation des tiques, ne justifient pas de donner un antibiotique après une piqûre de tique. Cela n'est pas conseillé, sauf pour les femmes enceintes - et encore, tout dépend du type d'antibiotiques - et pour les enfants s'ils sont piqués par plusieurs tiques.

Mme Vayssier-Taussat. – La tique qui transmet chez le chien la piroplasmose n'est pas la même qui transmet la maladie de Lyme.

En Guadeloupe et en Martinique, nous avons fait il y a deux ans avec le Cirad et l'Anses une étude sur la tique sénégalaise, fléau en santé animale, surtout pour les ruminants. Les résultats viennent d'être publiés, je vous enverrai les articles publiés il y a quelques mois.

M. Pascal Boireau. – Une évaluation a été conduite sur les produits répulsifs, dans le cadre de la réglementation biocides : l'efficacité de deux d'entre eux a été reconnue, ils ont reçu une AMM ; d'autres sont encore en phase de test mais n'ont pas encore obtenu l'AMM. Les insecticides favoris contre les puces sont sans effet sur les tiques. Celles-ci ont une digestion extracorporelle, elles doivent demeurer au même endroit plusieurs jours pour digérer les nutriments : c'est pourquoi il y a tout intérêt à les éliminer avec des systèmes développés.

M. Alain Milon, président. – Merci de vos propos très précis et instructifs. Nous pourrions enfin répondre à tous ceux qui se plaignent que rien n'est fait contre la maladie de Lyme : manifestement, beaucoup de personnes font beaucoup, et bien !

AUDITION COMMUNE SUR LES OUTILS D'AIDE AU DIAGNOSTIC ET LE DÉPISTAGE
DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

**Pr Christian Rabaud, infectiologue
au centre hospitalier universitaire de Nancy,
Pre Catherine Chirouze, infectiologue
au centre-universitaire (CHU) de Besançon,
Pr Yves Malthièry, ancien chef de service de biochimie et ancien directeur
d'unité Inserm au centre hospitalier universitaire d'Angers,
Dr Hugues Gascan, immunologiste,
directeur de recherche au centre national de la recherche scientifique,
M. Alain Trautmann, immunologiste,
président du fonds de recherche « BioTique »
de la fédération française contre les maladies vectorielles à tiques**

M. Alain Milon, président. – Mes chers collègues, nous poursuivons nos travaux sur la maladie de Lyme avec une table ronde sur les outils d'aide au diagnostic de cette pathologie dont nous avons bien compris qu'elle était complexe dans sa transmission. Son dépistage, biologique ou clinique, est capital pour orienter correctement les patients vers une prise en charge adaptée et réactive.

Nous accueillons pour la seconde table ronde de cette matinée : le professeur Christian Rabaud, infectiologue au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy et président du groupe de travail de la Haute autorité de santé sur la borréliose de Lyme ; la professeure Catherine Chirouze, ; infectiologue au centre hospitalier universitaire (CHU) de Besançon ; le professeur Yves Malthièry, ancien chef de service de biochimie et ancien directeur d'unité Inserm au CHU d'Angers ; le docteur Hugues Gascan, immunologiste, directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et le professeur Alain Trautmann, immunologiste, président du fonds de recherche « BioTique » de la fédération française contre les maladies vectorielles à tiques.

Mesdames et messieurs, je vous laisse la parole pour un propos liminaire de 5 minutes. Puis mes collègues vous adresseront leurs questions, avec un impératif qui est de clore cette rencontre à 13 heures.

Professeur Christian Rabaud, infectiologue au CHU de Nancy et président du groupe de travail de la Haute Autorité de santé sur la borréliose de Lyme. – En amont de cette invitation, vous nous aviez adressé deux principales questions : l'une portant sur les tests et l'autre sur les manifestations cliniques de la maladie de Lyme. Comme infectiologue au CHU de Nancy, je me consacre davantage à la prise en charge clinique des patients qu'à la gestion des tests sérologiques que j'utilise au quotidien dans ma démarche de diagnostic. Si certaines manifestations ont été clairement associées à la maladie de Lyme, la présentation des patients n'est pas toujours aussi simple. L'accompagnement des patients exige de se fonder sur un ensemble de symptômes.

J'ai par ailleurs présidé la mise en œuvre du groupe de travail consacré à l'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), qui représentait la troisième phase du plan de lutte contre la maladie de Lyme et a conduit ses travaux durant une année, d'abord sous la présidence de Jérôme Salomon, avant qu'il ne devienne directeur général de la santé et que je le remplace. Ce groupe a permis de mettre au jour de réelles divergences quant à l'approche de cette maladie.

*D'un point de vue clinique, dans notre quotidien, les patients se rendent dans les centres de recours que sont les CHU avec un ensemble de symptômes et non un diagnostic de la maladie clairement établi. Ils s'interrogent sur l'éventualité de cette pathologie et non sur l'orientation thérapeutique. Notre prise en charge n'est pas seulement biologique mais également clinique. Elle peut alors conduire à réorienter les personnes vers une autre prise en charge spécifique ou, au contraire, à compléter le bilan avec des examens supplémentaires, dont la sérologie avec le test de dépistage Elisa, qui permet de vérifier si le patient a développé des anticorps contre la bactérie *Borrelia* ; ce premier test étant confirmé, en termes de spécificité, par un autre test, le Western Blot.*

Notre pratique se limite à l'usage de ces deux tests, avant de proposer au patient, en cas de sérologie négative et de symptômes cliniques, une autre prise en charge multidisciplinaire destinée à déterminer la réelle cause de ses troubles. Des prises en charge multidisciplinaires ont ainsi été organisées à Nancy et Besançon. Elles associent divers spécialistes en fonction des signes présentés par le patient dans le cadre d'une prise en charge complète se déroulant sur une seule journée. C'est, à mon sens, un apport précieux pour les patients qui n'ont plus à connaître le temps d'errance et de solitude induit par la prise de rendez-vous espacée, dans le temps, entre divers spécialistes.

*S'agissant de la place de la sérologie face à ces différentes situations cliniques, les spécialistes que nous sommes sont peu amenés à intervenir lors des phases primaires de la maladie ou les érythèmes migrants. Ceux-ci sont gérés par les médecins généralistes et sont généralement assez facilement reconnaissables : un simple examen clinique justifie alors un diagnostic et une prise en charge thérapeutique qui, selon nous, n'exigent nullement la réalisation de la sérologie qui peut s'avérer négative. Dans les phases ultérieures, avec quelques atténuations pour les phases précoces au niveau neurologique, si la sérologie ne permet pas toujours d'établir un diagnostic pour des patients présentant des manifestations cliniques d'une maladie de Lyme qui s'est installée de façon plus ancienne, elle permet, en revanche, de s'interroger sur le sujet. En effet, la sérologie permet de prouver le contact des personnes avec la bactérie *Borrelia*, sans pour autant que celles-ci développent la maladie de Lyme. Comme l'ont démontré des études de séroprévalence, des patients peuvent développer des anticorps, c'est-à-dire une réponse immunologique, sans présenter de signes cliniques. Il n'y a alors aucun sens de proposer un traitement. Dans le cadre d'un bilan standard, il est possible d'obtenir une sérologie de Lyme s'avérant positive. Il importe alors de prendre le temps nécessaire de dialoguer avec le patient et de répondre à ses questions, afin d'identifier d'autres troubles éventuels et de lui proposer des solutions adaptées.*

Professeur Yves Malthiéry, ancien chef de service de biochimie et ancien directeur d'unité Inserm au CHU d'Angers. – J'ai exercé, durant de nombreuses années, au CHU d'Angers en biochimie et créé plusieurs unités Inserm en rapport avec la maladie de Lyme qui m'a intéressé, en tant que biologiste. La biologie interpelle de nombreux patients qui ne savent pas s'ils ont cette maladie. Celle qui est appliquée aujourd'hui s'avère quelque peu archaïque dans son application : certains tests, utilisés dans le diagnostic primaire, ont démontré leurs limites. À partir du dépistage, on s'interroge sur l'éventuelle poursuite de tests. Un examen biologique répondra seulement à la question qu'on lui pose. Un test Elisa permet apparemment de savoir si la personne présente des anticorps contre la bactérie *Borrelia burgdorferi*. Qualifier une maladie de Lyme uniquement à partir de la reconnaissance d'anticorps contre cette unique souche peut conduire à écarter des patients, dont la sérologie est négative, quand bien même ils présentent les signes cliniques de la borréliose. Le test Elisa est pratique, sensible et efficace, uniquement dans ce cadre. Une sérologie positive n'induit cependant pas la reconnaissance de la maladie de Lyme ; sa grande sensibilité pouvant toutefois engendrer des résultats positifs qu'il est toujours possible d'analyser avec un Immuno Blot. Par contre, les résultats « faux négatifs » de ce test Elisa n'empêchent nullement la présence de signes cliniques chez les patients qui peuvent également présenter des anticorps indétectables par le test utilisé. Là se trouve le vrai problème. La borréliose peut être contractée avec une autre souche que celle de *Burgdorferi* qui ne représente que 60 % des cas en Europe. Il faudrait ainsi inclure les autres souches pathogènes de détection dans les tests Elisa. Ainsi, avoir des anticorps ne signifie pas développer une pathologie. Les personnes, dont le résultat Elisa est négatif, tendent à être rejetées du cadre très rigide de la prise en charge de la maladie de Lyme.

Quelle démarche doit-on suivre ? Sur une infection précoce, les signes cliniques sont relativement simples, même si 30 à 40 % des cas sont indétectables. Sur les formes chroniques, les tests utilisés n'ont plus du tout la même pertinence, puisque l'organisme a évolué différemment. Pourquoi certains tests peuvent-ils s'avérer négatifs ? Une infection par une bactérie représente une agression qui provoque la réaction de l'organisme ; ces deux phénomènes expliquant l'existence de signes cliniques. La capacité réactionnelle de l'organisme à une infection renvoie à sa personnalité immunologique, à son terrain génétique -certaines personnes peuvent très bien se défendre contre des agressions bactériennes ou virales- ainsi qu'à des agressions environnementales multiples, comme l'interférence avec des co-infections provoquées simultanément par d'autres bactéries. C'est pourquoi 40 % des individus, qui ont contracté une borréliose, ne sont pas reconnus comme souffrants de la maladie de Lyme, sans pour autant que ne soit caractérisée leur pathologie. Il ne faut donc pas éconduire ces patients.

Docteur Hugues Gascan, immunologiste, directeur de recherche au CNRS. – Je suis immunologiste de formation et j'ai passé plusieurs années, après ma thèse, à Stanford, avant de diriger une unité Inserm à Angers pendant une quinzaine d'années, de même qu'une fédération de recherche, forte de 380 personnes, pendant dix ans. J'ai également animé la seule plateforme reconnue par l'État qui produisait des anticorps monoclonaux et m'a procuré une certaine compétence sur les tests Elisa. En outre, je me suis intéressé aux pathologies chroniques, qui longtemps ont été occultées par la médecine, et qui peuvent s'avérer inflammatoires, dégénératives,

auto-immunes et tumorales. Pour des raisons familiales, je me suis intéressé à la maladie de Lyme. J'ai alors animé un projet de recherche qui a abouti, il y a dix-huit mois, au dépôt d'un brevet au CNRS avec une extension mondiale laquelle, à mon sens, donne de nombreuses clés sur la maladie, tant pour l'établissement de son diagnostic que de sa thérapie. Malheureusement, les controverses actuelles rendent difficiles la promotion de certains travaux. Enfin, j'assume les fonctions de secrétaire général de la fédération des maladies vectorielles à tiques qui rassemble 150 médecins impliqués dans le traitement de la forme complexe de la maladie de Lyme.

Cette pathologie n'est pas nouvelle. Des travaux remarquables, qui ont permis d'affiner sa compréhension, ont été conduits durant les années 80, comme l'illustre un reportage de la télévision française sur les entretiens de Bichat de 1987 où avait déjà été abordée cette pathologie. J'ai également participé aux travaux conduits par la Haute Autorité de santé (HAS) qui me semblent justifier de nombreuses interrogations.

Si l'agent pathogène de la maladie de Lyme est voisin de celui de la syphilis, elle n'est, en revanche, pas considérée comme progressive. Toute idée de chronologie doit ainsi être évacuée ; certains patients pouvant développer très vite des problèmes neurologiques d'une extrême gravité peu de temps après avoir été piqués, tandis que d'autres peuvent développer la maladie bien des années après. La tique peut être grosse comme une extrémité de doigt, ou avoir une taille de l'ordre du millimètre ; ce qui n'est pas sans donner lieu à de nombreuses incertitudes. Parallèlement aux travaux conduits par la HAS, un groupe relevant du département de la santé américain a réalisé un travail de synthèse destiné au Sénat des États-Unis, pour la préparation d'une loi de finances pour lutter contre les maladies vectorielles à tiques. Ce rapport reprend les grands points que nous avons évoqués aujourd'hui et ses conclusions s'avèrent voisines de celles de la HAS, tout comme des recommandations britanniques. Il est ainsi préconisé de mettre en avant le tableau clinique, et non la sérologie, comme preuve de la maladie.

Outre l'errance de patients qui sont orientés vers la psychiatrie malgré des signes cliniques avérés, 50 % des malades sont des enfants. La maladie de Lyme peut également être à l'origine de suicides : 1 200 suicides, en relation avec cette pathologie, ont été annuellement recensés aux États-Unis. La fédération des maladies vectorielles à tiques conduit actuellement ce recensement pour la France.

Il y a deux grands types de tests Elisa. Les premiers, apparus, dans les années 1950, s'inscrivaient dans une perspective probabiliste induite par l'application en épidémiologie des statistiques bayésiennes. Ils permettent ainsi de définir une probabilité d'être malade. Encore faut-il que l'agent pathogène soit à la fois virulent et unique ! Ces Elisa ne sont cependant pas calibrés, faute d'un étalonnage. Depuis les années 80, il est possible de mesurer les molécules et ainsi de les quantifier à l'aune d'unités reconnues à l'échelle internationale. Les Elisa ne disposent pas de maîtres étalons et répondent à trois catégories : positif, négatif ou douteux. En outre, avec trente-deux marques différentes d'Elisa, il est impossible de comparer ces tests, faute de l'existence d'un standard purifié et ainsi de préciser le seuil au-delà duquel la séropositivité est avérée. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) se contente de fournir des recommandations d'ordre commercial. Mais, rien n'existe sur l'acuité et la sensibilité, pondérale et non statistique.

Les résultats selon les marques des tests ne sont pas uniformes. Imaginez le tollé que provoquerait une telle situation sur le Sida ! Outre cette absence de standard, l'ensemble des pathogènes n'est couvert par aucun kit Elisa. Enfin, 30 % des personnes ne développent pas d'anticorps lorsque la bactérie pénètre leur organisme. Ainsi, seulement 50 % des cas de borréliose peuvent être détectés par le test Elisa. Les signes cliniques, au niveau de la HAS, prévalent, et non le résultat de la sérologie Elisa.

Sur la recherche, le plan Lyme a débuté en septembre 2016. Les deux derniers projets ont été lancés au printemps 2016. Depuis lors, aucun financement n'a été accordé, en France, à la recherche sur cette pathologie ; ce qui contraste avec l'effort financier consacré aux États-Unis, notamment autour de l'université Stanford, sur cette question.

Professeur Alain Trautmann, immunologiste, président du fonds de recherche « BioTique » de la fédération française contre les maladies vectorielles à tiques. – Les médecins ont des avis opposés sur cette pathologie. La population est inquiète et une controverse s'est installée, principalement pour deux motifs : biologique et humain. En effet, la bactérie *Borrelia* est complexe et son intrusion dans l'organisme entraîne une maladie difficile à traiter. En outre, à la division des médecins sur le traitement à apporter à cette maladie, s'ajoutent les fausses informations propagées par certains.

La complexité de *Borrelia* résulte de ses différentes formes : elle peut prendre une forme spirochète et atteindre une taille de plusieurs centaines de microns, ce qui en fait une bactérie d'une taille importante. Cette bactérie, comme toute bactérie, peut entrer en forme dormante afin de résister aux agressions, comme les traitements antibiotiques. Cette forme dormante n'est pas reconnue de la même manière par l'organisme que la forme spirochète et n'induit pas la production, par l'organisme, d'anticorps spécifiques. La bactérie *Borrelia* n'est pas éliminée au terme d'un traitement antibiotique d'un mois, comme il a été démontré chez la souris, le singe et le chien. En réalité, le traitement de certaines maladies bactériennes implique des traitements prolongés, à l'instar de celui de la tuberculose qui exige la prise de sept antibiotiques en cocktail durant une période allant de huit mois à deux ans. Faut-il pour autant donner des antibiotiques à tout va ? Certainement, pas ! Les antibiotiques sont toxiques et s'attaquent à notre microbiote intestinal, certains patients atteints de la tuberculose pouvant décéder à la suite de leur traitement. Cependant, lorsqu'une personne souffre d'une maladie infectieuse grave, leur prescription s'impose !

Par ailleurs, la bactérie *Borrelia* ne se trouve pas, de manière pérenne, dans le sang puisqu'elle s'ingère très vite dans les tissus conjonctifs et cartilagineux. Cette présence complique, de manière objective, les tests de dépistage. En outre, cette bactérie perturbe profondément le fonctionnement du système immunitaire de la souris et il y a tout lieu de croire que c'est le cas chez l'homme. Enfin, aucun des trois symptômes principaux - la grande fatigue, les douleurs articulaires et les difficultés cognitives - n'est spécifique, de manière séparée, à la maladie de Lyme ; leur association peut en revanche être suggestive d'une pathologie, quand bien même la séropositivité serait négative.

Dernier point, la co-infection est la règle dans 85 % des cas de la maladie de Lyme; la présence d'autres pathogènes perturbe la réponse immunitaire et constitue ainsi un facteur aggravant.

Après les facteurs biologiques, il me faut évoquer les causes humaines de cette complexité. Certaines personnes, comme le Prix Nobel Luc Montagnier, qui préconise le traitement électromagnétique de la maladie de Lyme reposant, selon lui, sur la mémoire de l'eau, ou des thuriféraires de compléments alimentaires, peuvent propager de fausses informations et prétendent guérir de manière alternative cette maladie. D'autres personnalités, comme le président honoraire de l'Académie de médecine, le Professeur Marc Gentilini, prétendent que la maladie de Lyme chronique est tout bonnement une « arnaque » et que la bactérie *Borrelia* demeure très sensible, comme toutes les bactéries spirochètes, aux antibiotiques, un traitement court s'avérant, selon lui, efficace. Un autre professeur de médecine va également jusqu'à considérer comme absolue l'efficacité du traitement antibiotique de la maladie de Lyme qui ne peut, selon lui, dégénérer en affection chronique. Il conviendrait ainsi, toujours selon ce professeur de médecine, d'identifier d'autres causes aux symptômes cliniques que présentent les patients. J'en veux à ces personnes, qui s'appuient sur l'autorité de l'Académie de médecine et dissuadent, non seulement les médecins du département de l'Ain d'appliquer les recommandations de la HAS, mais aussi les pouvoirs publics à soutenir la recherche sur cette pathologie qu'ils estiment maîtrisée. C'est à mon sens une faute professionnelle que d'occulter les évidents problèmes engendrés par la maladie de Lyme ! J'espère, en revanche, que vos travaux déboucheront sur des recommandations en faveur du financement d'une recherche absolument indispensable.

Professeure Catherine Chirouze, infectiologue au CHU de Besançon. - J'interviens comme clinicienne, et non comme biologiste, au CHU de Besançon. J'adhère à la démarche du diagnostic et aux examens ultérieurs pour caractériser l'hypothèse de la maladie de Lyme. Certes, au-delà des positions divergentes sur la définition d'un diagnostic et la prise en charge des patients, la recherche sur la maladie de Lyme connaît des problèmes de financements. Depuis deux ans, nous tentons de monter une cohorte destinée à rassembler des données et à assurer le suivi longitudinal des personnes piquées. C'est là une approche sans statistique. Nous sommes des cliniciens. Qu'advient-il lors du suivi dans la durée des personnes infectées ? À l'aune des données cliniques descriptives et de celles contenues dans les prélèvements conservés dans les bio-banques de sang et de tissus cutanés, il sera possible de combler les lacunes des physiopathologies et de faire avancer la recherche. Notre travail multidisciplinaire devrait permettre d'identifier de nouveaux pathogènes, à la suite de la démarche de l'Institut national de la recherche agronomique (Inra), et de recenser l'ensemble des tiques et des infections.

La recherche présente également une dimension entomologique, puisque les tiques présentent de nombreux agents infectieux dont la transmission à l'homme fait encore question. Toutes les tiques sont-elles des vecteurs obligés de transmission ? Que proposons-nous aux personnes qui souffrent de handicap et, faute d'avoir été diagnostiquées au terme d'un parcours médical multidisciplinaire de longue durée, tendent à ne plus être pris en charge ? L'harmonisation de la prise en charge sur l'ensemble du territoire est un impératif. Il faut ainsi accompagner ces patients et les traiter efficacement.

Mme Élisabeth Doineau. – La maladie de Lyme fait l'objet de nombreux courriers que nous recevons en tant que parlementaires. Nous avons ainsi organisé cette série de tables rondes pour mieux comprendre cette pathologie. Vous avez souligné vos différences en tant que praticiens. Quelle est la raison de cette absence de consensus sur le syndrome persistant polymorphe après une piqûre de tique ? Quelles sont les raisons contradictoires qui ont amené les uns et les autres à se forger un avis différent, sachant que la notion de syndrome valide l'existence d'une chronicité de la maladie de Lyme ? Qu'en est-il de l'intelligence collective et de la recherche d'un dénominateur commun sur cette question ? Ma deuxième question portera sur la pluridisciplinarité dans les cinq centres régionaux. Leur nombre est-il d'ailleurs suffisant et ces centres contribuent-ils à la recherche ? Troisième question : les médecins généralistes sont-ils suffisamment formés sur cette maladie et travaillent-ils en lien avec ces centres régionaux ? Je m'interroge enfin sur les capacités de prise en charge des patients, diagnostiqués comme souffrants de cette maladie, sur le territoire national.

Professeur Christian Rabaud. – La prise en charge dans les centres a été développée localement. Ainsi, dans la Région Grand Est, tant à Besançon qu'à Strasbourg, le patient peut accéder, en une seule journée, à une réunion de concertation pluridisciplinaire qui permet de répondre à ses interrogations. Un appel d'offres, qui se termine le 31 mars prochain, a été lancé par la direction générale de la santé (DGS). Il vise ainsi la création de cinq centres de référence destinés à être associés aux cinq centres de compétences existants. Ces nouvelles structures auront également vocation à intervenir dans le domaine de la recherche et bénéficieront des travaux conduits par les centres existants. La DGS prévoyait également de labéliser, via les agences régionales de santé, plus de centres de compétence en France.

La formation, durant les études médicales, prévoit un temps consacré aux maladies infectieuses, parmi lesquelles la maladie de Lyme présentée comme la conséquence d'une contamination via la bactérie *Borrelia burgdorferi* transmise par les tiques. Celle-ci réclame d'ailleurs une approche différente que celle des encéphalites qui sont également des pathologies transmises par les tiques. Enfin, sur la recommandation de la HAS sur le syndrome persistant après la maladie de Lyme, personne ne nie l'existence de symptômes obérant la vie quotidienne des patients qui sont en quête à la fois d'explication et d'aide. Les parcours pluridisciplinaires permettent de prendre en compte les doléances du patient et d'arrêter un diagnostic qui peut être celui de la maladie de Lyme ou d'une autre pathologie. Il faut ainsi veiller à demeurer neutre dans la prise en charge du patient, de manière à éviter toute systématisation de la délivrance du diagnostic de la maladie de Lyme. Certes, le traitement prolongé de cette pathologie peut induire des effets secondaires et tout diagnostic d'un cas de cette maladie requiert la mise en œuvre préalable de l'ensemble des examens et des démarches étiologiques. Il faut donc partir de la symptomatologie du patient.

Docteur Hugues Gascan. – Il y a un an, nous sommes parvenus, avec l'accord des sociétés savantes, à définir un syndrome persistant polymorphe, avant que certains en nient l'existence avec véhémence. Ce camp du déni s'est alors radicalisé. Cependant, la sévérité des symptômes simultanés et leur étalonnement posent problème à ces partisans du déni. La recherche est disparate. C'est un peu comme au football : vous avez des joueurs qui évoluent en Coupe d'Europe et d'autres qui jouent,

le dimanche matin, en quatrième division. Il est préférable, face à une telle épidémie, que les animateurs de la recherche soient des professionnels confirmés. En France, nous disposons de centres de recherche de pointe, comme l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut Pasteur et le CNRS, et il convient de leur confier la recherche sur cette pathologie. Aujourd'hui, les malades chroniques qui seront recensés dans une cohorte pharaonique de plusieurs milliers de personnes, dans un programme soutenu à hauteur de cinq millions d'euros, vont endiguer toute autre possibilité de recherche ! Compte tenu du fait que ces malades sont clairement identifiés dans la littérature scientifique internationale, je suis féroce opposé à l'idée de cohorte pour le moment ! Une telle démarche n'est porteuse sur la connaissance à long terme de la maladie qu'une fois la maladie connue et les premiers traitements mis en œuvre, comme l'illustre l'exemple du Sida. À l'inverse, prenons garde aux effets de ces cohortes, lorsque la connaissance de la maladie fait encore défaut. Je crois davantage aux appels d'offres thématiques qui peuvent être conjoints au ministère de la santé et à l'enseignement supérieur. L'axe n° 5 du plan arrêté par la ministre Marisol Touraine, à savoir la commission recherche, n'est toujours pas mis en œuvre ! Faute de ce groupe de travail qui devait lancer des appels d'offres thématiques soutenus par les budgets que j'évoquais, on n'avancera pas !

Professeure Catherine Chirouze. – Sur le syndrome persistant polymorphe après une éventuelle piqûre de tique (SPPT), qui a été un sujet de longue discussion lors de la définition du PNDS, des symptômes cliniques peu spécifiques peuvent s'avérer, s'ils sont simultanés, révélateurs de la maladie de Lyme. Dans la pratique clinique, ces troubles demeurent très fréquents et peuvent être associés à d'autres pathologies. Le risque est également d'enfermer les patients, qui présentent des troubles symptomatiques invalidants, dans un parcours de soins qui ne leur convient pas. Près de 15 % des patients présentant ces symptômes chroniques sont ainsi diagnostiqués comme souffrant d'une borréliose, dont celle de Burgdorferi est l'une des espèces possibles. Il est tout aussi important d'accompagner les personnes pour lesquelles il n'est pas possible de dresser un diagnostic. À titre personnel, je n'ai pas signé le PNDS, puisque je ne suis pas d'accord avec ce SPPT qui me semble enfermer les patients dans un parcours de soins inadapté à leur problématique.

Par ailleurs, l'axe stratégique du plan n° 5 désigne les cohortes comme un outil méthodologique permettant d'observer les phénomènes de manière objective et de proposer d'autres axes de recherche. Cette démarche de cohorte s'est avérée pertinente pour la recherche du traitement du virus d'immuno-déficience humaine (VIH). Notre recherche sur la borréliose de Lyme pâtit ainsi d'un manque de descriptions cliniques des états de nos patients et de ce qu'ils deviennent, faute d'une définition univoque d'un cadre nosologique.

Mme Michelle Gréaume. – Le conseil des généralistes enseignants a conseillé à tous les médecins de ne pas tenir compte des recommandations officielles dans le traitement de la maladie de Lyme. Pourriez-vous donner des explications sur cette décision, sachant que les conséquences de l'absence de traitement de cette maladie peuvent s'avérer, au niveau neurologique, très lourdes ?

Professeur Christian Rabaud. – Les recommandations que nous avons faites n'ont en effet pas été signées. À l'issue de cela, le DGS a demandé aux sociétés savantes, auxquelles s'associent les généralistes, de réécrire certains points. Ce travail est en cours. Certes, la situation est complexe. À ce jour, les recommandations de la HAS prévalent, mais pas forcément aux yeux des sociétés savantes.

Docteur Hugues Gascan. – La présidente de la HAS nous a confirmé que ses recommandations ne seront pas révisées.

Mme Corinne Imbert. – Nous avons bien compris l'importance de la clinique. Néanmoins, j'aurai quelques questions sur les tests. D'une part, dans la mesure où le test Elisa peut conduire à des « faux négatifs », ne faudrait-il pas systématiser le test Western Blot en cas de symptôme persistant ? Dans ce cas, l'assurance maladie ne devrait-elle pas prendre en charge le Western Blot, même en cas d'Elisa négatif, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui ?

D'autre part, pour les patients dont la sérologie est négative, mais qui présentent des symptômes persistants, la recherche d'ADN de *Borrelia* par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ne devrait-elle pas être proposée ? Quelle est ainsi la fiabilité de ces tests PCR ? Compte tenu de la mobilité de la *Borrelia*, dont certains estiment qu'elle peut se cacher en différents endroits de l'organisme, où effectuer le prélèvement -dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien- afin de s'assurer de la fiabilité de la recherche par PCR ? Enfin, que pensez-vous des nouveaux tests qui suscitent un certain espoir, tels que le test urinaire « Nanotrap Lyme Antigen Test » dont la phase de développement a été accélérée par la Food and Drug Administration américaine, ou le test de recherche du bactériophage spécifique de la *Borrelia* ? De même, que pensez-vous des tests très décriés par la communauté scientifique et utilisés notamment en Allemagne, comme le test de la « goutte épaisse » ou le diagnostic bioénergétique pratiqué à Rostock en Allemagne ? Ne faudrait-il pas interdire au niveau européen ces tests qui demeurent très onéreux ? En outre, que pensez-vous des auto-tests disponibles dans nos officines ? Je note également que la somme de cinq millions d'euros n'est nullement mentionnée dans le plan défini en 2016. Or, quand un conseil départemental élabore un schéma pour l'autonomie ou la protection de l'enfance, la chambre régionale des comptes se fait un malin plaisir de reprocher à la collectivité concernée de ne pas avoir mobilisé les moyens financiers afférents ! Comme quoi, la chambre régionale impose à une collectivité, ce que l'État ne s'applique pas à lui-même !

M. Yves Daudigny. – Pourriez-vous rappeler l'évolution du nombre des tests Elisa et Western Blot en France au cours des cinq dernières années ? Quel est le coût respectif de ces tests ? Il semblerait par ailleurs que l'agence nationale de la recherche finance des essais de test cutané. Existe-t-il ainsi des projets de recherche de tests plus fiables et sensibles que l'actuelle sérologie ? Enfin, compte tenu du fait qu'un érythème migrant peut très bien ne pas donner lieu à une sérologie positive en dépit d'une infection, ne pensez-vous pas qu'il est prioritaire de sensibiliser les médecins généralistes aux indices cliniques de Lyme, même en cas de sérologie négative ? Êtes-vous, à cet égard, satisfaits des tableaux cliniques proposés par la HAS ?

Mme Nadine Grelet-Certenais. – Les controverses que vous avez évoquées constituent-elles une spécificité française ? L'Allemagne est-elle plus en avance que nous dans la prise en charge des patients ? Pourquoi un tel déni de la Sécurité sociale, qui refuse de prendre en charge des soins ? Les agences régionales de santé comptent-elles mettre en œuvre des actions de prévention s'appuyant sur des données sanitaires ? Enfin, existe-t-il une cartographie, département par département, des zones contaminées par la maladie ?

Mme Véronique Guillotin. – En raison des failles du test Elisa, ne faudrait-il pas rembourser l'usage, au premier chef, du test Western Blot ? Le dépistage d'autres souches de *Borrelia* est-il envisageable ? Comment sont traités les patients présentant des sérologies négatives et développant la maladie et, à l'inverse, ceux dont les sérologies sont positives mais qui ne développent, en définitive, pas la maladie ? Ceux-ci sont-ils suivis dans la durée dans un cadre méthodologique spécifique ? Quelle est également la définition exacte de la forme chronique de la maladie ; cette notion ne désigne-t-elle pas, au final, des formes tardives de la maladie de Lyme complexes et non diagnostiquées ? Au-delà de la prévention sur l'humain, la recherche fondamentale sur la maladie porte-t-elle, enfin, sur l'environnement ?

M. Daniel Chasseing. – Quel traitement prescrire durant les phases primaires de la maladie ? Doit-il être de longue ou de courte durée ? Sur les phases secondaire et tertiaire, la prise en charge pluridisciplinaire semble plus favorable aux patients. Enfin, en colonie de vacances, les enfants, dans la région Limousin où se trouvent énormément de tiques, peuvent être piqués par plusieurs tiques. Ne faudrait-il pas disposer d'une prescription d'antibiothérapie large destinée à la fois aux enfants et aux femmes enceintes, susceptible cependant d'entraîner des problèmes de réaction immunitaire retardée et obérer l'exactitude des tests ?

Mme Frédérique Puissat. – La loi peut-elle mettre un terme aux contre-vérités que vous évoquiez ? Quel rôle en ce sens pourraient avoir les parlementaires ?

Mme Victoire Jasmin. – Ne faudrait-il pas comparer la pertinence des différents tests de dépistage qui sont proposés aux patients, y compris dans le cadre des appels d'offres ?

M. Guillaume Arnell. – Les difficultés en matière d'aide au diagnostic ont été mises en exergue. Ne faudrait-il pas généraliser l'usage du test Western Blot ? Quelle est la durée d'incubation de cette maladie et à quel moment faut-il faire le test de dépistage ? J'ai rarement entendu autant de divergences parmi des spécialistes. Tout n'a manifestement pas été élucidé sur cette maladie ! Où se situe la vérité sur cette maladie pour le patient ?

Professeur Christian Rabaud. – Au-delà des divergences, la maladie de Lyme présente de nombreuses inconnues. Si personne autour de cette table ne nie l'existence de cette maladie, le périmètre de son identification peut cependant faire l'objet de divergences : est-elle imputable à un seul agent pathogène spécifique ? Tout le monde s'accorde sur le lien de cette pathologie avec la bactérie *Borrelia burgdorferi* et la possibilité de prescrire un traitement. Sur la sérologie et le diagnostic, je serai incapable de répondre à vos nombreuses questions.

En tant que clinicien, les tests que nous utilisons aujourd'hui à l'hôpital sont estampillés et ainsi reproductibles, avec la réserve qu'ils visent à identifier ce type spécifique de Borrelia. Pour les autres tests que vous avez évoqués, je ne dispose pas d'une validation me permettant, dans ma pratique, de les utiliser en premier lieu. Le dépistage plus large que la bactérie Borrelia est un sujet plus large. Il faut opérer pas à pas, afin d'éviter une généralisation qui ne présenterait pas nécessairement de sens pour le patient. La découverte de la maladie peut être tardive et la chronicité de la pathologie ne m'apparaît pas aujourd'hui comme une réalité établie. En outre, les patients qui cumulent anticorps et signes cliniques, ne sont pas systématiquement diagnostiqués comme souffrant de la maladie de Lyme. Ces indices n'emportent donc pas la décision du médecin qui peut se retrouver confronté à d'autres décisions thérapeutiques. En effet, une fois en contact avec la maladie, les anticorps persistent, même si le patient peut développer d'autres pathologies intercurrentes qui n'ont strictement rien à voir avec la maladie de Lyme.

Quel est le bon moment pour faire le test ? Sur une forme cutanée, il n'y a aucun intérêt à faire le test. En revanche, sur une personne qui présente les symptômes analogues à ceux de la maladie de Lyme qui n'est par conséquent plus en phase primaire, mais en cours d'évolution et par conséquent à distance de la pique qui a transmis la maladie, la sérologie Elisa n'est généralement pas prise en défaut. Pour autant, elle ne suffit pas, à elle seule, à établir le diagnostic. Je ne partage pas le taux de faux diagnostics qui a été annoncé par mon collègue. En outre, les formations destinées aux médecins généralistes sont très suivies, même si leur contenu peut différer en fonction des organismes qui les proposent. En Allemagne, les recommandations de la société d'infectiologie ne diffèrent guère des recommandations françaises. Si les praticiens peuvent décider d'utiliser d'autres tests à titre individuel, la vision globale reste la même. La non-prise en charge des soins par la Sécurité sociale ne me paraît pas, dans mon quotidien, un sujet. Dans la région Grand-Est, l'ARS organise des formations. Nous disposons de cartographie de l'épidémie, tant en France qu'au niveau européen. La prise en compte de l'environnement et la lutte anti-vectorielle, à l'instar de celle qui a été suivie pour éradiquer le paludisme, sont les parents pauvres de la recherche. Enfin, l'antibiothérapie pour les enfants, piqués à plusieurs reprises par des tiques dont on sait qu'elles sont porteuses de la maladie, ne paraît pas justifiée, compte tenu de son rapport risques-bénéfices. Il incombe aux médecins et des personnes entourant les enfants de rechercher tout signe attestant de la présence d'érythème migrant et, le cas échéant, d'offrir une prise en charge adaptée.

Professeur Yves Malthiéry. – *La médecine évolue en matière de recherche de causes et de traitements. Il y a bien sûr un délai pour les tests, puisque le premier test Elisa ne teste pas l'intrusion de la bactérie de l'organisme, mais la réaction de celui-ci. Il faut ainsi attendre une quinzaine de jours après l'infection primaire pour constater l'apparition d'anticorps. Toute sérologie prématurée risque ainsi d'être fallacieusement interprétée comme négative. En revanche, il est assez difficile d'avoir en mémoire la date de l'infection primaire. C'est la raison pour laquelle il convient de doser deux types d'anticorps présentant une cinétique différente dans la production d'anticorps suite à une infection, afin de déterminer le début de l'infection. Une fois encore, il est certain qu'un tel examen ne doit pas être prématuré.*

Au vu du coût social et économique représenté par les cas non diagnostiqués, prescrire un Immuno Blot ou un Western Blot bien construit, voire des types de réaction en chaîne par polymérase (PCR) d'amplification bactérienne, permettant de tester les anticorps sériques sur plusieurs souches bactériennes de Borrelia à la suite d'une infection, s'avère modique. Je ne comprends pas pourquoi un tel test n'est pas pris en charge en cas d'Elisa négatif ! La PCR, sophistiquée en 2005, est devenue routinière. Ce test ne permet de répondre qu'à la question posée. La maladie de Lyme ne peut être diagnostiquée sur un seul test ! Or, on ne fonde pas un diagnostic sur un seul test biologique ! On teste avant tout la réaction de l'organisme et ses particularités qui vont réagir de manière chronique et il est quelque peu illusoire de vouloir identifier l'agent pathogène à l'origine de cette pathologie devenue chronique. On commence seulement à obtenir des études de prédisposition génétique qui permettent de comprendre le comportement parfois abusif de certains systèmes immunitaires qui va donner lieu à certaines pathologies et connaître des problèmes d'auto-immunités, c'est-à-dire sécréter des anticorps qui vont se retourner contre l'organisme. C'est pourquoi, les marges pathologiques de certaines maladies chroniques, comme la maladie de Lyme, et certains processus auto-immunes peuvent s'avérer flous et ne sont pas, pour l'heure, assez étudiés.

Docteur Hugues Gascan. – *Le test Western Blot devrait être proposé en première ligne. Sa sensibilité peut d'ailleurs être optimisée, grâce à la chimioluminescence qui n'est malheureusement pas présente dans les tests commerciaux actuels. Un test ainsi traité peut s'avérer extrêmement sensible et particulièrement révélateur.*

Les tests sur les urines, qui sont apparus en 2017 aux États-Unis, suscitent l'assentiment, même en l'absence de recul nécessaire. Les tests de transformation lymphocytaires ont fait, quant à eux, l'objet de longs débats au sein de la HAS et n'ont pas été reconnus fiables, à l'instar des auto-tests, sans parler du test bioénergétique en provenance de Russie et des cures proposées dans certaines cliniques allemandes. Évitions la pensée magique ! Le dépistage de la babesia, qui est un co-infectant fréquent, n'est plus pris en charge par la Sécurité sociale depuis près d'un an. Or, des formes chroniques émergent de cette bactérie, comme j'ai pu en discuter, il y a deux jours encore, avec mes correspondants de l'école vétérinaire de Nantes.

Professeur Yves Malthiéry. – *La babesia chez l'animal est à l'origine de la piroplasmose.*

Docteur Hugues Gascan. – *La composition génétique des individus doit être prise en compte : certaines personnes peuvent se débarrasser d'infections sans antibiotique et ne pas être malades, tandis que d'autres vont sombrer dans la maladie qui peut devenir chronique. Suivant la loterie de la génétique, vous êtes ainsi dans un cas ou dans l'autre, ce qui explique la présence dans certaines familles de patients chroniques et, chez d'autres, de l'absence, parmi des personnes piquées à plusieurs reprises, d'apparition de la maladie. Enfin, l'écologie a bénéficié d'un financement conséquent par le passé. 30 % des nouveaux infectés le sont dans les jardins et les enfants sont ainsi les premiers concernés.*

Professeur Yves Matthiery. – *Les forestiers et les randonneurs sont au premier chef concernés par cette pathologie que l'Inra étudie également.*

Professeur Alain Trautmann. – Je défends la rigueur de la méthode scientifique. Une revue doit prendre en compte la totalité des résultats disponibles. Je ne détiens pas la vérité sur la maladie de Lyme qui demeure complexe. Sur les antibiotiques, au moment où l'on est infecté, le traitement recommandé d'une ou deux semaines est approprié. Son efficacité est totale lorsqu'on agit immédiatement.

En revanche, les formes tardives de la maladie posent problème et concernent des personnes qui ont hébergé la bactérie depuis longtemps. Peu importe qu'elle soit considérée comme chronique ou épisodique, cette infection est la source de souffrances chez les patients.

Aux États-Unis, des travaux de recherche ont démontré que la doxycycline est efficace contre la forme spirochète de la bactérie *Borrelia*, mais pas du tout contre sa forme dormante. A l'instar du traitement contre la tuberculose, les deux formes de la maladie impliquent la prescription d'un cocktail d'antibiotiques. Je ne comprends d'ailleurs pas les motifs d'un tel blocage de la recherche en France sur ce sujet ! Ainsi, seul un projet, annoncé en 2016 et porté par Nathalie Boulanger à l'Université de Strasbourg, qui vise à identifier la présence de la bactérie dans la peau de personnes présentant les symptômes chroniques, a été lancé et ses conclusions se font, pour l'heure, attendre. Il faut rechercher la bactérie directement, soit par PCR, c'est-à-dire via son ADN, ou par microscopie, et ne pas se contenter de la sérologie. Il faut trouver d'autres endroits pour prélever la bactérie que le sang.

M. Luc Montagnier a décidé de se situer en dehors de la science, en parlant de la mémoire de l'eau ; son prix Nobel n'est nullement le gage de sa pratique actuelle qui ne peut prétendre contribuer à la science. Point n'est besoin d'un texte de loi pour contrecarrer de tels écrits qui se sont soustraits du domaine scientifique !

Professeure Catherine Chirouze. – Les outils actuels pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme me semblent, au contraire de ce qui vient d'être dit, performants, à la condition de les appliquer à bon escient et dans les délais impartis. Si la cinétique d'apparition des anticorps implique la possibilité de sérologie négative, les signes cliniques peuvent nous aider à établir un diagnostic. Par ailleurs, d'autres outils combinés, comme la sérologie et la PCR dont les résultats doivent être analysés avec précaution, permettent d'identifier les autres formes cliniques de *Borrelia*. Tout dépend également de l'endroit du corps où ces outils sont appliqués : selon qu'il s'agit du liquide céphalo-rachidien, du liquide articulaire ou encore de la peau, les performances de ces tests peuvent différer et s'avérer même en-deçà de ceux de la sérologie. A ce panel, il convient d'ajouter la synthèse intrathécale d'anticorps. L'ensemble de ces outils permet ainsi d'obtenir des réponses selon les phases de la maladie. On sait que plus on avance dans le temps de la maladie, plus on est performant dans son identification. Quand bien même la sérologie peut demeurer négative, la continuité de signes durant plusieurs années conduit à élargir le simple spectre de la borréliose de Lyme pour expliquer l'origine de ces symptômes.

Certains tests peuvent ne pas être réitérés. L'analogie avec le VIH est, encore une fois, pertinente. Les personnes qui souffrent de Lyme ne sont pas asymptomatiques ; elles sont déjà malades et l'on ne fait pas de dépistage, à l'inverse du dépistage du VIH chez les personnes asymptomatiques à risques, lequel, en cas de sérologie négative au bout de trois mois, n'a pas à être réitéré.

A l'inverse, pour la maladie de Lyme, la conviction clinique l'emporte et la sérologie est répétée. En cas de résultat négatif, au docteur d'envisager d'autres hypothèses. Enfin, en cas de sérologie positive, les patients sont pris en charge dans un cadre protocolaire.

S'agissant de la prévention primaire, l'aménagement des jardins ou des espaces publics, qui se situent parfois en bordure des forêts où les cervidés participent à l'accroissement de la population des tiques, fait l'objet de recommandations, comme la pose de barrières, l'entretien des herbes basses, ou encore le dégagement des sols, afin d'éviter les gisements des tiques très sensibles à la dessiccation. Aux États-Unis, l'usage des pesticides est également recommandé. Néanmoins, je ne suis nullement compétente pour répondre sur la problématique écologique afférente à un tel usage.

M. Alain Milon, président. – *Merci beaucoup pour vos interventions qui nous ont permis de nous éclairer sur cette maladie de Lyme.*

**AUDITION COMMUNE SUR LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE
FACE À LA BORRÉLIOSE DE LYME**

**Pr Christian Perronne, infectiologue,
Dr Raouf Ghozzi, médecin interniste,
président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques,
Dr Pierre Tattevin, président de la société de pathologie infectieuse
de langue française (Spilf),
Mme Sarah Bonnet, directrice de recherche au sein de l'unité mixte
de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra,
coordinatrice du projet « Visions »,
Pr Olivier Lesens, chef du service
des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand,
et Pr Yves Hansmann, spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales
au CHU de Strasbourg**

M. Alain Milon, président. – Nous poursuivons ce matin nos travaux sur la maladie de Lyme, avec une troisième table ronde, consacrée à la stratégie thérapeutique. Notre réunion est retransmise en direct sur le site du Sénat et consultable en vidéo à la demande.

Le Gouvernement a lancé fin 2016 un plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et la Haute Autorité de santé (HAS) a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'objectif de réactualiser les lignes directrices du consensus de 2006.

Publiée en juin 2018, la recommandation de bonne pratique de la HAS propose un cadre de prise en charge diagnostique et thérapeutique rénové. Elle n'a cependant pas emporté le consensus dans la communauté médicale. Certaines questions, telles l'existence éventuelle d'une forme chronique et la durée pertinente des traitements antibiotiques, continuent de cristalliser les tensions.

Nous avons donc souhaité approfondir le débat en convoquant des spécialistes de ce problème de santé publique autour de quatre tables rondes. Après un cadrage épidémiologique et biologique de la maladie, notre deuxième réunion a porté sur les outils d'aide au diagnostic. La troisième se penche sur la stratégie thérapeutique et la quatrième nous permettra de faire le point sur les enseignements tirés de ces rencontres avec les représentants des autorités sanitaires, en présence d'un représentant de l'équivalent britannique de la HAS.

En évoquant la semaine dernière les outils d'aide au diagnostic, nous avons eu un premier exposé des différentes positions en présence. Je rappelle que notre objectif n'est pas de déterminer ce que doit être le diagnostic ou la prise en charge, pas plus pour la maladie de Lyme que pour tout autre maladie ; mais de comprendre comment se construit ce processus de prise en charge, comment se forge le consensus et comment il se diffuse auprès des médecins, au bénéfice des patients.

Nous accueillons ce matin le professeur Christian Perronne, infectiologue ; le docteur Raouf Ghozzi, médecin interniste, président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques ; le docteur Pierre Tattevin, président de la société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) ; Mme Sarah Bonnet, directrice de recherche au sein de l'unité mixte de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra, coordinatrice du projet « Visions » ; le professeur Olivier Lesens, chef du service des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand, et le professeur Yves Hansmann, spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales au CHU de Strasbourg.

Professeur Christian Perronne, infectiologue. – J'exerce la médecine tous les jours et je vois des milliers de malades en grande souffrance, nombre d'entre eux ayant été rejetés par le corps médical, alors que nous pouvons guérir 80 % des personnes atteintes de la maladie de Lyme. Quelque chose ne tourne pas rond ! On prétend que les traitements ont seulement un effet placebo : pas du tout ! Des gens qui, du fait de la maladie, avaient tout perdu, famille, travail, et se déplaçaient parfois en fauteuil roulant ont été guéris. Alors ils abandonnent les associations de malades, bien sûr, car ils pensent surtout à revivre. Il y a deux ans d'attente à ma consultation, je reçois des personnes désespérées, et je remercie les centaines de médecins généralistes qui continuent à prendre en charge ces patients, malgré les persécutions qu'ils encourent de la part des caisses d'assurance maladie. Il y a peut-être quelques charlatans, mais les praticiens sont honnêtes en grande majorité et ils aident les malades quotidiennement.

Les recommandations de la HAS sont très utiles. Soit dit en passant, je ne comprends pas que des professionnels qui ont participé à l'écriture du texte s'en soient désolidarisés ensuite...

Les recommandations prévoyaient clairement que les centres de référence comprendraient des comités de pilotage, où seraient représentés les malades, via leurs associations, et les médecins qui soignent cette pathologie. Or, lorsque j'ai fait la demande pour constituer un centre de référence, j'ai constaté que les médecins et les associations ne figuraient plus dans la rédaction : c'est une entrave à la démocratie sanitaire. L'Agence nationale de recherche sur le sida comprenait dès le début, dans son conseil scientifique, ces catégories. Dans le cas de Lyme, les malades n'existent plus ! Ils sont pourtant en grande souffrance.

Dans les hôpitaux, seules 10 % à 20 % des personnes venues consulter pour des symptômes correspondant à la maladie sont diagnostiqués comme souffrant du syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) ; les autres reçoivent un diagnostic bizarre, ou sont envoyées en psychiatrie, ou se voient prescrire trois semaines d'antibiotiques. Ma boîte mail regorge de courriels de détresse ! Je connais même des cas de suicide.

On m'oppose qu'il n'existe pas de données scientifiques en faveur du traitement. Tout de même ! Nous avons publié une étude menée sur dix ans, avec Jérôme Salomon, à présent directeur général de la santé, et Juliette Clarissou. Il y a eu plusieurs études. On invoque contre elles l'absence de groupe témoin, de tirage au sort avec administration de placebo, pour disqualifier mes résultats. Je veux bien faire des études, si l'on me donne des crédits !

Du reste, sur la fièvre Q chronique ou la maladie de Whipple, jamais la moindre étude n'a été publiée, cela n'empêche pas la société de pathologie infectieuse d'accepter l'administration d'antibiotiques pendant un an et demi, voire des traitements à vie. Pourquoi la maladie de Lyme est-elle regardée différemment ? Pas d'étude randomisée, me reproche-t-on, pour prouver que le traitement prolongé est utile. Si ! Deux études randomisées ont été publiées, qui en montrent le bénéfice ; mais elles sont validées sur des critères précis. Elles sont publiées dans des revues internationales, je vous en donnerai les références. Certes, les traitements n'ont pas été très prolongés et les malades ont rechuté.

Vous m'opposerez deux études publiées dans le prestigieux New England Journal of medicine, affirmant que les traitements prolongés n'ont pas d'efficacité : mais ces études sont entachées de graves biais méthodologiques. Il est vrai que la revue appartient à l'université de Boston, qui héberge aussi la société américaine des maladies infectieuses, celle qui a la main sur les recommandations sur Lyme. Ce qui est choquant, c'est que l'observation est située à une très mauvaise date, trois mois après le début du traitement, et qu'elle ne tient pas compte de tous les signes cliniques, articulaires, cardiaques, neurologiques. Il s'agit d'un simple score de qualité de vie, une simple question posée aux patients sur leur état... Or à trois mois, 20 % des patients sont ravis, 20 % estiment qu'ils vivent une catastrophe (le traitement commence par aggraver les symptômes) et les autres sont indécis, mais ils seront guéris après encore un mois ou deux de traitement. À ce jour il n'existe aucune étude randomisée de qualité, à quatre mois. Et je n'ai jamais obtenu les crédits de recherche que je demandais.

Or, s'il est démontré que tel médicament fonctionne sur la Borrelia en laboratoire sur des petites séries, nous avons maintenant besoin d'avancer. C'est pourquoi la HAS souhaite la constitution de centres de référence afin de créer des bases de données et de pouvoir évaluer des pratiques jugées peu orthodoxes. La fédération est d'accord, nous sommes ravis que les autorités évaluent nos résultats au quotidien. Nous demandons aussi des études scientifiques. On prétend parfois que la guérison intervient en trois semaines, mais les signes persistent parfois – j'ai six références en ce sens, ainsi que sept références de persistance de la Borrelia au plan microbiologique sur le singe, et quatorze références chez l'homme dans la phase tardive de traitement. Il y a des preuves scientifiques sur les rechutes.

Le syndrome de persistance polymorphe après possible piqûre de tiques, le SPPT, a été redéfini par la HAS ; il avait été défini pour la première fois en 2014 par le rapport du Haut Conseil de la santé publique. Je ne comprends d'ailleurs pas qu'un membre éminent du groupe qui avait porté le SPPT sur les fonds baptismaux se répande à présent en propos contre lui, parlant d'un concept bizarre, franco-français, promu par des médecins qui font des choses peu sensées... Les médias propagent ces idées, alors que les Américains ont pareillement établi un post treatment Lyme disease syndrom (PTLDS), avec des publications scientifiques et une description clinique des anomalies. La persistance de la bactérie malgré les traitements est considérée comme une des causes possibles, parmi d'autres, de ces évolutions dans le temps.

Le rapport de la HAS (qui n'est pas unanimement reconnu) a marqué des avancées : les tests sérologiques ne sont pas fiables systématiquement, le SPPT exige un diagnostic clinique par réponse à un traitement antibiotique ; et traiter plus longtemps les patients est autorisé à présent, en se mettant en relation avec un centre de référence, pour que ces pratiques non reconnues aujourd'hui soient validées.

Docteur Raouf Ghozzi, médecin interniste, président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques. – *Je suis interniste de formation mais j'ai effectué une formation de deux semestres au CHU de Toulouse en maladies infectieuses ; puis je suis devenu chef de clinique dans le service de Jacques Reynes au CHU de Montpellier. À Toulouse, j'avais été impressionné par les faits suivants : la chef de clinique reçoit un patient pour lequel le tableau de la radiculite s'impose, sans autre explication que la Borrelia. Après trois semaines d'antibiotique, le patient va mieux, mais un mois après il rechute. Autre antibiotique, autre phase d'amélioration. Mais il rechute à nouveau et revient en consultation. La réponse fut : nous ne pouvons rien faire de plus pour vous.*

On dit qu'il y a peu de tiques dans le bassin méditerranéen, mais j'ai déjà vu, à Montpellier, des érythèmes migrants, avec des tableaux similaires à celui de Toulouse. Je les ai traités plus longtemps, avec succès.

Je venais d'arriver à l'hôpital de Lannemezan lorsque des associations de patients sont venues voir le directeur pour lui demander que l'hôpital s'occupe de la maladie de Lyme. C'est ainsi que les choses ont commencé et j'ai pu constater par la suite que certaines personnes répondaient à des traitements un peu différents de ce qui était recommandé classiquement. Les résultats ne sont pas toujours probants, mais ces expériences sont intéressantes.

J'ai fait partie du groupe de travail du Haut Conseil, en 2012, puis de celui de la HAS. Deux choses m'avaient surpris en 2012 : sur les tests, on avait constaté, avec l'ANSM, que beaucoup de réactifs n'étaient pas aux normes – entretemps, il y a eu réactualisation ; et dans l'étude conduite au même moment par Muriel Vayssier-Taussat avec des médecins sensibilisés à la maladie de Lyme, sur 70 patients, le résultat était positif dans 55 cas, avec une bartonnelle dans l'ADN en PCR (polymerase chain reaction) ; et seulement six de ces patients avaient une culture positive pour la bartonnelle. Ces patients ont été traités, avec une nette amélioration – les résultats ont été publiés en 2016 dans une revue de niveau très correct, Emerging infectious diseases. On constatait la disparition de la bactérie, après traitement. C'est ce qui a conduit à poser un diagnostic de SPPT qui pouvait couvrir la bartonnelle, une Borrelia mal traitée, ou d'autres agents pathogènes – en forêt de Sénart, on a trouvé 40 % de génomes bactériens, de parasites et de virus non connus. Le SPPT a l'avantage d'être beaucoup plus large.

Le PTLDS correspond à des patients correctement traités, qui n'avaient plus de symptômes cliniques, chez qui la présence de la bactérie n'était pas mise en évidence, et pour lesquels un retraitement n'était pas efficace. Un éminent infectiologue de l'hôpital de Baltimore-John-Hopkins a publié début 2018 les conclusions de sa recherche sur ce syndrome, or la plupart des symptômes se recourent fortement avec le fameux SPPT.

J'ai vu moi aussi des suicides, par exemple celui d'un jeune de 20 ans, atteint depuis quatre ou cinq ans. Je l'avais reçu en août 2018 – il y a deux ans d'attente pour ma consultation. En fin d'année, alors que des résultats commençaient à apparaître, de nouveau hospitalisé, las d'être incompris, traité d'hystérique, il a mis fin à ses jours.

*Tout n'est pas une maladie de Lyme, on parle de microbiote intestinal, plus large. Mais Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques posent un vrai problème. L'étude conduite par Mme Vayssier-Taussat et le service de bactériologie de Marseille n'a pas eu de suites. Pourquoi ? D'autres recherches ont été menées, sur *Borrelia miyamotoi* par exemple, mais il y a très peu de publications sur les maladies vectorielles sur lesquelles s'appuyer.*

Docteur Pierre Tattevin, président de la société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf). – *Je parle au nom de la société de pathologie infectieuse qui avait coordonné les recommandations de 2006, mais aussi des 25 sociétés savantes engagées dans ce travail, car la maladie de Lyme touche beaucoup d'organes : il y avait donc les dermatologues, les rhumatologues, la médecine générale, etc. Les recommandations ont donné des repères aux médecins : c'est une bonne chose, dans ces difficiles parcours. Aujourd'hui, la prise en charge médicale est devenue beaucoup plus compliquée en raison du « bruit », des polémiques et affrontements : les patients ne savent plus que penser.*

Dans les établissements, par exemple le CHU où je travaille, les patients qui demandent une consultation pour une suspicion de Lyme sont adressés à des praticiens expérimentés, capables de traiter des dossiers complexes et à même de rassurer les patients, et l'on prévoit un rendez-vous long. L'idée du centre de référence vient de là, car un centre dédié, multidisciplinaire est nécessaire. Comme nous y invitent trois études récentes, lorsque des patients sont accueillis pour des symptômes de Lyme, il convient de faire le tri, afin d'établir le bon diagnostic et prescrire le bon traitement.

Lorsque le texte final du groupe de travail a été présenté, toutes les sociétés savantes – et pas uniquement les infectiologues – ont considéré qu'il ne répondait pas aux besoins : trop long, trop compliqué. Et sur 400 pages (du jamais vu !) il était mentionné seulement à la page 396 que les membres du groupe n'étaient pas d'accord avec les recommandations. Après quelques mois difficiles, Jérôme Salomon a donc confié à la Spilf la mission de coordonner l'élaboration de nouvelles recommandations, tenant compte des besoins des patients et des médecins. Nous avons travaillé avec les 25 sociétés savantes, et avec des patients – maintenus anonymes, pour leur éviter les cartes postales d'insultes que nous adressaient les associations, avec lesquelles il est difficile de travailler.

Nous avons bien avancé et avons pu adopter en réunion plénière des recommandations qui seront très prochainement disponibles. Nous avons voulu retravailler avec la HAS, mais cela n'a pas été possible : finalement, nos recommandations ne seront pas reconnues par elle, pour des raisons de méthodologie et parce que la Haute Autorité a préféré s'en tenir à son texte. C'est un problème, pour les patients, et cela ne va pas calmer la polémique, mais les choses sont éclaircies pour les sociétés savantes, pour la clinique, les traitements – identiques à ceux qui sont en cours dans les autres pays...

Les Américains parviennent aux mêmes résultats. Il est dommage que la HAS ne soit pas à nos côtés ; mais les données, la science, les études cliniques sur les traitements confortent notre position.

S'agissant des associations de patients, on voit bien dans le film Cent-vingt battements par minute combien, dans les débuts de la recherche sur le sida, les relations étaient compliquées entre les sociétés savantes et les associations ; puis les traitements ont été découverts, se sont affinés, et les relations se sont apaisées. Il en ira de même ici. La réticence à l'égard des vaccins n'a rien arrangé, mais la ministre a pris l'an dernier une position claire et ferme et depuis, la couverture vaccinale des enfants s'est améliorée. L'intérêt des politiques est important. La recherche doit progresser, les centres de référence faciliteront le suivi et des fonds seront débloqués pour la recherche fondamentale, notamment confiée à l'Institut national de la recherche agronomique (Inra). Nous sommes dans une phase un peu difficile, mais cela va aller mieux !

Mme Sarah Bonnet, directrice de recherche au sein de l'unité mixte de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra, coordinatrice du projet « Visions ». – Je suis chercheur, parasitologue et entomologiste animale et vétérinaire. Je travaille donc sur le vecteur, c'est-à-dire sur la tique. Les tiques sont capables de transmettre de nombreux agents pathogènes, virus, bactéries, parasites. Ce sont des vecteurs, non des seringues ; et parmi les nombreuses espèces de tiques, toutes ne transmettent pas la bactérie responsable de la maladie de Lyme. En France ce sont les tiques de l'espèce *Ixodes ricinus* qui sont en cause. Toutes ne sont pas infectées par un agent pathogène. La bactérie responsable de la maladie montre une prévalence d'infection – chez *Ixodes ricinus*, dans les différentes régions de France – située entre 0 % et 20 % des tiques infectées. Une tique infectée ne transmet pas forcément l'agent pathogène. Quand il y a transmission, cela se fait avec un délai – contrairement à ce qui se produit avec un virus – d'où la recommandation de retirer les tiques rapidement. Précisons également que nous avons un système immunitaire efficace ; et que la transmission d'un agent pathogène ne se traduit pas forcément par le développement de la maladie correspondante chez l'homme ou chez l'animal. Selon une étude récente conduite aux Pays-Bas, une personne piquée par une tique infectée qui n'est pas retirée avant la fin de son repas sanguin a 14 % de risque d'être atteinte par la maladie.

*Il n'en reste pas moins que la tique est en Europe le premier vecteur d'agents pathogènes pour la santé humaine et animale, car ses repas sanguins sont très longs, parfois plus de dix jours pour certaines espèces, et ces repas sont très volumineux, ce qui augmente la possibilité d'acquisition et de transmission. En outre la tique peut se nourrir sur de nombreuses espèces, ce qui favorise les maladies zoonotiques. Les tiques se dispersent peu mais sur leurs hôtes – oiseaux, grands mammifères – elles peuvent parcourir de grandes distances. Une espèce présente en Corse, *mieloma marginalis*, est maintenant arrivée dans le sud de la France – elle transmet le virus hémorragique de Crimée-Congo. On en a relevé trois cas dont un mortel en Espagne.*

À Maisons-Alfort, le laboratoire commun à l'Inra, l'Anses et l'École vétérinaire travaille sur l'épidémiologie des tiques et sur des agents pathogènes qu'elles transmettent. Des études sont menées sur le terrain pour évaluer la densité des populations de tiques et les agents pathogènes qu'elles portent. Un suivi de huit années

sur la forêt de Sénart n'a pas révélé d'évolution de la densité, et les variations météorologiques ne sont pas le facteur principal – l'évolution de la population dépend surtout de la présence de populations d'hôtes. Nos travaux sont à la fois fondamentaux et appliqués, visant à développer de nouvelles méthodes de lutte contre les tiques. L'intérêt de cibler le vecteur, plutôt que l'agent pathogène, est de lutter contre tous les agents pathogènes en même temps.

Nous étudions le microbiote des tiques : le cibler permettrait d'agir à la fois sur la viabilité des tiques et sur leur capacité à transmettre des agents pathogènes. Nous cherchons également à identifier les molécules indispensables au gorgement ou à la transmission, pour bloquer l'un ou l'autre de ces mécanismes, par des stratégies vaccinales ou par de nouveaux acarides plus acceptables pour l'environnement que ce qui existe actuellement.

Je coordonne le projet « Visions », qui vise à évaluer l'efficacité vaccinale de certaines molécules sur le gorgement ou la transmission d'agents bactériens – les résultats seront publiés l'an prochain ; et l'Inra, la Cirade et le CNRS ont ensemble répondu à l'appel à projets de l'ANR : nous nous proposons de chercher à identifier les molécules impliquées dans le gorgement et la transmission ; et de mettre en évidence les molécules qui permettraient d'évaluer l'exposition des personnes aux tiques, ou des antécédents de piqûre de tiques.

Professeur Olivier Lesens, chef du service des maladies infectieuses du CHU de Clermont-Ferrand. – Sommes-nous au Sénat pour discuter d'un problème de médecine ? Non, nous sommes ici parce que le sujet est devenu un problème de société. Il est normal qu'il y ait des désaccords entre professionnels, c'est ainsi que la médecine progresse, grâce aux études. Nous pratiquons une médecine basée sur des preuves, elle exige des études, souvent plusieurs pour parvenir à des conclusions solides - mais c'est le meilleur moyen de parvenir à des conclusions non erronées.

Pour la maladie de Lyme, des hypothèses sont présentées comme des faits avérés, sans confirmation par des études : c'est cela qui pose problème. La preuve est remplacée par le témoignage de médecins qui relatent des expériences, ce qui nous ramène loin en arrière, lorsque l'expérience seule fondait les conclusions médicales. J'ajoute que les témoignages, dans les médias, sont souvent issus d'organisations militantes. Un discours qui n'est pas exempt d'un certain complotisme se développe : « Cette maladie qu'on vous cache » a titré Le Nouvel Observateur... Ce discours est à la fois anti-establishment, anti-médecine, anti-science, anti-sociétés savantes... C'est l'avènement d'une médecine que je qualifierais presque de populiste. En ce sens la question devient un problème de société. Et nous demeurons démunis, nous, les médecins qui travaillons chaque jour sur ces pathologies, pour répondre aux attaques médiatiques.

Il est nécessaire de clarifier les termes du débat et d'instiller un peu de transparence. On a d'abord parlé de maladie de Lyme, puis de co-infection d'autres bactéries transmises par les tiques, puis de crypto-infections qui déboucheraient sur un syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique – tout un programme ! – puis d'autres pathologies encore. On nous dit que la maladie de Lyme serait à l'origine de la sclérose latérale amyotrophique, ou de l'autisme : ce sont des affirmations graves... Nous demandons donc une transparence sur les examens

réalisés – beaucoup le sont dans des cliniques vétérinaires, ce qui est scandaleux – et sur leurs interprétations, comme sur les protocoles thérapeutiques appliqués, qui utilisent de très nombreuses molécules, des dizaines, anti-infectieuses ou non, pendant des mois ou des années, parfois en mettant en jeu la vie des patients. Des traitements par voie veineuse emploient des antibiotiques de dernière génération qui ne sont pas validés. La revue *Emerging infectious diseases* rapporte des cas de décès à la suite de traitements par voie veineuse. La science a produit des études valables en toute transparence. Que ceux qui ont une opinion différente – je la respecte – fassent la transparence sur leurs protocoles. Il n'est pas compliqué de publier une série ! On ne peut se contenter d'affirmer que « 80 % des patients sont guéris », surtout quand les patients témoignent de rechutes successives, demandent une prise en charge d'affection longue durée, ne guérissent jamais, voire se suicident.

Les centres de référence peuvent apporter un progrès. Il est possible de mener une recherche scientifique sur tous ces cas, qui relèvent pour certains de la maladie de Lyme, pour d'autres sans doute de la médecine interne.

M. Alain Milon, président. – Professeur Hansmann, le respect que j'ai pour votre profession et le fait que vous vous soyez déplacé jusqu'ici m'obligent à vous donner quelques instants la parole.

Professeur Yves Hansmann, spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales au CHU de Strasbourg. – Je m'inscris en faux contre ce qui a été dit sur les publications scientifiques. Il n'y a pas de débat scientifique, mais une polémique sociétale. Dans un débat scientifique, on oppose des idées, issues des publications scientifiques, c'est-à-dire des travaux reposant sur une méthodologie ; la méthode scientifique est garante du sérieux des conclusions.

S'agissant des recommandations de la HAS, son argumentaire reprend plus de 500 publications scientifiques réalisées sur la maladie de Lyme, grâce à quoi ces recommandations ont été soutenues pour leur plus grande part – sauf sur le SPPT, c'est pourquoi elles ne disent rien sur ce syndrome.

Nous avons tous une expérience importante, nous traitons beaucoup de patients atteints de la maladie de Lyme, et nous en voyons beaucoup qui évoluent très bien avec le traitement, y compris à distance ; ils ne sont pas en souffrance. Certains sont en grande souffrance, mais aucun test ne confirme un diagnostic de maladie de Lyme. Quel intérêt y a-t-il à leur faire croire qu'ils sont atteints par la maladie de Lyme ? Nous appliquons quant à nous une médecine moderne, qui consiste à établir un diagnostic le plus précis possible et, lorsque l'on n'y parvient pas, à proposer une prise en charge la plus adaptée.

Il n'est pas aisé de comprendre les débats de spécialistes, mais si l'on s'intéresse à ce problème, il faut aller à la source des informations, aux publications scientifiques. Ce sont elles qui fondent nos arguments et notre positionnement.

Mme Élisabeth Doineau. – Merci au président Milon d'avoir accepté l'organisation de ces tables rondes, sur un sujet de société plus que de santé publique. Les patients, les associations nous interpellent, et nous ne savons que leur répondre. La polémique est sans doute propice à certaines divagations... Merci à tous, par conséquent, de vos interventions sincères et franches.

Nous sommes sensibles aux difficultés de certains malades, et si nous pouvions favoriser de meilleures relations entre les sociétés savantes, les différentes professions et tous ceux qui s'intéressent à la maladie, si nous pouvions contribuer à une meilleure compréhension de la maladie, nous en serions satisfaits.

*Je voudrais évoquer une thérapie qui peut actuellement être utilisée dans certains cas. Une association américaine, Ilads, plaide pour une reconnaissance d'une forme chronique de la maladie de Lyme, et prétend qu'il est scientifiquement démontré que la *Borrelia* peut demeurer dans les tissus même après le traitement antibiotique, et peut développer un film qui la rend résistante aux antibiotiques. Qu'en pensez-vous ?*

Quels risques comportent les traitements prolongés, pour le patient, pour la santé publique ? Existe-t-il un risque d'antibiorésistance face à la maladie de Lyme ?

Enfin, les traitements antibiotiques de long terme, comme le séquentiel, qui alterne les molécules, ont-ils un intérêt pour traiter la maladie de Lyme, même en l'absence de sérologie positive ? Enfin, y a-t-il des solutions thérapeutiques qui, sans être référencées dans les recommandations de la HAS, sont expérimentées par les médecins qui s'occupent de cette maladie ? Lesquelles mériteraient de faire l'objet d'études scientifiques sérieuses ?

Docteur Christian Perronne. – *Les recommandations de cette société américaine, Ilads, composée de médecins qui soignent depuis longtemps la maladie de Lyme, ne sont pas d'une grande qualité scientifique, faute de crédits de recherche. Mais des centaines de milliers de personnes ont été sauvées grâce à son action, et ces recommandations ont été longtemps les seules officielles car Donald Trump a, pour des raisons budgétaires, supprimé le site qui hébergeait toutes les recommandations, concernant toutes les pathologies. Les recommandations de la société américaine des maladies infectieuses, auxquelles se sont référés mes collègues tout à l'heure, n'ont plus cours aux États-Unis, seules demeurent les recommandations Ilads.*

Sur le risque d'antibiorésistance, poser des cathéters pour administrer des antibiotiques durant des mois est un non-sens dans la maladie de Lyme. On a dénombré douze cas de décès en vingt ans. Et ce ne sont certainement pas les antibiotiques qui tuent, ils ont sauvé des millions de patients atteints de cette affection !

