

AVIS

relatif à la borréliose de Lyme

28 mars 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 12 juillet 2012, une saisine de la Direction générale de la santé relative à l'état des connaissances sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la borréliose de Lyme.

Il était demandé au HCSP d'établir un état des connaissances actualisé concernant :

- la situation épidémiologique nationale, européenne (en particulier pays limitrophes) et internationale ;
- les techniques diagnostiques ;
- les orientations de traitement ;
- les axes de recherche éventuels.

L'argumentaire de cet avis est développé dans le rapport joint.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les points suivants :

➤ Le problème

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

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

➤ Situation épidémiologique nationale, européenne et internationale

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

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

Sur 1 222 cas étudiés par le CNR (2006-2009), 1040 (85 %) étaient des érythèmes migrans, 60 (5 %) des atteintes articulaires, 59 (5 %) des atteintes neurologiques, 42 (3 %) des atteintes cutanées et 16 (1 %) des atteintes ophtalmologiques ou cardiaques. Le nombre moyen d'hospitalisations par an pour une borréliose de Lyme est estimé à 954 (1,5/100 000 habitants). Les enfants (5-9 ans) et les adultes (50-64 ans) sont les plus touchés. Les forestiers et les chasseurs sont les principaux groupes à risque.

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

Aux Etats-Unis, enfin, une estimation provisoire du nombre d'Américains frappés par la maladie de Lyme publiée par les CDC le 19 août 2013 fait état de 300 000 cas chaque année, soit « environ 10 fois le nombre de cas notifiés annuellement » [2]. Cette estimation de la morbidité due à la borréliose de Lyme est basée sur trois études en cours, l'une examinant les données de près de 22 millions de personnes assurées chaque année sur six ans, la deuxième collectant des données auprès de laboratoires, la dernière s'intéressant aux déclarations spontanées du grand public. Elle vient à l'appui d'études publiées dans les années 1990 indiquant que l'incidence véritable était de 3 à 12 fois supérieure au nombre de cas déclarés. L'estimation de la prévalence est d'autant plus difficile qu'en Amérique du Nord comme en Europe elle est liée à la disparité des vecteurs ainsi qu'à la multiplicité des espèces de *Borrelia* décrites tout récemment [3]. La maladie de Lyme n'en apparaît pas moins aux Etats-Unis comme « un énorme problème de santé publique », appelant à l'évidence et de manière urgente encore plus d'efforts de prévention [4, 5].

➤ Le vecteur

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

➤ Problèmes diagnostiques

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

Au laboratoire, le diagnostic biologique repose sur deux tests réalisés en deux étapes : une étape de screening ou criblage par une technique Elisa, confirmée obligatoirement par une seconde

réaction appelée immuno-empreinte ou western-blot selon les recommandations (consensus 2006, CNR, EUCALB).

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

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

La valeur souhaitée de la spécificité des tests est de 90 % pour les tests de première intention (ELISA) et de 95 % pour les tests de confirmation (WB), assortie à chaque fois de la marge d'erreur prédéfinie de façon à tendre à une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % (recommandations CNR-EUCALB). Un état des lieux effectué à partir des notices des réactifs borréliose de Lyme mis sur le marché en France fait apparaître que le nombre de réactifs satisfaisant aux recommandations mentionnées en termes de sensibilité et de spécificité est de 13/33 pour les réactifs de dépistage et de 9/13 pour les réactifs de confirmation.

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

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

➤ Le débat clinique

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

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

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

Dans un deuxième temps, et en présence de populations bien caractérisées, comme celles que présente le CNR, une évolution des tests sérologiques sera nécessaire. Ces tests d'une part devront être adaptés à l'épidémiologie des agents pathogènes présents dans la population

évaluée, mais devront également satisfaire les tests de sensibilité et de spécificité sur des échantillons sériques, à l'aveugle, en plus de ceux déjà testés par le fabricant.

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

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

Pour progresser dans la compréhension de l'origine des troubles chroniques dont souffrent ces patients, il faudra donc, comme nous l'avons dit, améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic biologique (notamment les sérodiagnostics) de la borréliose de Lyme, en étendant le spectre de détection de ces tests vers d'autres espèces de *Borrelia* plus rares que celles décrites à ce jour [6,7,13,14]. En cas de négativité, ou d'inadéquation clinico-biologique, on recherchera d'autres agents pathogènes transmis par les tiques.

➤ Patients et associations

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

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

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

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

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

En conséquence, le HCSP recommande :

