



## **Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française**

Siège Social: 25 Boulevard Saint Jacques, 75014 Paris

Secrétariat: 30 Boulevard Pasteur, 75015 Paris

*Présidente* : Pr. F. ROBLOT, Infectiologie, Poitiers.

*Vice-Présidents* : Pr P. TATTEVIN, Infectiologie, Rennes

Dr S. ALFANDARI, Infectiologie, Hygiène hospitalière, Tourcoing.

*Secrétaire Générale*: Dr A. RICHE, Médecine Interne, Angoulême.

*Secrétaire Adjointe* : Dr E. VARON, Microbiologie, Paris.

*Trésorier*: Pr. C. RABAUD, Infectiologie, Nancy.

*Trésorier Adjoint* : Dr R. GAUZIT, Réanimation Chirurgicale, Paris.

## **Position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française à propos de la Maladie de Lyme**

Juillet 2016

Y. Hansmann<sup>1</sup>, C. Chirouze<sup>2</sup>, P. Tattevin<sup>3</sup>, S. Alfandari<sup>4</sup>, D. Christmann<sup>1</sup>, J.Salomon<sup>5</sup>, C. Michelet<sup>3</sup>, C. Rabaud<sup>6</sup>, F. Roblot<sup>7</sup>.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.

1 Service des maladies infectieuses et tropicales NHC, CHU de Strasbourg

2 Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Besançon

3 Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU de Rennes

4 Service de réanimation et maladies infectieuses, CH Tourcoing

5 Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest HUPIFO AHP, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

6 Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nancy

7 Service de médecine interne, maladies infectieuses et tropicales, CHU de Poitiers, INSERM U1070

La maladie de Lyme fait l'objet d'une médiatisation importante. De nombreux articles et émissions de radio et de télévision ont contribué à renforcer un sentiment d'état d'alerte concernant cette maladie. L'une des demandes principales des patients est de bénéficier d'une reconnaissance et d'une prise en charge adaptée de leur infection.

Le problème principal de la prise en charge de la maladie de Lyme concerne les formes tardives de cette infection, dont le diagnostic est souvent incertain et le traitement mal codifié, puisque les antibiotiques habituellement prescrits ne permettent pas toujours d'obtenir une amélioration significative. Cette situation est relativement rare par rapport à l'ensemble des cas de maladie de Lyme mais difficile à gérer pour les patients qui n'obtiennent souvent pas de réponse précise, en l'absence de certitude diagnostique et en l'absence de solutions thérapeutiques efficaces.

Dans ce contexte, et en accord avec l'avis du Haut Conseil de la santé Publique en date du 28 Mars 2014, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française tient à préciser sa position.

### **1- La maladie de Lyme est elle sous estimée en France ?**

La fréquence d'une maladie est calculée en fonction des critères que l'on utilise pour la définir. Selon les critères diagnostiques utilisés, la fréquence de cette maladie est variable. Le nombre de personnes présentant un accident cérébral vasculaire varie selon que l'on utilise le scanner cérébral plutôt que l'IRM cérébrale pour établir le diagnostic. De même, la fréquence de la maladie de Lyme peut varier selon la définition que l'on utilise.

On ne peut comparer que les études ayant utilisé les mêmes critères de définition, les mêmes tests et la même façon de comptabiliser les patients. Si l'on utilise la définition validée, qui associe la présence de signes cliniques évocateurs de la maladie de Lyme et une sérologie par test ELISA positive, nous pouvons comparer les données d'une population à l'autre. Ainsi, si l'on applique les mêmes outils de mesure, la fréquence de la maladie de Lyme dans certaines régions françaises (Alsace, Limousin) est équivalente aux données d'autres pays à forte endémie (1, 2). La référence de 2011 d'eurosurveillance citée dans l'OBS fait état d'une incidence allant de 1 à 350/100 000 habitants selon les pays. L'incidence en France est évaluée à 43/100 000 habitants sachant que dans certaines régions (Est, Limousin), cette incidence peut atteindre 200 / 100 000 donc parmi les taux d'incidence les plus élevés en Europe et dans le monde.

