



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Paris, le 17 MARS 2016

Sous-direction de la prévention des risques infectieux
Bureau des maladies infectieuses, des risques infectieux
émergents et de la politique vaccinale
Christine Ortmans
Titre : chargée de mission maladies émergentes, zoonoses
Tél. 01 40 56 60 24
christine.ortmans@sante.gouv.fr

Pégase : D16-004793

Madame la Présidente,

Vous avez interrogé le ministère chargé de la santé sur la détection et la prise en charge de la Borréliose de Lyme (BL) et en particulier sur les mesures prises à ce sujet par les services de l'Etat.

Comme nous nous y étions engagés, nous avons introduit dans le code de la santé publique deux nouvelles dispositions issues de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 : l'une concerne la lutte contre les espèces végétales et animales dont la prolifération est nuisible à la santé humaine (article L.1338-1 à 5), l'autre concerne la mise en œuvre d'actions de sensibilisation de la population et de formation des professionnels de santé visant à limiter d'éventuelles contaminations par des maladies vectorielles (article L.1434-3-5°). Cet objectif sera intégré dans le schéma régional de santé mis en œuvre par les agences régionales de santé.

Suite au rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP)¹, ma direction s'est engagée à mettre en place des actions de prévention et d'information et a saisi les agences et experts de santé sur les questions en suspens.

1. Renforcer l'information des professionnels de santé de première ligne.

Afin de renforcer la sensibilisation et l'information des professionnels de santé, des fiches techniques simples et courtes ont été élaborées par un groupe d'experts sous l'égide de la DGS. Ces documents (cf. pièces jointes) s'adressent aux médecins de ville et aux directeurs des laboratoires de biologie médicale. Ils donnent des repères pour effectuer un diagnostic précoce et précisent la conduite à tenir, en particulier au cours des phases précoces de la pathologie.

Mme Marie Claude Perrin
Présidente de l'association Lyme sans Frontières
1A, place des orphelins
67000 Strasbourg

¹ Haut Conseil de la Santé Publique, La borréliose de Lyme, rapport du groupe de travail du 28 mars 2014 dans Collection Avis et Rapport

Ils ont été soumis aux sociétés savantes de neurologie, de rhumatologie, de dermatologie, de microbiologie et de pédiatrie, ainsi qu'au Collège de médecine générale, qui les ont validés. Ces documents synthétiques sont disponibles sur le site du ministère². De plus, une diffusion est en cours par l'intermédiaire des sociétés savantes susnommées. Ces documents seront également adressés aux agences régionales de santé, pour mise en ligne.

Par ailleurs, à la demande de la DGS, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) prépare, en lien avec l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'édition d'un nouveau document de la collection "Repères pour votre pratique". Cette collection s'adresse essentiellement aux professionnels de 1er recours (médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes etc.). Ce document synthétique, de 4 pages, a pour objectif de donner les informations les plus utiles pour la pratique de prévention. Il sera envoyé, via un large plan de diffusion au printemps 2016, à plus de 100 000 professionnels de santé, hors commandes ultérieures.

De plus, l'Inpes a également été saisi pour élaborer et diffuser une plaquette d'information sur la prévention de la borréliose de Lyme en direction du grand public. Ce document sera également diffusé aux professionnels de santé, aux acteurs nationaux institutionnels et à ceux de la société civile concernés. Une diffusion très large de ce document est prévue au printemps 2016.

2. Evaluer la validité des tests diagnostiques

Dans son rapport, le HCSP fait le constat suivant : « Cette diversité [des espèces pathogènes de *Borrelia*] est à l'origine des difficultés de diagnostic rencontrées en Europe par rapport aux Etats-Unis (P.26), et que « la composition des réactifs est très variable : il existe plus de 10 espèces de *Borrelia* et une absence de standardisation est à déplorer » et également que « de nombreuses réactions croisées existent : syphilis, facteurs rhumatoïdes, virus de l'Herpesviridae, CMV, EBV : » (P.28)

L'état des lieux réalisé à partir des informations fournies dans les notices adressées par les fabricants à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a concerné 42 réactifs type ELISA et 13 réactifs de type Western blot (P.28). Le HCSP précise que « Une partie des réactifs donnent des valeurs de performances correspondant aux recommandations » et « Toutefois, compte tenu de certaines insuffisances dans les protocoles d'études des performances adaptées à cette pathologie, de la disparité de composition des réactifs, il est difficile sur la base de ces éléments, d'apprécier, à ce jour, leur réelle valeur diagnostique » (P.29)

Dès lors, le HCSP recommande de « demander aux fabricants une mise en conformité des notices en complétant notamment la composition des réactifs et les données de performances » (P.29).