Beaucoup de traitements ne sont pas validés aujourd'hui. Selon les recommandations de la HAS, le médecin généraliste doit proposer un traitement antibiotique pendant un mois. Toute prolongation d'antibiothérapie au-delà de 28 jours devra être documentée, dans le cadre de protocoles de recherche définis en lien avec un centre de référence. Toutes les étapes doivent être enregistrées dans des bases de données. Le terme « recherche » dans le texte de la HAS, ne signifiait pas étude randomisée en double aveugle mais suivi des cohortes de patients. Je suis un ardent défenseur de la médecine basée sur les preuves mais on a oublié qu'elle repose sur un trépied : les données publiées dans les grands journaux scientifiques, l'expérience du médecin et l'avis du malade quand on lui expose toutes ces données. Or, comme le reconnaissent tous les spécialistes, dans de nombreux domaines de la médecine, les données scientifiques publiées ne sont pas bonnes ou sont insuffisantes, pour des raisons diverses. L'expérience du médecin et l'avis du malade sont donc irremplaçables.

Sur les co-infections, les craintes selon lesquelles la maladie de Lyme provoquerait d'autres maladies, ne sont pas fondées. On n'a jamais dit que la maladie de Lyme était la cause de toutes les maladies de la terre...

Il faut cesser de critiquer les laboratoires vétérinaires. Lorsque Muriel Vayssier-Taussat a réalisé ses études sur les bartonnelles, elle a utilisé des technologies vétérinaires qu'elle a appliquées aux humains. Elle avait d'ailleurs demandé l'aide de Didier Raoult pour confirmer ces résultats sur l'homme. En effet, on utilise exactement les mêmes techniques pour les hommes ou les singes. Je ne comprends pas qu'on attaque les laboratoires vétérinaires alors que l'OMS prône l'initiative « One health », « une seule santé ». Les animaux partagent le même environnement que les hommes, y compris l'environnement microbien ; il est donc pertinent de mener une politique globale. Je souhaite que les vétérinaires et les entomologistes soient complètement associés à la recherche. C'est d'ailleurs ce que commence à faire l'Inra.

Enfin, je n'ai jamais eu le sentiment que le ministère avait chargé la Spilf de faire des recommandations ! J'ai plutôt eu les échos inverses... La présidente de la HAS a d'ailleurs dit qu'elle ne validerait pas ces recommandations qu'elle qualifiait de recommandations de sociétés savantes non basée sur les preuves.

Docteur Raouf Ghozzi. – *La Borrelia a une croissance lente. Le traitement séquentiel, ce qui est un peu atypique dans le cas des maladies infectieuses, consiste à administrer un traitement de 10 jours, 14 jours, voire un peu plus, avec des coupures pour préserver le microbiote intestinal. Mais ces traitements n'éradiquent pas toujours la maladie.*

Une étude de 2004 montrait que des patients atteints de la maladie de Lyme, avec une sérologie positive, qui avaient été traités par antibiotiques, avaient une persistance des symptômes. Après traitement au Fluconazole, un antifongique, pendant 21 jours, quasiment tous les patients ont bien répondu au traitement, sans récurrence pendant un an. Le professeur Zhang de l'hôpital Johns Hopkins de Baltimore explique aussi qu'in vitro le Fluconazole, a une action sur Borrelia. Donc il y a une corrélation entre l'étude empirique et le constat in vitro. C'est une piste à creuser mais ça ne cautionne pas forcément l'utilisation de toutes les molécules

Certains praticiens préconisent l'utilisation de dix antibiotiques ou de dix traitements en même temps. Nous ne sommes pas du tout d'accord avec cette méthode. On fait des choses beaucoup plus simples, c'est plus la monothérapie, voire de la bithérapie. Je suis d'accord avec M. Lesens, il faudrait cadrer les choses et mettre en place des protocoles fondés sur des corrélations.

Lorsqu'une personne est piquée par une tique, le corps se défend grâce au système immuno-compétent. En Alsace, la séroprévalence est de parfois de 20 %, mais les patients sont asymptomatiques. Des études chez les forestiers de l'ONF ont révélé une séroprévalence de 14 %, sans symptômes. En fait on se rend compte, et j'ai quelques exemples très concrets, que parfois le stress ou le burn-out peut affaiblir le système immunitaire et favoriser la réactivation de la Borrelia, alors que la personne était asymptomatique.

Des études sont en cours pour comprendre le mécanisme au niveau lymphocytaire. Peu d'études ont été réalisées sur ce sujet. M. Gascan, que vous avez auditionné la semaine dernière, a bien montré que les souris, co-infectées à la *Borrelia* et à la grippe, ne produisaient pas les anticorps contre la grippe, parce que la *Borrelia* agissait au niveau des centres germinatifs, sur les lymphocytes B. Un état d'immunodépression peut donc être provoqué par la *Borrelia*.

Enfin, monsieur Hansmann, quand je disais que l'on manquait beaucoup de publications, je ne visais pas la maladie de Lyme, mais des études sur les co-infections, ou sur des agents co-infectants, tels que la *Bartonella* ou la *Babesia*.

Certains patients contaminés par la *Borrelia* vont présenter un syndrome persistant après la piqûre de tiques, pour des raisons génétiques ou des raisons liées aux souches. Mais 80 % des patients auront une bonne réponse immunologique après un traitement antibiotique court.

Docteur Pierre Tattevin. – Les États-Unis sont dans la même situation que nous. Ils disposaient de recommandations qui, avec la polémique, ont été finalement retirées. Leurs nouvelles recommandations seront bientôt publiées.

La plupart des scientifiques dans le monde considèrent qu'il n'y a pas de preuve du caractère chronique de la maladie de Lyme. Des études de grande qualité, sur des centaines de patients, ont été réalisées pour déterminer si la prise, pendant une longue durée, de différents antibiotiques apportait un bénéfice aux patients, avec les hypothèses de crypto-infection ou d'action sur les bactéries en phase de dormance. Elles montrent que des patients qui conservent des symptômes après un premier traitement n'ont pas d'intérêt à reprendre un traitement antibiotique. Ces études ont inspiré les recommandations dans tous les pays ; ceux qui vont se faire soigner en Allemagne vont dans des cliniques parallèles privées mais les recommandations allemandes sont les mêmes que les chez nous.

La consommation massive d'antibiotiques est une catastrophe annoncée : on voit parfois des ordonnances avec six ou sept antibiotiques prescrits pendant plusieurs mois... Le risque en utilisant à tort et à travers les antibiotiques est l'apparition d'antibiorésistances. Il deviendra impossible de traiter les otites des enfants, les infections urinaires, etc.

En matière de recherche, je crois que le plus important est de suivre des cohortes de patients, comme l'ont fait les collègues de Nancy ou de Besançon que vous avez entendus la semaine dernière, pour déterminer le mode de prise en charge le plus bénéfique aux patients, car, vous l'avez compris, nous ne sommes pas tous d'accord sur la façon de procéder. Les patients ont souvent des tests négatifs, des symptômes que l'on peut rencontrer dans de nombreuses maladies – ils sont fatigués, ils ont des douleurs, ils n'ont pas le moral – et ils n'ont pas répondu au traitement de la maladie de Lyme : c'est qu'il ne s'agit donc pas, la plupart du temps, de maladies de Lyme.

Sur les tests vétérinaires, vous auditionnerez l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). On ne remet pas en cause les laboratoires vétérinaires, mais il faut que l'on ait la certitude que les tests que l'on prescrit aux patients soient fiables. La Spilf a bien été mandatée par la direction générale de la santé pour faire des recommandations, comme le prouve la lettre du directeur général de la

santé du mois de septembre que j'ai avec moi. M. Péronne a parlé des recommandations de la Spilf : j'insiste, il s'agit des recommandations des sociétés françaises de neurologie, de rhumatologie, de dermatologie, de médecine interne, de médecine générale, de pédiatrie, de microbiologie, etc. On peut toujours les critiquer, mais cela revient à dire que toute la médecine française ne sait pas travailler ! Nos conclusions sont les mêmes qu'en Belgique, en Suisse, en Allemagne, en Angleterre ou aux États-Unis. Elles sont scientifiques. On a le droit d'avoir d'autres opinions mais il faut les démontrer !

Mme Sarah Bonnet. – Je ne suis pas médecin. Je préciserai juste que les travaux de l'Inra sur les bartonnelles n'ont pas été réalisés dans un laboratoire vétérinaire de diagnostic mais dans un laboratoire de recherche, en collaboration avec la faculté de médecine de Marseille. En ce qui concerne les travaux sur les pourcentages d'organismes inconnus découverts dans les tiques (virus, parasites, bactéries), il ne faut pas confondre la découverte de morceaux de génomes inconnus et la découverte d'organismes inconnus. Les petits morceaux d'ADN détectés peuvent potentiellement appartenir au même organisme. En effet, on ne connaît pas le génome de tous ces organismes, il est donc normal de trouver des morceaux de génomes inconnus. En outre, lorsque l'on détecte un organisme dans une tique, cela ne signifie pas nécessairement que la tique sera capable de transmettre cet organisme.

En ce qui concerne l'étude que je mentionnais, selon laquelle on a 14 % de chances de contracter une maladie après une piqûre de tique infectée, je précise que ce pourcentage tient compte de la réponse du système immunitaire et du pourcentage de risque de transmission de la tique à l'individu.

Professeur Olivier Lesens. – Les International League of Dermatological Societies (ILDS) ont publié des recommandations, mais elles sont difficilement compréhensibles. Finalement, on conseille aux médecins de commencer par une antibiothérapie assez prolongée, puis d'aviser en fonction de l'expérience du médecin, en prescrivant éventuellement des traitements séquentiels. Quant à la durée, elle dépend de la réponse du patient. Je n'appelle pas cela un protocole thérapeutique...

Qui prescrit ces antibiothérapies séquentielles de longue durée ? Il faut parler des Lyme doctors qui sont des médecins généralistes. J'ai regardé qui avait signé la pétition du Nouvel Observateur : 80 % sont des homéopathes qui ont dans leur cabinet un certificat, portant la signature de Christian Perronne ou de M. Montagnier, qui les autorise à prescrire les examens et les traitements prolongés de la maladie de Lyme.

Professeur Christian Perronne. – Il s'agit d'un cas !

Professeur Olivier Lesens. – On connaît des cas similaires dans toutes les villes ! Les antibiothérapies donnent manifestement lieu à des dérives car elles sont données comme traitement à de nombreuses pathologies. C'est un mésusage de traitements qui risque d'accroître encore les risques d'antibiorésistance. Tout cela doit donc être encadré.

Des cas de traitements par voie veineuse, malheureusement, existent. Il faut les condamner, car ils sont dangereux pour les patients.

Professeur Yves Hansmann. – Certains propos qui viennent d'être tenus sont très éloignés de la démarche scientifique. On se base sur des hypothèses ou des théories, qui sont sans doute très intéressantes intellectuellement et qui méritent qu'on les examine, mais on en tire des déductions qui ne sont étayées par aucune étude. On fait des comparaisons avec la grippe ou la tuberculose, mais on ne sait pas si la maladie de Lyme est identique. Comment tirer des conclusions rigoureuses et scientifiques sur cette base ?

Il est exceptionnel de retrouver la présence de la *Borrelia* après un traitement. Il y a peu de comparaison possible entre l'homme et le singe. De plus, dans les études sur le singe, il n'est pas précisé si les *Borrelia* retrouvées étaient vivantes, ni si elles ont provoqué des symptômes particuliers. De même, on ne sait pas si un lien de cause à effet a été établi entre la présence de la bactérie et des symptômes cliniques. Pour ces raisons, on ne peut pas titrer d'interprétation des données qui ont été publiées. Quant à la présence d'un biofilm, elle a été prouvée *in vitro*, non chez les patients mais en laboratoire. Or beaucoup de bactéries ont des comportements différents en laboratoire et dans les êtres vivants parce que les conditions ne sont pas les mêmes.

Le PTLDS et le SPPT ne sont pas très bien définis. Il est difficile de les distinguer et les indications de la HAS ne sont pas très claires. Quant aux études sur les co-infections, il en existe plusieurs ! L'analyse de la littérature ne doit pas viser à trouver uniquement les articles qui confortent l'idée que l'on a. À Strasbourg, nous avons publié sur *Babesia*, sur *Anaplasma*, sur *Borellia*, sur *Bartonella*, sur les encéphalites à tiques. Réduire les publications à ce qui nous intéresse est la meilleure manière de se tromper !

Docteur Raouf Ghozzi. – Je ne visais que les publications sur la *Babesia*, non les autres co-infections.

M. Yves Daudigny. – La Food and Drug Administration (FDA) vient d'autoriser la poursuite des tests cliniques de phase 2 d'un vaccin mis au point par Valneva, société franco-autrichienne. Pensez-vous que la mise au point d'un vaccin contre la maladie de Lyme constitue une piste sérieuse ? L'industrie pharmaceutique s'intéresse-t-elle à cette maladie ?

Les médecins qui proposent une prise en charge qui s'écarte du consensus de 2006 ou des recommandations de la HAS s'exposent-ils à des risques de poursuites ou de radiation de l'ordre des médecins ?

La maladie de Lyme devrait-elle être reconnue comme une affection de longue durée (ALD) par l'assurance maladie en cas de formes chroniques ou persistantes ? Enfin, est-il vrai que la maladie peut engendrer des incapacités à long terme, si elle n'est pas diagnostiquée ou prise en charge dans les six premiers mois ?

M. Michel Amiel. – Comment arriver à identifier la maladie de Lyme face à un patient qui n'a pas le souvenir d'avoir été piqué par une tique et qui présente des signes cliniques polymorphes, très courants dans d'autres pathologies difficiles à identifier comme la fibromyalgie ? Constate-t-on des lésions spécifiques en anapathologie : a-t-on découvert, par des prélèvements synoviaux, des granulomes ou des lésions caractéristiques ? Peut-on faire un rapprochement entre la syphilis tertiaire et la phase tardive du SPPT ? Enfin, je voudrais savoir si des études ont été réalisées pour évaluer les dégâts dus à certains traitements abusifs appliqués par certains Lyme doctors ?

Mme Michelle Gréaume. – Merci pour toutes vos explications. Il semble très difficile de diagnostiquer la maladie et les avis divergent sur les traitements. La détresse des patients est importante et peut conduire malheureusement au suicide. Pour éviter l'errance de ces patients, que pourriez-vous leur recommander ? La HAS est favorable à la création de centres spécialisés pour éviter l'errance des patients et permettre une prise en charge personnalisée avec des équipes expérimentées. Qu'en pensez-vous ?

Mme Corinne Imbert. – Les traitements antibiotiques ont-ils la même efficacité contre toutes les souches de bactéries responsables de la borréliose ? Il semble que 80 % des patients traités par antibiotiques n'ont pas de rechute. Existe-t-il une littérature scientifique et médicale solide qui plaide pour des traitements antibiotiques et confirme l'absence de la chronicité de la maladie de Lyme ? Les centres dédiés à la maladie de Lyme proposant des consultations pluridisciplinaires se multiplient ; il en existe au moins trois dans la région Grand Est et un vient de s'ouvrir au centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges. Quel bilan dressez-vous de ces initiatives ? Est-il opportun de généraliser ces centres pluridisciplinaires sur le territoire ? On ne sait pas toujours si les patients sont bien atteints de la maladie de Lyme. Cette maladie est-elle plus patient-dépendante que d'autres maladies provoquées par d'autres agents pathogènes ? Enfin, l'un d'entre vous a évoqué l'intérêt du Fluconazole. La HAS envisage-t-elle de l'intégrer dans ses recommandations ?

Professeur Christian Perronne. – On note le retour de l'industrie pharmaceutique. Le gouvernement américain a tapé du poing sur la table en mettant de côté la société américaine de maladies infectieuses car ses recommandations n'étaient pas basées sur les preuves, comme l'ont montré des experts indépendants et la justice américaine. La maladie de Lyme cesse d'être un sujet tabou et intéresse à nouveau l'industrie pharmaceutique. Le gouvernement américain a mis 300 millions de dollars sur la table, c'est la première fois depuis 30 ans. Plusieurs laboratoires aux États-Unis, comme Abbott, veulent développer de nouveaux tests de diagnostic.

Je suis plus pessimiste pour les antibiotiques : peu de nouvelles molécules sont lancées malheureusement. Les poursuites contre les médecins généralistes restent assez rares mais elles existent toujours. S'il est vrai que certains médecins sont déviants, qui inscrivent de nombreux antibiotiques sur l'ordonnance, pratique que je condamne, la majorité des médecins sont excellents. Il n'est pas juste qu'ils soient traînés dans la boue alors qu'ils ont sauvé des vies. J'ai connu un médecin qui avait guéri des gens paralysés qui étaient en hôpital psychiatrique.

La reconnaissance comme ALD a été évoquée lors de la discussion à la HAS. Elle me semble légitime pour les formes les plus graves. Beaucoup de formes de la maladie sont bénignes : certains patients guérissent tout seuls, d'autres guérissent après trois semaines d'antibiotiques. Mais les incapacités à long terme peuvent être énormes : certaines personnes n'ont pas pu travailler pendant des années, toutefois quand elles retournent au travail, elles sont guéries.

On n'a plus le droit de dire qu'il faut absolument avoir été piqué par une tique pour développer une maladie à tiques. Trois fois sur quatre, une personne qui a une maladie à tiques avérée n'a pas le souvenir d'avoir été piquée car les larves qui mesurent deux ou trois millimètres sont contaminantes. Si elles vous piquent dans les cheveux, dans le dos, dans un pli, vous ne les voyez pas et vous êtes contaminé.

La comparaison avec la syphilis est pertinente. On appelle la maladie de Lyme « la grande simulatrice », comme on appelait la syphilis. Quand j'étais interne, toute personne arrivant à l'hôpital avec un corps au pied ou n'importe quel bobo était soumis à un test de dépistage de la syphilis parce cette maladie était très fréquente. La différence avec la maladie de Lyme, c'est que le test était fiable.

Je n'ai jamais vu les dégâts des traitements abusifs, à l'exception de ces 12 morts en 20 ans dans le monde entier à la suite de traitements par voie veineuse centrale que je condamne sans ambiguïté.

Les centres de référence et les consultations multidisciplinaires fleurissent en France. Pour les malades, ces consultations constituent un vrai scandale. Demandez aux associations de malades ! Soit on leur dit : « vous n'avez pas la maladie de Lyme, vous êtes fous, allez en psychiatrie ! », soit on les traite pendant trois semaines et on considère qu'ils sont guéris alors qu'ils sont encore malades. Au final, on récupère tous ces malades. On ne peut pas continuer comme ça.