**Dans ces conditions on ne peut pas parler de chiffres discordants par rapports aux autres pays européens.**

Si l'on applique d'autres critères diagnostiques la fréquence varie. Par exemple si l'on part du principe que la sérologie n'est pas suffisamment sensible (ce qui revient à dire qu'une sérologie négative peut correspondre à la maladie), alors le nombre de patients pouvant avoir une maladie de Lyme est bien plus élevé. Il ne s'agit cependant pas d'une augmentation réelle de la fréquence de la maladie mais d'un cumul de cas, certains authentiques et d'autres hypothétiques.

## **2- Quelles sont les priorités pour la prise en charge des maladies vectorielles transmises par les tiques?**

**Etablir un diagnostic fiable pour proposer un traitement adapté :** Notre priorité est de soigner les patients. Notre responsabilité de médecin et de spécialiste est de traiter les patients à partir de données vérifiées. C'est ce que les anglo-saxons appellent l'Evidence-Based Medicine (médecine fondée sur des preuves), moins à risque d'erreur que l'Experience-Based Medicine ou, pire encore, l'Eminence-Based Medicine, pour laquelle quelques leaders communiquent leurs convictions par les medias grand public, puisque leur argumentation ne passe pas par les revues scientifiques.

Dans le cadre de la borréliose de Lyme la démarche s'appuie sur les connaissances acquises par l'observation des patients chez qui *Borrelia* a pu être isolée c'est à dire ayant un diagnostic de certitude, ce qui représente un fait rare en routine, car cette bactérie est difficile à mettre en évidence. A partir de l'observation de ces patients ayant eu une borréliose prouvée des déductions ont permis de faire progresser nos connaissances de la maladie. A l'inverse les patients n'ayant pas de façon certaine une borréliose de Lyme, ne peuvent pas représenter une source d'observation utile pour améliorer nos connaissances, du fait du risque d'erreur quant au diagnostic initial.

Cette observation nous a appris l'ensemble des symptômes que l'on rencontre dans la maladie de Lyme. Ces symptômes sont pour certains d'entre eux peu spécifiques, car ils peuvent être constatés dans de nombreuses autres maladies, en particulier d'autres maladies vectorielles. Tout l'enjeu de la démarche consiste par conséquent à établir un rapport entre des symptômes rapportés par un patient et la présence de *Borrelia*.

Les moyens dont nous disposons pour établir ce lien, ne sont pas tous parfaits. Parmi ces moyens, la sérologie tient une place importante. Elle a pour finalité d'être exacte pour la majorité des patients, idéalement sans faux négatif (un patient atteint de maladie de Lyme dont le test serait négatif) et sans faux positif (un patient qui serait atteint d'une autre maladie, mais pour qui le test de maladie de Lyme reviendrait positif). Aucune sérologie ne remplit parfaitement ces critères, mais les tests validés et recommandés sont ceux qui s'en rapprochent le plus.

### **3- Que sait-on sur la valeur diagnostique des sérologies ?**

La sérologie est un moyen indirect de mettre en évidence une infection. Les anticorps ont une spécificité relative et ne permettent pas de différencier une infection active d'une infection ancienne et guérie. A titre de comparaison, au cours de la syphilis, certains anticorps peuvent persister à vie, même après guérison (Ac tréponémiques). De même, une sérologie de maladie de Lyme positive ne doit pas être considérée comme une preuve que la maladie de Lyme est active, et que tous les symptômes présentés par le patient sont liés à cette maladie. Pour autant cela ne signifie pas qu'elle ne sert à rien. Elle est utilisée comme une aide au diagnostic.