A l'issue de la publication du rapport et suivant les recommandations du HCSP, l'ANSM a réalisé, en 2015, un contrôle du marché des notices sur la base d'éléments réglementaires et scientifiques, prenant en compte les exigences essentielles de la directive 98/79/CE et les recommandations de l'EUCALB représentant l'état de l'art. Suite à l'évaluation des notices des réactifs dans le prolongement de l'état des lieux factuel réalisé par l'ANSM, un courrier a été adressé aux fabricants des tests pour une mise en conformité des notices.

² <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/maladie-de-lyme>

L'ANSM a également été saisie, le 4 mars 2015, pour le recensement des réactifs mis en œuvre dans les laboratoires de biologie médicale pour le sérodiagnostic de la Borréliose de Lyme (BL). Une évaluation technique des performances annoncées a également été demandée en lien avec le Centre national de référence (CNR) des Borrelia.

Dans le cadre du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale, mené par l'ANSM en 2014³, les 415 laboratoires déclarant réaliser la sérologie de Lyme ont reçu 3 échantillons (sérums lyophilisés) différents. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence les bonnes performances de réactifs de dépistage (IgG et IgM) utilisés en routine, mais aussi les difficultés d'interprétation des tests de confirmation de type Western Blot. Chaque laboratoire participant a reçu un compte rendu individuel récapitulant ses résultats, les réponses attendues ainsi que des informations sur l'interprétation des résultats d'une sérologie de dépistage en fonction de la clinique et des données épidémiologiques.

Un certain nombre de courriers d'associations dont j'ai été destinataire évoquent le rapport du Haut conseil de la santé publique (P.29) pour demander l'abandon du test ELISA en raison d'un « *manque de fiabilité* » au profit d'un test Western Blot. Si le Haut conseil de la santé publique dénonce des insuffisances dans certains protocoles d'étude des performances adaptées à la BL, et des imprécisions sur la composition du réactif dans les notices, il conclut toutefois qu' « *Une sérologie en deux temps est et reste recommandée* » (P.31). Il précise que la sérologie en « un temps » préconisée aux Etats-Unis est réalisée « *dans un cadre de la surveillance de cette pathologie et pas dans le cadre d'une prise en charge complète d'un patient* ». Je cite : « *La technique de confirmation représentée par le Western Blot (WB) ou immunoempreinte démontré par quelques études comme étant moins sensible mais plus spécifique. Il faut être vigilant en cas d'utilisation en première intention du WB car il existe des réactions croisées donnant des résultats faussement positifs* ». Enfin, « *L'interprétation de la recherche d'Anticorps doit toujours se faire au regard du tableau clinique* » (P.27).

3. Inscrire la Borréliose de Lyme sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO)

Le 28 juillet 2015, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a répondu à la saisine relative à la surveillance des cas de borréliose de Lyme en France et en Europe et sur la pertinence de la déclaration obligatoire de la Borréliose de Lyme comme outil de surveillance⁴.

Il apparait que la borréliose de Lyme ne correspond pas aux critères pour proposer une déclaration obligatoire : les caractéristiques de la maladie, comme sa fréquence importante et la difficulté de définition de cas, liée au polymorphisme clinique de la BL, rendent difficile la mise en œuvre d'une déclaration obligatoire.

Pour figurer sur cette liste, les maladies doivent répondre à deux types de critères.

Des critères principaux, par ordre d'importance (BEH 1999)⁵ :

- les maladies qui justifient de mesures exceptionnelles à l'échelon international que le ministère de la Santé doit déclarer à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- les maladies qui nécessitent une intervention urgente à l'échelon local, régional ou national : leur signalement déclenche des enquêtes, des mesures préventives et des mesures correctives pour agir sur la source de contamination ;

³ Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale 14BAC2, ANSM, Octobre 2015

⁴ Réponse saisine « Surveillance des cas de borréliose de Lyme en France et en Europe » remis le 21 juillet 2015

⁵ BEH 1999 (47) 197-9 http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9947/beh_47_1999.pdf.

- les maladies pour lesquelles une évaluation des programmes de prévention et de lutte menés par les pouvoirs publics est nécessaire pour en mesurer l'efficacité et au besoin les adapter ;
- les maladies graves dont il est nécessaire d'évaluer et de suivre la létalité, la morbidité et le risque de séquelles ;
- les maladies pour lesquelles il existe un besoin de connaissances comme les maladies émergentes ou mal connues.

Des critères de faisabilité :

- la maladie ne doit pas être trop fréquente pour garantir un bon niveau de notification et permettre une réponse rapide des services déconcentrés ;
- la disponibilité d'une définition ou d'une classification des cas simple et spécifique pour que la déclaration soit facile ;
- la déclaration doit être acceptée par le milieu médical et par la société ;
- le coût de mise en œuvre de la surveillance pour les acteurs doit rester proportionné aux enjeux de santé publique que présente la surveillance de la maladie.

En France, la BL est une pathologie trop fréquente : l'estimation du nombre de cas en 2014 par le Réseau Sentinelles était de 26 000 cas et un tel nombre n'est pas compatible avec une validation de chaque cas individuel. Or, toute DO doit être validée par l'ARS. Cela représenterait un coût humain trop important par rapport au bénéfice pour la population. En effet, son diagnostic chez un patient n'entraîne pas d'intervention urgente de la part de l'Etat pour le reste de la population ou l'entourage du patient (comme par exemple pour les infections invasives à méningocoque) : il n'y a ni contagiosité ni potentiel épidémique.

La BL est aussi trop complexe du fait de la difficulté de définition de cas et la nécessité de validation multidisciplinaire.

Par ailleurs, la mise sous DO n'est pas gage d'exhaustivité. L'InVS estime la sous-déclaration entre 10 et 80% selon les pathologies.

L'InVS affirme que « les systèmes actuellement en place permettent de répondre aux objectifs de surveillance de la BL : le Réseau Sentinelles permet d'estimer l'incidence nationale et ses tendances et des études ponctuelles de l'InVS/Cire et le CNR permettent d'estimer les incidences régionales et infrarégionales ».

Entre 2000 et 2014, des études d'incidence régionale de la borréliose de Lyme ont été menées par cinq Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire) de l'InVS : Alsace, Limousin, Rhône-Alpes Franche Comté et Aquitaine. L'ARS Alsace et l'InVS ont récemment publié des résultats intermédiaires d'une étude InVS/Cire (ALSA(CE)TIQUE), à laquelle 387 médecins ont participé entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2014.

D'autres systèmes, comme le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui permet d'évaluer le poids de la maladie en termes d'hospitalisation et ses tendances, complètent la surveillance nationale de la BL.

L'InVS conclut que « les données obtenues sont cohérentes entre les différents systèmes et indiquent une stabilité de ces indicateurs dans le temps ainsi qu'une diversité régionale importante ».

Les données épidémiologiques, dont les études régionales d'incidence de la BL, sont disponibles sur le site de l'InVS

(<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>)

Au niveau européen, depuis 2010, des réflexions sont en cours sur la pertinence et la faisabilité d'une surveillance européenne mais un groupe d'experts réuni en 2010 et 2011 par l'ECDC a conclu qu'une déclaration de BL n'était ni faisable ni pertinente au niveau européen.

L'InVS conclut que *« Au total, la surveillance de la BL par la DO ne permettrait pas de mieux répondre aux objectifs définis de la surveillance. En effet, la BL ne correspond pas aux critères pour proposer la surveillance d'une maladie infectieuse par la DO (CSHPF, séance du 16 avril 1999) en particulier la fréquence importante de la maladie, la difficulté de la définition des cas et la nécessité d'un recours à une expertise collégiale pour la validation des cas. La DO risquerait de fournir des données de mauvaise qualité, d'exhaustivité variable selon les régions et difficile à quantifier. Les données de la DO risqueraient d'être ininterprétables et en particulier pour l'orientation des politiques publiques. »*

Par contre, l'InVS propose d'améliorer la surveillance des neuroborrélioses par un réseau de médecins hospitaliers volontaires (neurologues, infectiologues, internistes).

4. Évaluer les risques de transmission non vectorielle

La DGS a saisi le HCSP pour évaluer les risques de transmission par voie sexuelle et materno-fœtale et via les produits sanguins labiles et les greffes d'organes ou de cellules.

La réponse est attendue au cours du premier semestre 2016.

5. Inclure la BL dans la liste des affections de longue durée

Le dispositif des affections de longue durée (ALD) permet la prise en charge de patients atteints d'une maladie chronique qui nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique coûteuse par l'exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire par une prise en charge intégrale de leurs frais de traitement, dans la limite du périmètre remboursable.

L'ALD peut également être accordée en cas d'affection grave, caractérisée, de forme évolutive ou invalidante et reconnue par le contrôle médical, ne figurant pas sur cette liste mais nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois et une thérapeutique coûteuse (affections dites « hors liste »), comme les cancers par exemple.

Les stades primaire et secondaire de la Borréliose Lyme ne relèvent donc pas du dispositif d'ALD. La phase tertiaire ou tardive de la Borréliose de Lyme correspond à une pathologie qui n'aurait pas été traitée. Le traitement préconisé en France et en Europe se fonde sur une antibiothérapie d'une durée de 10 à 28 jours selon les formes de la pathologie, exceptionnellement 90 jours. Dans ce dernier cas, une ALD pourrait être demandée en raison de la durée du traitement, pour les personnes concernées, par exemple les personnes souffrant de troubles neurologiques tels que décrits dans les critères médicaux définissant les « formes graves des affections neurologiques et musculaires ». Cette disposition est déjà introduite dans le code de la sécurité sociale (décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011, portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré).

6. Prolonger les traitements

Concernant les traitements, le HCSP s'est inspiré des recommandations internationales : « *Un certain nombre de recommandations scientifiques issues de plusieurs conférences de consensus ont été arrêtées à l'échelon international, européen et national, concernant les démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives* ». (P.27)

Publiées en 2011 par les experts appartenant à huit pays différents, les recommandations de l'EUCALB sont le produit d'une analyse nouvelle de la littérature existante à la lumière des particularités européennes» (P.27).

Les recommandations thérapeutiques évoquées dans le rapport du HCSP sont comparables à celles proposées par la conférence de consensus de 2006, à savoir : de l'amoxicilline ou une cycline aux stades précoces et une céphalosporine de 3^{ème} génération à un stade plus avancé (P.35). La durée de l'antibiothérapie n'est pas évoquée par le HCSP mais déjà en 2006, une antibiothérapie d'une durée de 90 jours (3 mois) est préconisée en cas d'arthrite chronique récidivante. Les différents modes d'administration, par voies orale ou injectable, sont évoqués dans les deux documents. Toutefois, il est précisé qu'« *il existe des inconvénients incontestables à une utilisation prolongée d'antibiotiques en termes d'effets indésirables au niveau personnel et, sur le plan écologique, de modifications des flores facilitant la sélection des mutants bactériens résistants* ». (P.36). En l'absence de nouvelles molécules sur le marché, le développement de bactéries multi résistantes dans les hôpitaux et en ville s'avère être un véritable problème de santé publique.

Concernant les traitements et en particulier les antibiothérapies, le HCSP énonce que « *A la phase tertiaire, l'efficacité de l'antibiothérapie est plus incertaine, parfois même nulle, le rôle de la bactérie responsable s'étant peut être effacé devant des phénomènes réactionnels dit immunologiques. Même des cures répétées d'antibiotiques, même l'utilisation d'antibiotiques à forte pénétration intracellulaire comme les macrolides ne permettent pas nécessairement des guérisons* ».

Il s'avère que des antibiothérapies prolongées et /ou répétées peuvent provoquer des effets secondaires graves pour le patient mais aussi des conséquences pour la population. L'épidémiologie des multirésistances et la pénurie de nouveaux antibiotiques font de la lutte contre la résistance des bactéries aux antibiotiques un enjeu de santé publique majeur. Aujourd'hui, malgré la mobilisation, le nombre de victimes (mortalité, morbidité) ne cesse d'augmenter, avec des prévisions de plus en plus pessimistes. Ainsi en France, plus de 12500 décès seraient liés à une bactérie multi résistante chaque année.⁶

7. Doter la recherche de moyens supplémentaires

C'est une priorité. A ce titre, l'Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé (AVIESAN) a été saisie par les services de la DGS pour définir les thèmes pouvant relever d'une expertise en recherche notamment concernant l'implication possible dans la symptomatologie observée d'agents infectieux, connus ou nouveaux, transmis par les tiques ou la recherche de nouveaux marqueurs biologiques d'une infection active due à des *Borrelia* aux différentes phases de la maladie ou des recherches en sciences humaines et sociales.

Les dirigeants de l'Institut Thématique d'AVIESAN en charge de l'infectiologie (I3M) ont été sensibilisés à la problématique, de façon à ce que celle-ci soit au cœur des priorités de recherche

⁶ Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques : Tous ensemble sauvons les antibiotiques. Jean Carlet et Pierre Le Coz

décidées désormais annuellement au niveau national dans des commissions spécialisées (voir à ce sujet le « Plan d'action pour l'organisation de la programmation de la recherche en santé » mis en ligne par AVIESAN).

En conclusion, plusieurs données rendent cette maladie complexe : son polymorphisme, le délai d'apparition entre l'infection et les différents symptômes, le mode de transmission vectorielle, la diversité des espèces de *Borrelia* présentes sur notre continent (à l'inverse du continent américain où *B.burgdoferi* ss. est la principale responsable des borrélioses chez l'homme⁷).

Si la Borréliose de Lyme est restée une pathologie longtemps inexplorée pour différentes raisons, je peux vous assurer qu'il n'y a pas de déni de la part de mes services ni de la part des agences régionales de santé, que tout est mis en œuvre pour améliorer la prévention de la maladie et la prise en charge des patients, sachant que des questions subsistent (par exemple, le rôle éventuel d'agents infectieux co-pathogènes transmis lors de piqûres de tique) et qu'elles devront faire l'objet de recherches complémentaires.

Face à votre engagement pour faire connaître ou reconnaître cette pathologie longtemps ignorée, je tiens à vous assurer de toute l'attention que je porte à ce dossier. Les services de l'Etat, les agences sanitaires et les experts médicaux ont été mobilisés pour apporter des réponses à vos questions et de nombreuses actions ont été initiées : une information destinée aux médecins et responsables de laboratoire de biologie est d'ores et déjà disponible et en cours de diffusion via les réseaux professionnels ; dès cet été, de nouveaux documents seront distribués aux professionnels de santé de première ligne et au grand public ; les notices des tests ont été complétées et des contrôles qualité portant sur les sérologies de la BL ont été réalisés dans les laboratoires de biologie médicale ; la surveillance épidémiologique va être renforcée notamment en ce qui concerne les neuroborrélioses ; les chercheurs ont été saisis pour présenter de nouveaux projets...

A l'instar du HCSP, j'attire l'attention sur le risque d'« *une dérive qui ferait abandonner des recherches diagnostiques appropriées et adaptées. Devant des signes subjectifs d'étiologie indéterminée, la BL doit être évoquée mais il est important de se poser la question d'un autre diagnostic à rechercher et de s'interroger sur les responsabilités éventuelles d'autres agents infectieux.* » (P.36). La direction générale de la santé doit également être garant de la qualité des soins de l'ensemble de la population et veiller à l'utilisation appropriée des médicaments disponibles, en particulier pour ralentir l'apparition des souches résistantes aux antibiotiques.

J'espère avoir répondu à vos interrogations et reste attentif sur les différents points en cours (recherche, évaluation des traitements). Ma direction est à votre disposition si vous souhaitez rencontrer les personnes chargées de ce dossier.

Je vous prie d'agréer, madame la Présidente, l'assurance de mes sincères salutations.


Le Directeur Général de la Santé,

⁷ La Borréliose de Lyme ; Revue francophone des laboratoires – Décembre 2013 – N° 457//35 ; F. Schramm, A.Grillon, S. De Martino, B. Jaulhac

Professeur Benoît VALLET