Je peux citer 14 références dans la littérature scientifique qui prouvent la persistance de la bactérie après les traitements. Cessons de faire comme si cela n'existait pas.

Le Fluconazole a été testé sur de petites séries. On ne peut donc pas dire que c'est un traitement efficace pour tout le monde. Il faut mener des études plus approfondies.

Dans l'esprit de la Haute Autorité de santé, un centre de référence doit enregistrer tout ce que font les médecins pour pouvoir procéder à des évaluations, voir si les malades sont guéris, au bout de quel délai, etc. L'essentiel est de s'inscrire dans une démarche scientifique et rationnelle.

Docteur Raouf Ghozzi. – *Le vaccin de Valneva semble prometteur mais il est encore trop tôt pour se prononcer. Il ne protégera que contre la Borrelia.*

Sur l'ALD, je me suis rendu à la Cnam, début mars, pour comprendre pourquoi certains protocoles étaient acceptés et d'autres refusés. On est sur du hors liste. Si tous les critères requis sont respectés, le médecin conseil doit accepter l'ALD. Mais, et c'est logique, celle-ci peut être remise en question au bout d'un certain délai, en fonction de l'évolution du patient.

Au Centre national de référence de Strasbourg, lorsque l'on a un doute après une évolution non favorable sous traitement antibiotique, y compris pour des lésions typiques comme les lymphocytomes on n'hésite pas à faire des prélèvements. L'histologie est souvent typique, voire compatible, ce qui permet d'asseoir le diagnostic.

On a découvert en France la présence chez la tique de Borrelia myamotoi, qui est classée parmi les souches de fièvres récurrentes, non de maladie de Lyme. Or, au vu du tableau clinique dressé par différentes publications internationales, il semblerait que cette Borrelia se classe un petit peu à part. Il ne faut donc pas tout ramener à la maladie de Lyme. Il existe peut-être des souches particulières.

Docteur Pierre Tattevin. – Un vaccin contre la maladie de Lyme avait été commercialisé il y a quelques années avant d'être retiré de la circulation à cause des effets indésirables. Il conviendra donc de dresser le rapport bénéfices-risques du nouveau vaccin. Sur l'antibiothérapie prolongée, nous manquons encore d'études qui prouvent que ce protocole est efficace. Pour l'instant, les données semblent indiquer que cela ne fonctionne pas.

Pour les affections de longue durée, on en revient au débat sur le caractère chronique de la maladie de Lyme. Il est vrai que les personnes qui ont été traitées trop tard, notamment pour des formes neurologiques, peuvent conserver des séquelles pendant longtemps et dans ces cas-là, il ne serait pas aberrant de prévoir des indemnisations ou des aménagements des postes de travail. Ces cas restent rares. Une étude réalisée au Danemark montre que les personnes traitées finissent par guérir, mais cela est d'autant plus long qu'elles ont été prises en charge tardivement.

Je rejoins Christian Perronne : la plupart du temps les patients ne se rappellent pas avoir été piqués. Il ne faut donc pas faire de la piqûre de tique un critère obligatoire des diagnostics de la maladie de Lyme.

Des études américaines, reposant sur des grosses bases de données, prouvent que les patients qui reçoivent des traitements alternatifs ont plus de chances d'être admis aux urgences dans les semaines qui suivent ! Une autre étude très importante, parue dans le *Journal of the American Medical Association*, illustre les catastrophes dues aux erreurs de diagnostic. Trois patients atteints de lymphome ou de sclérose en plaques, avaient été maintenus pendant des mois dans le circuit des Lyme doctors qui changeaient les traitements, à mesure que la situation du patient s'aggravait jusqu'à ce qu'un autre médecin repose la question du diagnostic. Mais il était trop tard !

Le rapprochement avec la syphilis est intéressant. La bactérie provoquant la syphilis et la leptospirose sont les bactéries les plus proches de la *Borrelia*, que l'on peut rencontrer en France. Toutes les deux ne sélectionnent pas de résistance et la pénicilline est aussi efficace en 2019 qu'en 1940. Ensuite si ces maladies sont bien traitées, les bactéries meurent et la maladie ne dégénère pas sous une forme chronique. Cette comparaison devrait plutôt nous rassurer à l'égard de la maladie de Lyme.

Nous soutenons fortement les centres de références. Il est nécessaire de constituer des équipes organisées pour mieux prendre charge la borreliose de Lyme. Il importe que ces équipes soient pluridisciplinaires et non centrées autour des infectiologues afin de pouvoir orienter le patient vers la spécialité adaptée : la neurologie, la rhumatologie, les centres de traitement de la douleur, la médecine interne, etc. Je tiens aussi à saluer ce qui a été mis en place par les équipes de Nancy ou de Besançon et qui vous a été présenté la semaine dernière.

Je pense que toutes les maladies sont patient-dépendantes. Nous consacrons un chapitre entier à la manière d'aborder les consultations. Nous préconisons de passer la première partie de la consultation à écouter le patient décrire ses symptômes, raconter son parcours, afin de définir une réponse individualisée.

Professeur Olivier Lesens. – Je veux revenir sur les centres de référence. On a trop tendance à laisser les patients dans une situation d'errance médicale. Les centres de référence constituent l'occasion de replacer le patient dans un parcours de soins où il n'est pas vu que par un infectiologue. Les syndromes polymorphes sont vieux comme la médecine. On entend parler de fibromyalgie ou de fatigue chronique depuis des années. Ces pathologies ont des causes multiples. Il est donc bon de croiser les regards, entre infectiologie et internistes. Il n'y a pas non plus que les antibiotiques, il y a aussi la rééducation fonctionnelle. Je n'ai pas peur de dire qu'il m'arrive d'orienter des patients vers des médecines douces. Il convient de travailler en réseau et les pratiques doivent être évaluées. Je ne suis pas opposé à l'évaluation des traitements séquentiels dès lors qu'elles sont réalisées dans le cadre d'une étude sérieusement menée.

Professeur Yves Hansmann. – L'examen des lésions ne permet pas, à lui seul, d'identifier une borréliose de Lyme car cette maladie ne provoque pas des lésions caractéristiques en histologie. Seul un examen bactériologique pour découvrir l'agent infectieux responsable de la maladie permet de poser diagnostic avec certitude.

Un mot aussi sur les Lyme doctors. Christian Perronne a utilisé tout à l'heure le terme de « persécution », ce terme est choquant. En Alsace, les seuls médecins qui ont été radiés l'ont été à cause de dérives accompagnées d'erreurs de diagnostic. Je suis favorable aux centres de référence qui permettront de proposer les meilleurs traitements à leurs patients, y compris pour ceux qui ne sont pas atteints de la maladie de Lyme. Au service des maladies infectieuses et tropicales de Strasbourg, nous faisons une évaluation des patients qu'on voit en consultation. Beaucoup sont passés par les mains des Lyme doctors et n'ont pas été satisfaits. Plus de 95 % de nos patients se déclarent satisfaits de la consultation, selon une évaluation que nous avons réalisée et qui est publique. M. Perronne évoquait des milliers de témoignages. Où sont les publications. Pourquoi ces données ne sont-elles pas partagées ? Comment les patients sont-ils traités ? Je ne comprends toujours pas s'ils guérissent ou non... Si les patients guérissent pourquoi reviennent-ils régulièrement consulter ?

Professeur Christian Perronne. – J'ai publié des données sur 100 malades. Réaliser une grosse étude randomisée coûte plus d'un million d'euros, et je n'ai pas de sponsors. Je suis prêt à faire ce genre d'études, mais j'ai besoin de crédits.

Professeur Yves Hansmann. – Notre évaluation ne nous a rien coûté car nous avons demandé à nos étudiants en thèse de s'y consacrer. Je vous invite à relire la publication de 2009 de Juliette Clarissou dans Médecine et maladies infectieuses : vous verrez si le taux de réponse est bien de 80 % sur les signes neurologiques et articulaires...

M. Alain Milon, président. – Merci d'être venus et d'avoir essayé de nous éclairer.

**AUDITION COMMUNE DES AGENCES SANITAIRE
SUR LA BORRÉLIOSE DE LYME**

**Pr Jérôme Salomon, directeur général de la santé,
ministère des solidarités et de la santé,
Pr Dominique Le Guludec, présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Saul Faust, National Institute for health and care excellence,
Mme Christelle Ratignier Carbonneil, directrice générale adjointe
et M. Thierry Sirdey, directeur, ANSM**

M. Alain Milon, président. – Nous poursuivons nos travaux sur la maladie de Lyme, avec une quatrième et dernière table ronde consacrée au rôle des autorités sanitaires. Cette réunion fait l'objet d'une captation vidéo retransmise en direct sur le site du Sénat et consultable en vidéo à la demande.

Le Gouvernement a lancé fin 2016 un plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et la Haute autorité de santé (HAS) a réuni un groupe de travail pluridisciplinaire afin de réactualiser les lignes directrices du consensus de 2006.

Publiée en juin 2018, la recommandation de bonne pratique de la HAS propose un cadre de prise en charge diagnostique et thérapeutique rénové. Elle n'a cependant pas emporté le consensus de l'ensemble de la communauté médicale. Certaines questions, dont l'existence éventuelle d'une forme chronique de Lyme et la durée pertinente des traitements antibiotiques, continuent de cristalliser les tensions. Nous l'avons encore constaté la semaine dernière.

Dans ce contexte, le bureau de notre commission a souhaité convier des spécialistes de ce problème de santé publique autour de quatre tables rondes. Après un cadrage épidémiologique et biologique de la maladie, notre deuxième réunion a porté sur les outils d'aide au diagnostic. La troisième s'est penchée sur la stratégie thérapeutique et celle d'aujourd'hui doit nous permettre de faire le point sur les enseignements tirés de ces rencontres avec les représentants des autorités sanitaires.

Les deux dernières tables rondes nous ont permis de prendre la mesure du véritable fossé qui sépare les différentes positions en présence, tant sur le diagnostic de la maladie que sur sa prise en charge. L'objectif de notre commission n'est pas de trancher cette controverse médicale pas plus d'ailleurs pour la maladie de Lyme que pour toute autre maladie. Nous voulons avant tout essayer de comprendre comment se construit ce processus de prise en charge, comment se forge le consensus et comment il se diffuse auprès des médecins, au bénéfice des patients.

À cette fin, nous accueillons ce matin Mme le professeur Dominique Le Guludec, présidente de la HAS, M. le professeur Jérôme Salomon, directeur général de la santé du ministère des solidarités et de la santé et jusqu'à sa nomination, président du groupe de travail de la HAS sur la maladie de Lyme, Mme Christelle Ratignier Carbonneil, directrice générale adjointe et M. Thierry Sirdey, directeur des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro, de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

M. Saul Faust, professeur d'immunologie et de maladies infectieuses à l'université de Southampton chargé des lignes directrices établies par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), ne pouvant pas être physiquement présent ce matin, a bien voulu répondre aux questions de notre collègue Élisabeth Doineau au moyen d'une vidéo que je vous propose de visionner avant de donner la parole à nos invités.

M. Saul Faust, professeur d'immunologie et de maladies infectieuses à l'université de Southampton. – Les préconisations de NICE s'appuyant sur des preuves, les patients acceptent le plus souvent nos recommandations. Quand les recommandations sont publiées, elles ne sont juridiquement pas obligatoires mais, dans les faits, elles le deviennent. Le National Health Service (NHS), qui finance les cliniques et les hôpitaux, souhaite que les avis du NICE soient respectés. D'ailleurs, des poursuites judiciaires peuvent survenir si les recommandations du NICE ne sont pas suivies.

Le Royal College of Physicians (RCP) a élaboré ces recommandations. Le Comité du RCP a rassemblé des infirmières et des spécialistes de maladies infectieuses, des généralistes pédiatriques, des neurologues, des rhumatologues, mais aussi quatre représentants des patients, mais qui siégeaient à titre individuel et non pas au titre de leur association. Lorsque le Comité a été réuni, NICE a décidé de cadrer les recommandations, ce qui figure dans nos procédures opératoires standards.

Les différentes parties prenantes se sont réunies plusieurs fois et, à l'issue de ces débats, des recommandations ont été édictées. Une consultation publique a ensuite été organisée pour lever certaines préoccupations et nous y avons répondu. Nous avons consulté les associations de patients lors de la présentation des recommandations qui ont pu ensuite nous demander des compléments d'information.

Dès le départ, nous avons refusé de débattre des définitions, notamment en ce qui concerne les symptômes chroniques ou tardifs, car personne n'était d'accord sur ce point et c'eût été une perte de temps. Nous avons préféré nous en tenir aux patients symptomatiques et non symptomatiques. Nous ne voulions pas non plus fixer des périodes arbitraires pour qualifier telle ou telle maladie, ce qui nous a permis de dépasser les clivages initiaux. Ainsi, nos recommandations n'ont pas fait référence à la maladie de Lyme chronique ou aux symptômes tardifs. Pourquoi, en effet, s'embarrasser de définitions qui ne font pas l'unanimité ?

Il est possible de faire dire ce que l'on veut aux statistiques. La plupart des tests médicaux ont des efficacités diverses selon leur utilisation et la zone retenue. Les tests CE ont fait l'objet d'une validation mais ils ne sont pas fiables à 100 %. La nature même d'un test anticorps fait que chaque personne réagit différemment. Les médecins oublient parfois qu'un test négatif peut cacher une maladie de Lyme ; cela se passe aussi pour les cancers dont le premier test peut être négatif. En cas de doute, il faut alors un nouveau test.

On nous a reproché d'avoir recommandé deux cures de trois semaines d'antibiotiques. Il est vrai que pour la plupart des patients, une seule cure de trois semaines n'est pas nécessaire, mais les études ne permettent pas de trancher le débat, d'autant qu'elles reposent sur des situations très différentes.

Au sein du Comité, nous avons décidé de préconiser la cure d'antibiotiques la plus longue et la plus forte possible. Cela rassure les patients et deux cures de trois semaines coûtent moins cher au système de santé anglais que si les malades consultent régulièrement leur médecin. Notre approche se veut pragmatique.

Nous avons établi une liste de symptômes pouvant être associés à la maladie de Lyme : fièvres, suées nocturnes, malaises, ganglions lymphatiques enflés... Les associations de patients ont insisté pour que nous incluions les confusions mentales. En revanche, nous avons refusé les définitions arbitraires de symptomatologie, comme l'arthrite inflammatoire ou les symptômes cardiaques ou oculaires.

Les groupes de pression sur la maladie de Lyme voudraient que nous ouvrons des centres dédiés à la maladie de Lyme. Ce serait une folie, car la plupart des patients qui ont des symptômes qui perdurent ne sont pas porteurs de cette maladie. Les médecins doivent faire preuve d'écoute et d'empathie. En tant que pédiatre, je reçois quotidiennement des parents qui sont convaincus que leurs enfants ont la maladie de Lyme. Il faut discuter avec eux et leur démontrer que c'est peut-être le cas, mais que ce n'est pas certain. Si les symptômes persistent après le traitement, il faut chercher ailleurs. Quelle que soit l'infection du système immunitaire, il faut la traiter et le rétablissement peut prendre du temps. C'est pourquoi je suis hostile à l'idée de créer des centres spécifiques dédiés à la maladie de Lyme. Les malades ont avant tout besoin de l'écoute des médecins. Lorsque les tests sont négatifs, il ne faut pas faire comme aux États-Unis où l'on renvoie le patient en lui disant qu'il n'a pas la maladie de Lyme. Au Royaume-Uni, des médecins travaillent avec des équipes pluridisciplinaires pour soigner les malades qui présentent des syndromes post-infectieux. C'est pourquoi il faudrait créer des cliniques multidisciplinaires pour les patients qui présentent des symptômes à long terme, même s'il est impossible d'en déterminer la cause exacte.

M. Alain Milon, président. – *Comme je l'indiquais en préambule, nous souhaitons comprendre le processus d'élaboration de recommandations de prise en charge par les autorités sanitaires dans un contexte de crispation tel que l'un de nos intervenants a considéré qu'il ne s'agissait plus d'une question médicale mais d'une question de société. À entendre les divergences d'appréciation, il y a en effet de quoi dérouter le patient le plus averti.*

Nous voudrions savoir comment chacune des autorités sanitaires conçoit son rôle dans ce dossier. Les recommandations de bonnes pratiques concernant la borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques publiées par la HAS en juin 2018 n'ont pas été endossées par les sociétés savantes ayant participé au groupe de travail. En septembre 2018, la direction générale de la santé (DGS) du ministère a quant à elle chargé ces mêmes sociétés savantes - et elles seules - d'élaborer de nouvelles recommandations pratiques alors même que la HAS indiquait qu'elle ne remettrait pas en cause les siennes.

La lettre adressée par la DGS au président de la société des pathologies infectieuses indique : « Le document final devra être consensuel, pratique cohérent basé le plus souvent possible sur des preuves scientifiques, et applicable par les principaux professionnels de santé concernés par ces situations, en particulier par les médecins généralistes et compréhensible aussi par les patients envers lesquels nous avons un devoir de pédagogie. Vous veillerez à la validation du document final par l'ensemble des participants ».

A la controverse médicale s'ajoute désormais une potentielle pluralité de recommandations des autorités sanitaires qui n'est pas de nature à clarifier le dossier.

Je vous laisse la parole pour un propos liminaire, puis mes collègues vous poseront des questions.

Mme Dominique Le Guludec, présidente de la HAS. – *Je vais essayer de résumer une histoire longue et compliquée. La maladie de Lyme alimente depuis longtemps polémiques et débats du fait de son polymorphisme, des difficultés de son diagnostic et de sa prise en charge lorsque des symptômes tardifs se manifestent.*

Le 5 juillet 2016, le ministère avait nous avait demandé une recommandation de bonnes pratiques sur la maladie de Lyme. Le 29 septembre 2016, la DGS a confié à la HAS et à la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), via le Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques de 2016, l'élaboration d'un Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), portant sur les maladies transmissibles par les tiques. L'objectif de ce plan est d'expliquer aux professionnels quelle peut être la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare en l'état des connaissances actuelles.