L'imprécision qui lui est reprochée correspond à son manque de sensibilité lors de la phase primaire de la maladie, quand ces anticorps n'ont pas encore eu le temps d'apparaître dans le sang.

Les tests ELISA utilisés en première intention pour le diagnostic de la borréliose de Lyme, permettent de détecter plus de 90 % des patients au cours des formes tardives de la maladie. Ce point a été clairement démontré, sous l'égide de l'ECDC (European Center for Diseases Control) à partir d'un travail exhaustif reprenant l'ensemble des données de la littérature médicale. Il en résulte une excellente sensibilité, en particulier dans les formes articulaires et cutanées tardives. Pour les formes neurologiques, le test peut être pris en défaut en particulier au cours des neuroborrélioses précoces. Dans ces formes cliniques il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps dans le liquide cébrospinal (LCS), où ils apparaissent de façon plus précoce. La sensibilité au cours des neuroborrélioses tardives est excellente (3, 4).

Par ailleurs, les espèces de *Borrelia* qui ne seraient pas détectées par ces tests sont très minoritaires. Ces espèces ne peuvent par conséquent pas être à l'origine d'une baisse significative de la fiabilité du test.

Les tests Western blot ont comme avantage, par rapport aux tests ELISA, d'être spécifiques, ce qui permet d'éliminer les faux positifs du test ELISA. En revanche, leur sensibilité est, globalement équivalente à celle du test ELISA. De fait, en cas de test Elisa négatif, la réalisation d'un test Western Blot n'apporte rien, et n'est donc pas recommandée. Ce point a également fait l'objet d'études bien conduites.

Enfin l'existence d'espèces de *Borrelia* moins connues (différentes de *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*) a été utilisée comme argument pour expliquer le manque de sensibilité

des techniques diagnostiques comme la sérologie qui ne serait pas en mesure de détecter les anticorps spécifiques à ces espèces. Or si de nouvelles espèces de *Borrelia* ont bien été identifiées au cours de la maladie de Lyme, elles ne sont responsables que d'une infime minorité des cas de maladies de Lyme microbiologiquement documentées. A ce titre elles ne peuvent pas être considérées comme étant la cause ni d'un manque de fiabilité de la sérologie, ni d'une sous-évaluation significative de la fréquence de la maladie.

Aucun autre test à visée diagnostique n'a montré, à ce jour, des qualités supérieures, ni en France, ni dans les autres pays du monde.

D'autres techniques sont proposées (examen du frottis sanguins (5), PCR, test de stimulation lymphocytaire), mais aucune d'entre elles n'a pour l'instant atteint la même valeur diagnostique que la sérologie car elles manquent de spécificité.

Nous ne recommandons donc pas l'utilisation de ces tests, car ils sont pourvoyeurs de faux diagnostics, qui peuvent inquiéter à tort les patients, ou faire ignorer d'autres maladies pour lesquelles les traitements existent. Les conséquences des retards de prise en charge des patients pour qui un faux diagnostic de Lyme a été porté par ces tests non validés sont parfois désastreuses (6).

Nous pensons que l'utilisation à plus large échelle de ces tests nécessiterait de la part des laboratoires qui les ont mis à disposition une validation scientifique chez l'homme (certains de ces tests sont utilisés chez les animaux en médecine vétérinaire).

#### **4- Quels traitements pour quels patients :**

Les patients méritent une écoute attentive de la part de leur médecin. Le rejet ou l'ignorance du médecin face à la douleur du patient est insupportable pour eux et inacceptable pour tous.

Les traitements proposés par l'ensemble des sociétés savantes mondiales reposent sur les études thérapeutiques réalisées et publiées dans la littérature médicale scientifique (référéncée sur le site « PubMed »).

Au cours des phases dites primaire ou secondaire de la maladie, des traitements « courts » de 2 à 3 semaines ont clairement montré leur capacité à guérir la grande majorité des patients.