1. Concernant la prise en charge médicale des patients dont le diagnostic clinique et le diagnostic biologique ne permettent ni de faire un diagnostic probant de maladie de Lyme, ni de l'exclure avec les moyens actuels
 - d'identifier un groupe de patients manifestant une sémiologie polymorphe persistante après morsure de tiques, qualifié après un bilan initial complet ayant exclu les autres causes (maladies auto immunes, systémiques, néoplasiques, etc.) ;
 - de rechercher chez ces malades, sur les plans épidémiologique et géographique, d'autres agents pathogènes potentiellement transmis par les tiques ;
 - d'améliorer le diagnostic biologique (sérodiagnostic compris) de la borréliose de Lyme en étendant le spectre de la recherche vers d'autres espèces plus rares que *B. burgdorferi sensu lato* ainsi que vers des co-infections (*Bartonella* et *Borrelia*, *Anaplasma* et *Borrelia*, etc.);
 - d'évaluer les traitements antibiotiques chez ces patients en tenant compte des référentiels d'évaluation en vigueur ;
 - d'instaurer avec les associations de patients un dialogue et une communication clairs sur les incertitudes et les imperfections diagnostiques actuelles, les avancées de l'épidémiologie, mais aussi les risques éventuels liés à des traitements, à des molécules ou à des associations de molécules ne suivant pas les recommandations, notamment en termes de durée.
2. Concernant les performances des outils diagnostiques sérologiques actuels
 - d'effectuer, en dépit de l'absence de standardisation des techniques et de la difficulté à constituer des panels d'étude représentatifs, mais en s'appuyant sur les recommandations approuvées scientifiquement, un contrôle du marché des notices afin d'optimiser les informations et les données de performances fournies par les fabricants ;
 - d'évaluer la disparité des souches, l'efficacité des réactifs sur une population bien définie, à l'aveugle, à l'instar de ce qui est réalisé par le CNR ;
 - de mettre en place des comparaisons inter et intra laboratoires à l'aide d'un contrôle de qualité dans le but d'évaluer chaque laboratoire selon sa capacité à réaliser le diagnostic biologique, et d'abord les tests sérologiques (accréditation des laboratoires).
3. Concernant les pistes de recherche cliniques et diagnostiques
 - de favoriser l'évaluation et la disponibilité des nouveaux moyens diagnostiques, notamment les outils moléculaires à la recherche d'agents infectieux connus ou nouveaux potentiellement transmis par les tiques ;
 - de promouvoir rapidement la réalisation d'un protocole de recherche multicentrique et multidisciplinaire, clinique, biologique et épidémiologique, afin d'évaluer différents traitements en tenant compte des référentiels d'évaluation en vigueur pour les antibiotiques et sur des populations de malades bien définies, avec la collaboration des associations de patients ;
4. Concernant les pistes de recherche sociologiques
 - de mieux étudier les associations de défense des malades de Lyme et leurs adhérents ;
 - d'encourager les recherches anthropologiques et sociolinguistiques sur les récits et les témoignages des patients à propos de leur maladie, de leurs parcours de soin, etc. ;

- d'encourager les recherches sur les pratiques des loisirs en milieu sylvicole favorisant l'exposition aux morsures de tiques, loisirs traditionnels (chasse) ou nouveaux loisirs (randonnée, etc.), afin de mieux cibler et de mieux adapter les campagnes de prévention.

La CSMT a tenu séance le 28 mars 2014 : 7 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 7 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Pour la France, les données d'incidence proviennent de la surveillance nationale du Réseau Sentinelles, du Centre national de référence des *Borrelia* (Paris puis Strasbourg depuis 2012), des études régionales de l'InVS. Les données de séroprévalence proviennent de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les données d'hospitalisations ont été extraites du PMSI. Les données concernant l'hospitalisation sont publiées ici grâce à l'aimable autorisation du Dr Thomas Hanslik (AP-HP, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt).
- [2] CDC, Press Release, CDC provides estimate of Americans diagnosed with Lyme disease each year, 19 août 2013 ; 13^e Conférence internationale sur la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (ICLB 2013), Boston, 18-21 août 2013.
- [3] Clark KL¹, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci*. 2013 May 23;10(7):915-31 ; Rudenko N¹, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011 Sep;2(3):123-8.
- [4] Bacon RM¹, Kugeler KJ, Mead PS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease—United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Oct 3;57(10):1-9.
- [5] En France, un précédent rapport sur la maladie de Lyme publié par le HCSP en 2010 visait à élaborer des recommandations de prévention à l'attention du grand public et des professionnels de santé : Pr Ch. Perronne (pt), *Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir*, Haut Conseil de la santé publique, 29 janvier 2010, 13 p.
- [6] Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpynov S, et al. Bartonella henselae in Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 329-32.
- [7] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108-32.
- [8] Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wennerås C. First case of human "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5): 1956-59.
- [9] Loewenich von FD, Geissdörfer W, Disqué C, Matten J, Schett G, Sakka SG, Bogdan C. Detection of "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(7): 2630-35.
- [10] Henry M. Feder, Jr., M.D., Barbara J.B. Johnson, Ph.D., Susan O'Connell, M.D., Eugene D. Shapiro, M.D., Allen C. Steere, M.D., Gary P. Wormser, M.D., and the Ad Hoc International Lyme Disease Group. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease" *N Engl J Med* 2007; 357:1422-1430.
- [11] Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, Perronne C, Salomon J. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS), *Med Mal Infect*. 2009 Feb;39(2):108-15.
- [12] Klempner MS¹, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ, Wormser GP. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited, *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):665-9.
- [13] Maggi RG, Mozayani BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, et al. Bartonella spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 783-91.
- [14] Vayssier-Taussat M., Moutailler S., Michelet L., Devillers E., Bonnet S., Cheval J., Hébert C., Eloit M. Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe, *PLoS ONE* 2013 ; 8(11): e81439.doi:10.1371/journal.pone.0081439

[15] Un projet global pour la stratégie nationale de santé. Dix-neuf recommandations du Comité des "sages" » (Pt : Alain Cordier), », juin 2013, 147 p. : pp. 74-5.

[16] Haute Autorité de santé, Cadre de coopération avec les associations de patients et d'usagers (avril 2008)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre_cooperation_associations_patients_usagers.pdf

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
Le 28 mars 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr