

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 Micouveau, 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.

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 **systèmes 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.