C'est dans ce contexte que la HAS a co-piloté l'élaboration de recommandations de prise en charge avec la Spilf. Élaborées durant 18 mois par un groupe de travail pluridisciplinaire et incluant des associations de patients, ces recommandations ont vocation à apporter une réponse concrète aux professionnels de santé et aux malades, mais elles doivent être actualisées en fonction des avancées de la science. Ces recommandations se présentent comme des propositions méthodiquement élaborées pour aider les patients à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données et elles se basent sur des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un moment donné, ce qui ne dispense pas les professionnels de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge des patients.

La méthodologie de la HAS est extrêmement codifiée. Tout d'abord, la phase de cadrage précise le périmètre de la production, les enjeux, les risques, les hypothèses retenues et les questions à traiter. Ce cadrage implique une connaissance globale des principales données et il est validé par le collègue, dans un format synthétique.

Ensuite, la recherche documentaire est lancée qui implique une étude des données indexées et non indexées. De plus, une veille est mise en place durant la rédaction de la recommandation. L'analyse critique de la littérature selon les standards méthodologiques internationaux permet de quantifier le niveau de preuve de ces études. Une synthèse est ensuite rédigée en interne ou, parfois, en externe et elle aboutit à un document, dont une partie reprend toutes les analyses des articles. Ce document est librement consultable.

Le chef de projet en charge de la production organise le recueil de la position des experts ou l'opinion des parties-prenantes et en rédige la synthèse. Ces informations figurent elles aussi dans le rapport d'évaluation. La transparence est donc totale.

Les experts sont ensuite sollicités. Pour le cas qui nous préoccupe, ce fut un travail pluriprofessionnel et pluridisciplinaire. Des usagers et des patients furent également sollicités. Des experts furent auditionnés et des questionnaires envoyés à des groupes d'experts. Les organismes professionnels ou institutionnels et les associations de patients ou d'usagers ont été sollicités pour proposer des noms d'experts. Nous disposons aussi d'un fichier d'experts et nous avons publié un appel public à candidature.

Pour cette étude, comme pour toutes les autres études, la sélection des experts est faite en fonction de critères de représentativité. Ils doivent se conformer à leur obligation de déclaration des liens d'intérêt, afin de légitimer nos publications. La sollicitation des parties-prenantes, qui ne sont pas considérées comme des experts selon le décret du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire, permet de recueillir le point de vue des parties « intéressées ». Il s'agit donc du recueil d'une opinion.

Enfin, nous pouvons solliciter des professionnels afin de vérifier l'applicabilité de nos recommandations. Ces professionnels ne sont pas considérés comme des experts et ne sont pas soumis à une déclaration publique d'intérêt.

Le document est ensuite validé par le collège de la HAS, après examen le cas échéant de la commission concernée ou par une commission réglementée.

J'en viens au PNDS qui a été élaboré conjointement par la Spilf et la HAS. Un groupe de travail, représentant l'ensemble des professionnels participant à la prise en charge de la pathologie, ainsi que les représentants de patients a été constitué. J'insiste sur la pluralité des opinions de ces groupes de travail.

L'ensemble des disciplines concernées était représenté au sein du groupe de travail où siégeaient huit membres de la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques, un membre de l'association Lyme Sans Frontières, six membres de la SPILF, treize membres de conseils nationaux de professionnels, cinq membres de l'équipe projet de la HAS, soit un total de 35 membres.

La première réunion du groupe de travail s'est tenue en mars 2017. Lors des débats, plusieurs points ont fait l'objet de controverses. Les données de la littérature, parfois contradictoires, pouvant avoir un niveau de preuve insuffisant, n'ont pas toujours permis de trancher les discussions. Certaines questions scientifiques de cette maladie ne sont toujours pas résolues. Ces données, ainsi que les positions des différentes parties, ont été consignées dans l'argumentaire scientifique.

La dernière réunion du groupe de travail s'est tenue en mars 2018. La recommandation de bonne pratique a présenté le résultat auquel il était parvenu.

En juin, au moment de la validation par les deux partenaires, la SPILF a exprimé son désaccord avec les travaux de ce groupe de travail et a, en conséquence, refusé de les adopter. Le 13 juin 2018, le collège de la HAS a donc décidé de les adopter seul, sous l'intitulé « Recommandation de bonne pratique : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques ».

Cette recommandation, qui a été publiée le 16 juillet 2018, comprend l'argumentaire scientifique et six fiches de synthèse associées : « Examens complémentaires et traitements » ; « Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés » ; « Borréliose de Lyme » ; « Autres maladies vectorielles à tiques » ; « Prévention des maladies vectorielles à tiques (MVT) » ; « Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique », ce fameux SPPT sujet à tant de controverses.

Le collège de la HAS a estimé que ces recommandations, bien que ne répondant pas à toutes les questions, amélioreraient la prise en charge par rapport aux préconisations précédentes.

La HAS a rappelé que le diagnostic reposait avant tout sur un examen clinique et que les sérologies étaient un complément, des examens complémentaires pouvant s'avérer utiles. Comme pour les autres infections bactériennes, le traitement repose sur des antibiotiques, entre 14 et 28 jours selon la forme, avec des posologies variables. Ce sont les seules discordances que je note avec le NICE.

Certaines personnes ayant été potentiellement exposées aux tiques présentent des signes cliniques polymorphes persistants comme des douleurs musculaires, des maux de tête, une fatigue, des troubles cognitifs ; tous ces troubles pouvant être invalidants. En l'état actuel des connaissances, nous ne savons pas si ces signes sont dus à l'existence d'une borréliose de Lyme persistante après traitement ou à d'autres agents pathogènes qui seraient transmis par les tiques, ou même encore d'autres maladies.

Or, ces personnes se retrouvent en errance diagnostique, sans prise en charge appropriée, et ont parfois recours à des tests douteux et des traitements inadaptés, non validés et potentiellement à risque d'effets secondaires. Même si les incertitudes scientifiques sont réelles, tous les patients doivent être pris en charge et leur souffrance doit être entendue. La HAS précise dans le SPPT quelle doit être l'attitude diagnostique et thérapeutique à l'égard de ces patients qui subissent ces signes cliniques depuis plus de six mois et plusieurs fois par semaine. Quel que soit le résultat de leur sérologie, la HAS recommande un traitement pour soulager les symptômes, en attendant d'en savoir plus sur la maladie dont souffre le patient et de réaliser un bilan étiologique pour éliminer les pistes de maladies inflammatoires, de pathologies infectieuses ou non infectieuses.

Si ce bilan n'aboutit à aucun diagnostic, un traitement antibiotique d'épreuve de 28 jours devra être proposé. Aucune prolongation de traitement antibiotique ne devra être entreprise en dehors de protocoles de recherche encadrés par un centre spécialisé des maladies vectorielles à tiques. Ces centres devront proposer une prise en charge multidisciplinaire et pluriprofessionnelle adaptée aux symptômes de chaque personne et documentée afin de faire avancer les connaissances.

Il convient également de mener des recherches fondamentales en partenariat avec le CNRS, l'Inserm, l'INRA ou encore l'Institut de recherche pour le développement (IRD) afin de décrire l'impact chez l'homme des agents infectieux présents dans les tiques et transmissibles par piqûres, de comprendre les mécanismes physiopathologiques déclenchés, d'explicitier les symptômes décrits dans le SPPT, de rechercher les meilleurs schémas thérapeutiques, de chercher le lien entre certains diagnostics différentiels potentiels et l'infection à *Borrelia*. Il est également nécessaire d'étudier la qualité de vie et le vécu des patients au moyen de recherches en sciences humaines et sociales.

En d'autres termes, la recommandation de la HAS, conforme aux recommandations internationales, prévoit que les personnes souffrant de symptômes polymorphes persistants non expliqués, avec une sérologie de Lyme positive ou négative, bénéficient d'un bilan étiologique complet et d'une prise en charge globale adaptée à leurs symptômes. La recommandation propose également la création de centres spécialisés pour éviter l'errance de ces patients, comme le préconisait le plan Lyme 2016.

L'organisation des soins recommandée par la HAS permet d'expérimenter des traitements d'épreuve et notamment des antibiothérapies prolongées, mais en les encadrant dans des protocoles de recherche, afin de garantir la sécurité du patient et d'évaluer l'impact de ces traitements dans le but d'améliorer les connaissances.

Contrairement à ce que j'ai pu lire, la HAS n'a donc ni affirmé, ni infirmé l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme. Elle a fait part de l'impossibilité de se prononcer en l'état actuel des connaissances et des études. Ce faisant, elle n'a cédé à aucune pression, mais a fait primer la rigueur, l'objectivité et l'intégrité scientifiques sur toute autre considération. Notre priorité est la prise en charge adaptée des usagers.

Dans le préambule de sa recommandation, la HAS a prévu une actualisation de celle-ci au minimum tous les deux ans, pour prendre en compte les nouvelles données qui pourraient justifier des modifications dans la prise en charge des patients. Dans les faits, nous organisons un point d'étape tous les six mois, la première réunion d'actualisation s'étant tenue le 23 janvier dernier.

En septembre 2018, la DGS a missionné la Spilf pour un travail supplémentaire. J'en prends acte et attends de voir le travail et la méthodologie retenues. Il serait regrettable, pour les professionnels de santé comme pour les patients, que deux recommandations différentes existent, au risque d'entraîner confusion et désorganisation. Il est en revanche tout à fait possible que la HAS intègre à ses recommandations des compléments élaborés par la Spilf et qui obéiraient à la même rigueur scientifique et la même impartialité.

Enfin, la HAS n'a jamais fermé la porte à une actualisation de ses recommandations, bien au contraire, à condition qu'elle soit scientifiquement justifiée. En l'occurrence, compte tenu des incertitudes scientifiques persistant sur cette maladie, nous l'avons prévue d'emblée.

Professeur Jérôme Salomon, directeur général de la santé, ministère des solidarités et de la santé. – *Les patients n'en peuvent plus des polémiques, nous devons les écouter, les accompagner, mettre un terme à leurs souffrances et à leur errance diagnostique, thérapeutique, géographique.*

J'ai exercé la médecine avec passion, et mon engagement pour la santé publique et les maladies infectieuses est ancien. Avec rigueur, tolérance et constance, j'ai travaillé durant plus de vingt ans dans le service du professeur Eric Dournon, pionnier de Lyme en France, puis de Christian Perronne. J'ai suivi des centaines de malades. Les deux dernières années, entre 2015 et 2017, ma consultation était presque remplie de malades complexes, en errance tragique.

J'ai participé à de nombreux projets de recherche en immunologie, en clinique. J'ai porté, comme conseiller de la ministre Marisol Touraine, la création d'un plan Lyme et maladies vectorielles de la tique (MVT) cohérent, avec cinq axes : renforcement de la surveillance vectorielle ; renforcement de la surveillance épidémiologique pour la population humaine ; prise en charge optimisée ; amélioration des tests de diagnostic ; renforcement de la recherche globale, avec l'ensemble des opérateurs de recherche en santé, environnement, sciences humaines et sociales. Un comité de pilotage animé par le DGS se réunit deux fois par an ; il inclut les associations.

S'agissant des recommandations nationales, j'ai été président du groupe de travail pour le PNDS Lyme et MVT à la HAS. Ce fut une très riche expérience. À chaque séance de travail, où nous étions toujours une quarantaine de participants, nous écoutions les malades, qui nous disaient leur souffrance ; et nous recherchions un consensus - la précédente conférence de consensus, celle de 2006, nous paraissait obsolète...

Du reste j'ai été frappé en entendant notre collègue britannique de la similitude des enjeux et des démarches. Le travail de la HAS a été similaire au sien, nos conclusions étaient proches de celles de nos homologues britanniques ou allemands. J'ai été nommé DGS quelques jours avant la clôture, mais j'ai déploré que certaines parties prenantes ne signent pas le rapport final, car un important travail collégial avait été conduit, avec un consensus sur de nombreuses questions, et des dissensus qui portaient seulement sur quelques points très techniques.

Comme directeur de la santé, je m'occupe des questions de prévention, de santé publique, de prise en charge optimale des patients, de développement de la recherche transversale, en lien avec le ministère de la recherche et avec l'Inserm, pilote sur le projet et représentant des Alliances. Les malades ont droit à des recommandations consensuelles. La HAS avait prévu une actualisation en fonction des connaissances et des pratiques médicales. Je suis totalement indépendant par rapport aux pressions, je veux ici le souligner, et j'ai effectivement demandé au président de la Spilf de retravailler, avec la vingtaine de sociétés savantes concernées, à partir des travaux importants du groupe de travail de la HAS, qui représentaient une énorme masse d'informations et de recommandations. Je souhaitais qu'avec les associations et les parties prenantes, de nouvelles recommandations soient formulées, tenant compte des très nombreuses publications nouvelles et des travaux internationaux - la Grande-Bretagne, je le rappelle, a publié récemment ses recommandations ; les États-Unis vont faire de même dans quelques jours.

L'actualisation était nécessaire. Et l'on ne peut accepter, ni que certains médecins ou certaines sociétés savantes disent se sentir indépendants des recommandations de la HAS, ni que les recommandations de 2006 continuent à s'appliquer... Je n'ai pas voulu cette polémique, je refuse également que chaque société produise ses recommandations de façon cloisonnée. Il n'est pas non plus concevable que coexistent plusieurs recommandations officielles ou officieuses. Gardons-nous des procès d'intention : je souhaitais que nous parvenions à des recommandations consensuelles, à partir de la méthodologie de la HAS, en nous appuyant sur les recommandations disponibles chez nos voisins britannique et allemand, en travaillant avec toutes les sociétés savantes et associations de patients, et en prenant en compte les impératifs de

déontologie, de transparence, de rigueur scientifique, d'indépendance et de prévention des conflits d'intérêts. J'appelle de mes vœux, en lien avec la HAS, un document final pratique, cohérent, applicable par les médecins généralistes, compréhensible par les patients.

La présidente de la HAS et moi-même souhaitons que ce travail puisse intégrer et actualiser les recommandations nationales du collège de la HAS, pour parvenir à un document intégratif apportant réponse à tous les patients, et validé par le collège. Le DGS que je suis et la Haute Autorité ont le même objectif, le partage des connaissances au profit des professionnels de santé et des patients. Tout doit être fait pour éviter les dogmes, les postures, les querelles de mots et les guerres d'egos : les malades attendent de nous tous rigueur, indépendance et engagement. Je veux de la science, des progrès réels pour les malades et de la sérénité. Face aux incertitudes scientifiques et médicales, il faut aussi savoir reconnaître que nous ne savons pas ; et adopter une stratégie humble, l'enjeu étant de parvenir à un consensus pragmatique, car le risque pour les patients réside dans la stigmatisation, conséquence des polémiques.

Nous pouvons faire aussi bien que les Britanniques ! Un travail majeur est mené par l'INRA et l'Anses, comme par Santé publique France en matière de surveillance. Quant à la prévention, nous lançons un spot qui sera diffusé dans les prochains jours.

Nous allons effectivement créer des centres de référence, non pas pour y parquer les patients mais pour leur proposer des lieux où l'on écoute les associations, où tous les médecins ont une grande ouverture d'esprit, où la prise en charge est multidisciplinaire et l'approche pragmatique, non dogmatique. Les candidatures sont nombreuses, un jury indépendant sera constitué, comprenant des représentants de l'Inserm, de la Fédération hospitalière de France, des associations, de Santé publique France, et un président désigné de façon indépendante. Nous veillerons à la prévention des conflits d'intérêts en son sein. Les critères de choix, pour les centres, seront en particulier l'écoute des patients, la qualité scientifique du dossier, l'engagement dans une démarche de démocratie sanitaire. Une enveloppe de 1,5 million d'euros est prévue dans le cadre d'une mission d'intérêt général (MIG).

Le diagnostic est clinique avant tout : les symptômes priment sur le résultat du test. J'ajoute que l'on observe une immense variabilité individuelle en médecine.

Je voudrais terminer par une note d'espoir : ces maladies induites par la modification climatique, environnementale et par la modification des comportements humains exigent une mobilisation générale des opérateurs de recherche - pour permettre une approche globale. Il y a là un enjeu majeur pour l'avenir.

L'Inserm est l'opérateur pilote sur cette thématique. J'ai rencontré récemment Gilles Bloch, le nouveau PDG, il est totalement mobilisé. Quant aux travaux de recherche prioritaires, il y a les nouveaux tests diagnostiques, le projet de recherche participative porté par l'INRA, passionnant, ou encore l'étude protéomique de la tique. De nombreux acteurs se mobilisent, CNR, CNRS, INRA ; les cliniciens, aussi, puisqu'un dossier pour le PNRH vient d'être déposé par l'Inserm et sera prochainement étudié par un jury indépendant. Il faut se féliciter de la mobilisation de tous les opérateurs de recherche, sur ce sujet émergent et important. J'ajoute qu'il existe des financements importants au plan européen.

Je le répète, DGS et HAS ont un seul but : fournir des recommandations claires, et s'assurer que les patients reçoivent écoute et réponses - pas forcément à tout, bien sûr, mais les malades demandent surtout à être écoutés.

Mme Christelle Ratignier Carbonneil, directrice générale adjointe, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). - L'ANSM intervient sur les tests de diagnostic : contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro* (DMDIV), surveillance des incidents au titre de la réacto-vigilance, et contrôle national de qualité (CNQ) des dispositifs médicaux. Nous avons mené deux campagnes de CNQ, en 2014 et en 2018, portant surtout sur les tests Elisa et Western blot. Nous avons procédé par des contrôles sur des échantillons, avec la mobilisation des laboratoires de biologie médicale. Il s'agissait de vérifier la qualité des tests et des résultats inter-réactifs. Les éléments relatifs à ces campagnes sont publics : il est important que les données soient transparentes, pour éclairer les professionnels. Il s'agissait aussi de réaliser des contrôles de marché, sur tous les tests disponibles, en vérifiant les notices : sont-elles conformes aux directives européennes ? Sont-elles compréhensibles ? Les produits sont-ils conformes aux revendications mentionnées dans la notice ? Nous avons constaté que toutes les notices n'étaient pas totalement lisibles pour les professionnels, nous avons demandé des modifications aux industriels - qui ont préféré, dans certains cas, retirer les produits de la vente. Nous gagnons ainsi en fiabilité.

Notre site publie tous les éléments disponibles, à destination des professionnels, des usagers, des patients, qui ont droit à une information claire. Une publication est prévue courant 2019 sur les réactifs PCR (Polymérase Chain Reaction).