Pour les patients ayant des troubles chroniques, attribués à la borréliose de Lyme, les études thérapeutiques sont unanimes: aucune d'elle n'a montré un intérêt à prolonger les traitements antibiotiques (7). C'est à dire qu'un traitement non efficace après 2 à 3 semaines ne sera jamais plus efficace après plusieurs mois. Dans ces conditions, il ne faut pas prolonger ces traitements, avec des risques d'effets secondaires qui augmentent avec l'exposition.

Il est de notre devoir d'aider ces patients. Cependant, leur faire croire que la médecine s'est trompée n'est pas la solution. Ces patients ne retireront qu'un bénéfice limité et transitoire (au mieux) des multiples solutions thérapeutiques proposées, si le diagnostic initial est faux. C'est ce point qui devrait être l'objet de l'ensemble de nos efforts et qui devrait être travaillé avec les associations de patients.

## 5- Quelles mesures à mettre en place pour avancer efficacement dans la connaissance des maladies vectorielles

Nous demandons que les convictions des uns ou des autres ne soient pas affichées comme des preuves scientifiques. Tout progrès dans le domaine de la maladie de Lyme sera le bienvenu, et aucun médecin digne de sa fonction ne s'opposera à ce qui soulage les patients : quel en serait l'intérêt ?

Nos connaissances sur la maladie de Lyme doivent progresser et plusieurs équipes françaises travaillent dans cette direction. Ces équipes publient régulièrement dans des revues scientifiques internationales et il est important de les encourager à poursuivre. Beaucoup reste à découvrir, mais les doutes ne doivent pas laisser la place à des théories non validées qui mettent en danger les patients.

### En conclusion :

En écho aux recommandations du HCSP, la S.P.I.L.F soutient et s'implique dans les projets de recherche visant à identifier un groupe de patients présentant des signes cliniques persistant après morsure de tique afin de rechercher chez eux d'autres agents pathogènes éventuellement transmis par les tiques (autres espèces de *Borrelia* ou coinfections par *Bartonella*, *Anaplasma* etc...) et faire bénéficier ces patients de bilans exhaustifs standardisés pour envisager tous les diagnostics différentiels.

Les projets OHTICKS (qui vient d'obtenir un financement de l'ANR) et l'étude d'une cohorte de patients exposés aux morsures de tiques (projet présenté au PHRC 2017) permettront de répondre par de « l'evidence-based medicine » aux questions que se posent les patients et les médecins. Au regard des données issues de ces études, l'intérêt d'une révision de la conférence de consensus de 2006 pourra être reconsidéré. A ce jour cet intérêt n'est pas justifié par les données récentes de la littérature médicale.

### Références

1. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosa R Lyme Borreliosis in Europe. Euro Surveill. 2011 ; 16(27) :pli= 19906.
2. InVS : <http://www.invs.sante.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
3. Marques A. Laboratory diagnosis of Lyme disease – advances and challenges. Infect Dis Clin North Am. 2015 ; 29 : 295-307
4. ECDC. A systematic literature review on the diagnostic accuracy of serological test for Lyme borreliosis. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/lyme-borreliosis-diagnostic-accuracy-serological-tests-systematic-review.pdf>. 2016
5. Dessau R.B. Microscopy of human blood for *Borrelia burgdorferi* and *Babesia* without clinical or scientific rationale. Infectious Disease, février 2016, <http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2016.1144932>

6. Nelson C, Elmendorf S, Mead P: Neoplasms Misdiagnosed as “Chronic Lyme Disease” JAMA Intern Med 2015;175:132-3.
7. Berende A, ter Hofstede H JM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, van den Hoogen FH, Donders ART, Evers AWM, Kullberg BJ: Randomised trial of longer term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. N Eng J Med, 2016 ; 374 : 1209-20.

Remerciements : les auteurs remercient pour leur relecture attentive : B. Guery, X. Duval, C. Leport, A. Riché et JP. Stahl.