Au titre de la réacto-vigilance, nous surveillons les signalements. Depuis 2004, on compte une quarantaine d'incidents sur les DMDIV, soit entre zéro et quatre par an, sur 1 500 signalements de réacto-vigilance tous DMDIV confondus. Des mesures correctrices sont mises en place en tant que de besoin. La surveillance se poursuit en fonction de l'évolution des techniques, car il existe de plus en plus de réactifs PCR.

Comme il a été mentionné, le test diagnostique ne fait pas tout, l'écoute des patients est essentielle, de même qu'une information rigoureuse et transparente, et une surveillance active et continue.

M. Thierry Sirdey, directeur des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic *in vitro*, ANSM. - L'ANSM enregistre très peu de remontées d'incidents. Deux opérations de contrôle national ont été menées dans les laboratoires de biologie médicale, elles n'ont pas montré de défaillance des tests. Concrètement, des échantillons sont adressés à l'aveugle aux laboratoires, accompagnés d'un « scénario », un état clinique, ce qui a permis de détecter des problèmes dans l'interprétation des résultats. L'utilisation de ces tests est complexe ; il y a des faux positifs, liés à d'autres pathologies. Autrement dit, les tests en eux-mêmes ne posent pas problème, mais il y a du travail à faire sur l'interprétation des résultats. Pour que celle-ci soit correcte, les biologistes ont besoin de bien connaître d'une part la maladie, d'autre part les limites des tests.

Nous avons vérifié la conformité des tests à la directive 98-79. Et nous avons répondu à une question pendante depuis longtemps : les tests vendus en Europe sont-ils bien spécifiques, adaptés pour détecter la *Borrelia* répandue dans nos contrées, qui n'est pas la même qu'aux États-Unis ? C'est à présent vérifié. De même nous avons vérifié que les fabricants avaient évalué la sensibilité de leurs tests aux différents stades de la maladie. Les notices sont à présent en conformité avec les prescriptions européennes, y compris concernant la possibilité d'une recherche soit dans le sang, soit dans le liquide céphalo-rachidien. Nous avons vérifié que les industriels avaient apporté des validations sur toutes ces revendications. Ceux qui n'ont pas voulu réaliser d'études complémentaires ont retiré du marché certains produits - nous aurions pu l'imposer, si cela n'avait pas été le cas.

Mme Élisabeth Doineau. – Les tables rondes que nous avons organisées ont suscité beaucoup d'intérêt, si j'en juge par le nombre de mails que nous avons reçus, et des manifestations diverses... Merci à nos interlocuteurs de tous les éléments fournis, car il existe effectivement une controverse, qui a occasionné une grande confusion.

Rien n'est admis comme certain dans les connaissances sur la maladie de Lyme et sur les soins. Néanmoins sont revenues, dans les propos des professeurs Faust et Salomon, les expressions de « pragmatic decision » et de « recommandations pragmatiques »...

L'Institut national de santé public canadien dispense une formation, en particulier pour les médecins généralistes, sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme. Qu'en est-il en France ? Une formation à la prise en charge de Lyme ne devrait-elle pas être une priorité dans la formation continue des généralistes ?

Pourriez-vous nous donner plus de précisions sur les moyens financiers que la puissance publique consacre à la maladie de Lyme ? Certains de nos interlocuteurs se sont plaints de ne pas disposer des moyens nécessaires pour des recherches cliniques...

L'existence supposée, récusée, d'une maladie de Lyme chronique cristallise les tensions entre au sein de la communauté médicale mais aussi avec les communautés associatives de patients.

Le courrier que vous avez adressé à la Spilf, professeur Salomon, a déclenché beaucoup de réactions. Comment penser que les recommandations qui seront finalement émises seront de nature à apaiser le débat ?

Professeur Jérôme Salomon. – Sur la prévention, nous en sommes à l'étape de la mobilisation : l'application signalement-tiques rencontre un grand succès, il s'agit presque de science participative, ludique. Les participants envoient des photos, des données de géolocalisation.

Au titre de la prévention, pas moins de 800 documents ont été diffusés, ils sont disponibles en ligne. Les associations, les collectivités jouent un rôle majeur dans la prévention. L'Office national des forêts a affiché plus de 2 000 panneaux d'information à l'entrée des forêts. Nous avons diffusé des spots de conseils ; ils ont été réalisés en étroite collaboration avec les associations - qui ont écrit d'excellents scripts !

On peut éviter des morsures de tiques, on peut gérer les piqûres lorsqu'elles se produisent. Nous avons un partenariat avec l'Association française des maladies vectorielles à tiques. La recherche sur la maladie concerne l'ensemble des grands opérateurs de la recherche : Inserm, INRA, CNRS, CEA aussi, qui travaille sur des tests. On pourrait mobiliser encore plus les Alliances, mais l'intérêt s'accroît continument pour les maladies vectorielles à tiques. L'Agence nationale de la recherche peut faire des appels à projets ; le programme hospitalier de recherche clinique est également un outil important pour les praticiens qui souhaitent développer des recherches ; enfin, il faut aller chercher les financements européens, qui existent, en particulier sur les questions d'impact de l'environnement sur la santé, priorité de l'Horizon 2020.

Sur cette maladie, le savoir est récent, les professionnels de santé la découvrent, ils n'en ont pas entendu parler durant leur formation initiale. Je crois beaucoup aux vertus pédagogiques de la relation patients et médecins, qui pousse les seconds à mettre à jour leurs connaissances. Ils ont besoin d'un site d'information fiable, de recommandations nationales. Le site sante.fr collecte des informations fiables à destination du grand public ; il est à présent disponible en application. Il y a aussi les Mooc. Mais attention, les connaissances évoluent en permanence, avoir suivi une formation en 2018 ne serait pas l'assurance de tout connaître ! C'est une maladie dont on ne sait pas grand-chose, le champ d'investigation - humain, vétérinaire, environnemental - est immense.

Maladie chronique ou non ? Le Pr Faust a la bonne attitude : il rappelle que les patients n'inventent pas leurs symptômes, et qu'ils ont des symptômes chroniques, liés ou non à l'exposition aux tiques, liés ou non à une maladie vectorielle à tiques. Mais ces patients ont-ils reçu un traitement d'une durée convenable ? L'étiologie est fondamentale, afin d'éviter les stigmatisations et l'enfermement dans un diagnostic, à l'exclusion de toute autre pathologie. Souvenez-vous comment l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'ouest a fait tomber tous les dogmes. On disait que le virus resterait localisé, il a franchi les frontières des villages pour atteindre les grandes villes ; que le port de gants et de lunettes protégeait efficacement le personnel de santé, des dizaines de professionnels de santé en sont morts ; qu'Ebola n'avait pas de forme asymptomatique, qu'il était hémorragique et mortel à chaque fois, or des centaines de personnes sont porteuses mais sans symptômes. On croyait qu'on en mourait ou en guérissait, mais une infirmière contaminée conserve aujourd'hui une persistance du virus. Que cela nous incite à l'humilité...

L'important est de définir quelle attitude les professionnels doivent adopter - et de rester dans le champ classique de la médecine, pour poser un diagnostic et proposer des traitements.

Mme Dominique Le Gudulec. – *Je suis tout à fait d'accord pour accorder priorité à une formation sur la prise en charge adaptée et sur le circuit de soins. Le collège de la HAS a bien réfléchi avant de décider de publier ses recommandations contre l'avis de sociétés savantes. Si la HAS a publié seule ces recommandations, c'est qu'elles suivent l'état de l'art, pour les patients ; et qu'elles sont très instructives sur la prise en charge pratique par les professionnels. Elles représentent l'optimum à aujourd'hui.*

Il est fondamental que les patients, les usagers, les associations ne soient jamais exclus de nos débats. La HAS considère comme prioritaire l'engagement des patients sur tous les sujets - mais encore plus lorsqu'il existe une polémique.

Mme Corinne Imbert. – *Combien de centres de prise en charge pluridisciplinaire des maladies vectorielles à tiques seront créés d'ici deux ans ? Le directeur général de la santé a parlé de 1,5 million d'euros : est-ce le budget total ? Sur un an ? Le professeur Faust a paru circonspect sur la pertinence de ces centres. Sont-ils admis comme nécessaires par la communauté médicale ? Par les associations ?*

La HAS a confié à la Spilf un travail complémentaire. Que deviendront les recommandations de la première lorsque la seconde aura rendu les siennes ? Vous nous avez rassurés en disant que les sociétés savantes ne prendraient pas le pas sur une l'autorité publique scientifique et indépendante. Mais quelles recommandations s'imposeront aux établissements et à l'assurance maladie ?

Enfin, en matière de recherche, bien des questions restent posées, notamment sur le risque de transmission par voie sanguine, de la mère à l'enfant, ou par voie sexuelle. Que comptent faire les pouvoirs publics pour que la science s'empare du sujet, et ne l'abandonne pas aux associations ?

Professeur Jérôme Salomon. – *Oui, le professeur Faust est plutôt hostile aux centres de référence. C'est un vrai débat : faut-il orienter les patients vers des centres dédiés, ou l'ensemble des centres hospitaliers doivent-ils être capables de les prendre en charge ? Il y a un bénéfice, si le centre est performant, car il connaît bien la pathologie ; mais le risque est que les autres établissements s'en désintéressent. L'accessibilité des centres est également un enjeu. La direction générale de l'offre de soins est pilote sur le nombre de centres. Il serait intéressant de désigner une organisation à trois niveaux : le généraliste s'occupe des soins primaires, les investigations ont lieu à l'hôpital, à l'issue de quoi le patient est adressé à l'équipe multidisciplinaire pour une prise en charge optimale. Nous avons rédigé un cahier des charges très précis en collaboration avec les associations de patients. Cinq centres nationaux sont pour l'instant prévus, et dix dossiers de candidature ont été reçus. Un jury se réunira, qui ne comprendra pas de membre défendant son propre centre. Nous sommes soucieux de démocratie sociale et sanitaire, donc de participation des associations, aussi bien dans les projets de recherche que dans les projets de centres spécialisés.*

Les plans national de santé publique et de lutte contre les maladies vectorielles ont, via une MIG, prévu 1,5 million d'euros par an pour financer les cinq centres, qui seront désignés en mai prochain.

Quant à la recherche, comment obliger un chercheur à choisir ce sujet plutôt qu'un autre ? Mais ils sont nombreux à s'y intéresser, en témoigne le nombre de publications scientifiques. Agronomes, vétérinaires, cliniciens, chercheurs en science fondamentale travaillent sur la question. Il y a déjà eu des publications sur la transmission sanguine ou sexuelle, avec un opérateur clé : l'Établissement français du sang.

Je signale enfin que sera installée une cellule d'aide à la décision de haut niveau, qui rassemble toute l'expertise du Haut Conseil de santé publique mais également des avis extérieurs, puisqu'elle sera ouverte aux associations, pour aborder cette question majeure de la transmission des agents pathogènes par le sang et par le sexe.

Mme Dominique Le Guludec. – Il faudra réfléchir au bon positionnement des centres. La prise en charge des patients reste confiée au premier recours : mais quand les généralistes devront-ils passer la main ? Le parcours de soins doit être structuré de manière à optimiser l'offre, au bénéfice des patients. La description du parcours de soins sera très précise : les centres verront uniquement les patients atteints par les pathologies les plus complexes. Il faudra exploiter au mieux les enseignements que les centres pourront acquérir. Ceux-ci ne seront pas incompatibles avec une bonne prise en charge en soins primaires.

Sur les recommandations, Jérôme Salomon a fait appel à la Spilf pour compléter nos travaux. Si ces derniers n'ont pas une visibilité suffisante, ne sont pas suffisamment pratiques, et s'il ne s'agit pas de pinailler sur le nom d'un syndrome - SPPT ou SSPT - nous sommes preneurs d'améliorations, comme toujours, car nous travaillons toujours en co-construction avec les professionnels et les patients - sous réserve bien sûr d'une méthodologie rigoureuse.

Oui les chercheurs doivent investir ce champ, notamment pour améliorer les outils prédictifs (négatifs ou positifs). Car si l'ANSM a bien vérifié la qualité technique des tests, leur performance clinique de prédiction de la maladie exige encore des études cliniques...

M. Yves Daudigny. – Merci pour la clarté et de la force de vos interventions. Une partie du volet recherche du plan national contre la maladie de Lyme a été confié à l'Inserm, avez-vous dit. Quels moyens financiers lui ont été affectés à ce titre ?

L'ANSM a mené en septembre dernier une étude sur les tests sérologiques et sur les réactifs, comme la Grande-Bretagne. La qualité est vérifiée. Mais quid du risque réel de faux positifs ou négatifs ? Faut-il envisager une standardisation de l'interprétation par les laboratoires ? L'agence du médicament peut-elle conduire ce travail ?

Enfin, pour constituer une base de données cliniques, ne faut-il pas imposer une déclaration de diagnostic, par les laboratoires comme par les généralistes ?

Mme Victoire Jasmin. – Les difficultés du diagnostic biologique rendent nécessaires des études comparatives. Les choix de réactifs ne sont pas toujours pertinents. J'ai compris de vos interventions que les choses avaient progressé, mais y aura-t-il des laboratoires de référence ? Même avec des réactifs de bonne qualité, on peut avoir des difficultés, notamment en raison de la cinétique. Je vous remercie pour toutes les informations que vous nous avez fournies.

Professeur Jérôme Salomon. – On ne prend pas en charge un patient pour une maladie de Lyme uniquement sur un test, mais sur un faisceau d'arguments cliniques, sur une histoire. C'est l'approche princeps de la médecine !

Il est fondamental d'avoir une organisation des soins telle que décrite par la présidente de la HAS. Seuls les cas les plus complexes doivent être confiés aux centres polyvalents : si tous les malades étaient orientés vers eux, l'engorgement ne tarderait pas, au détriment des patients atteints par les pathologies les plus complexes.

Au plan national, c'est l'Inserm qui a été désigné pour piloter la recherche, laquelle a déjà débouché sur des résultats. Un débat oppose les chercheurs sur les thématiques de recherche et les domaines à privilégier : génétique, immunologie, clinique, biologie ? Laissons l'Inserm travailler, une grande réunion des acteurs de la recherche aura lieu en juin prochain.

Le programme hospitalier de recherche clinique mobilise d'importants financements, la recherche n'est nullement entravée.

La déclaration obligatoire a un sens pour surveiller certaines maladies, quand elles peuvent exiger des mesures immédiates de prophylaxie (méningites) ou d'isolement (tuberculose). Dans le cas qui nous occupe, à quel stade imposer une déclaration : celui de la piqûre, de l'érythème, du test sérologique ? Les outils de recherche participative nous donneront une idée plus exhaustive du phénomène. Santé publique France révisé régulièrement la liste des déclarations obligatoires. Rien n'est fermé, bien sûr.

La surveillance actuelle permet déjà des comparaisons dans le temps et dans l'espace, grâce aux médecins volontaires, aux services hospitaliers... Nous avons une vue de la situation qui est assez proche de celle dont disposent nos voisins.

Sur les tests, ce que vous soulignez n'est pas propre à Lyme. Pour le VIH, en période de primo-infection, le porteur est négatif, il est très contagieux mais ne le sait pas ; des personnes séropositives traitées peuvent ne plus avoir de charge virale apparente, avec des tests très fiables. Les résultats des analyses biologiques, dans certaines configurations, sont à interpréter avec précaution ! Une surveillance des tests pour détecter les dérives ou les difficultés d'accès est satisfaisante. Il y a les recommandations nationales, internationales, les centres nationaux de référence.

Mme Christelle Ratignier Carbonneil. – Un test n'autorise pas un diagnostic ; il faut prendre en compte de nombreux éléments. C'est le message à faire passer !

Sur une possible standardisation des interprétations, ce qui me semble important, surtout, est de faire connaître le plus largement les conditions d'une interprétation éclairée. Le contrôle des notices vise à cela ; et le professionnel de santé qui réalise les tests doit être conscient des limites des tests et des connaissances.

M. Alain Milon, président. – Nous saurons un peu mieux que répondre à toutes les personnes qui nous interpellent sur le sujet... Nous publierons un rapport d'information reprenant les comptes-rendus des différentes auditions avec un avant-propos qui pourrait être signé par notre collègue Elisabeth Doineau, si la commission en est d'accord.

Il en est ainsi décidé.

LISTE DES PARTICIPANTS AUX AUDITIONS COMMUNES

Cadrage épidémiologique et biologique

- **Pr Benoît Jaulhac**, directeur du Centre national de référence des *Borrelia*
- **Alexandra Septfons** et **Julie Figoni**, épidémiologistes à Santé publique France
- **Pr Céline Cazorla**, infectiologue, vice-présidente de la commission spécialisée maladies infectieuses et émergentes du Haut Conseil de la santé publique
- **Muriel Vayssier-Taussat**, microbiologiste, cheffe du département « Santé animale » de l'Institut national de recherche agronomique
- **Pascal Boireau**, directeur du laboratoire de santé animale de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Outils d'aide au diagnostic

- **Pr Christian Rabaud**, infectiologue au centre hospitalier universitaire de Nancy
- **Pre Catherine Chirouze**, infectiologue au centre hospitalier universitaire de Besançon
- **Pr Yves Malthiery**, ancien chef de service de biochimie et ancien directeur d'unité Inserm au centre hospitalier universitaire d'Angers
- **Dr Hugues Gascan**, immunologiste, directeur de recherche au centre national de la recherche scientifique,
- **Alain Trautmann**, immunologiste, président du fonds de recherche « BioTique » de la fédération française contre les maladies vectorielles à tiques

Stratégie thérapeutique

- **Pr Christian Perronne**, infectiologue,
- **Dr Raouf Ghozzi**, médecin interniste, président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques
- **Dr Pierre Tattevin**, président de la société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf)
- **Sarah Bonnet**, directrice de recherche au sein de l'unité mixte de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra, coordinatrice du projet « Visions »
- **Pr Olivier Lesens**, chef du service des maladies infectieuses du CHU de Clermont Ferrand
- **Pr Yves Hansmann**, spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales au CHU de Strasbourg

Rôle des autorités sanitaires

- **Pr Jérôme Salomon**, directeur général de la santé, ministère des solidarités et de la santé
- **Pr Dominique Le Gulatec**, présidente de la Haute Autorité de santé
- **Pr Saul Faust**, *National Institute for Health and Care Excellence*
- **Christelle Ratignier Carbonneil**, directrice générale adjointe
- **Thierry Sirdey**, directeur, ANSM