

ANNÉE 2019

N° 26

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille CORNANGUER

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2019

*Perception des autotests maladie de Lyme par les
pharmaciens d'officine et leurs équipes*

Président : **Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie**

Membres du jury : **Mr Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie et de
Mycologie médicale**

Mme Solène BAHIER, Pharmacien d'officine

Remerciements

Je souhaite remercier les membres de mon jury qui me font honneur de leur présence :

Monsieur Le Pape, professeur de Parasitologie et de Mycologie médicale à la faculté de pharmacie de Nantes, qui m'a montré son intérêt pour ce sujet et qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je vous remercie également pour votre enseignement en PACES fort intéressant de cette matière captivante qu'est la Parasitologie.

Madame Nathalie Caroff, professeur de Bactériologie à la faculté de pharmacie de Nantes, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre enseignement en Bactériologie et en TP dont je garde un excellent souvenir.

Madame Solène Bahier, pharmacien titulaire à la pharmacie de la Halle à Saint Jean de Boiseau et maître de stage.

Mes sincères remerciements à tous mes confrères, consœurs et collègues préparatrices qui m'ont fait grandir dans cette profession et en qui je serais éternellement reconnaissante :

A l'équipe de la pharmacie du Bois d'amour à Pont Aven, ma première équipe qui m'a donné l'envie de travailler en officine et qui m'a appris la rigueur du métier. A l'équipe de la pharmacie Charbonnier à Prinquiau dont je me souviendrais de la gentillesse de Lola et de la bonne humeur permanente de Sophie. A l'équipe de la pharmacie de la Halle à Saint Jean de Boiseau : Solène, Célia, Séverine et Noémi. Je ne vous remercierais jamais assez pour votre apprentissage, votre patience, pour toutes les réponses à mes questions lors de mon stage, votre gentillesse, votre enthousiasme et surtout pour votre humour (ça aide grandement pendant ces longues journées à l'officine). Je ne retiens que des bons souvenirs de mon passage chez vous. Aux équipes des pharmacies de l'Océan et de la Gare à Saint Nazaire, dont les pharmaciens titulaires respectifs Monsieur Le Cardinal et Madame Hocquet ont permis ma première expérience de pharmacienne, en les remplaçant. Je les remercie de la confiance qu'ils m'ont accordé. Une pensée également à toutes mes collègues préparatrices Sandra, Sophie, Héloïse, Christine et Tiffanie qui m'ont appris énormément de choses et sans qui les heures creuses auraient été plus longues.

A mes collègues de Phoenix Pharma, et plus particulièrement Sabine, sans qui venir tous les soirs après les cours durant près de 3 ans n'aurait pas été pareil. Merci pour tous ces moments de rigolade, d'amitié et de soutien.

A ma famille et à mes amis, pour leur soutien, leur écoute, leurs encouragements pendant mes études :

A mes parents, à mes petites sœurs Léna & Clémentine, à mes grands-parents et à ma mamie. Mais aussi à ma « belle-famille », qui a toujours su m'encourager. Une pensée pour Valérie qui m'a accueilli à bras ouverts chez elle et chez qui revenir dans ce petit coin de Bretagne est toujours un immense plaisir.

A Robin, mon fiancé, ma plus belle rencontre. C'est vraiment à toi que je dédie mon travail car tu en as vu le commencement et l'aboutissement, et tu as toujours cru en moi quand je voulais tout laisser tomber. Merci pour m'avoir supporté et me rassurer, même si tu avais l'impression que je ne t'écoutais pas. Je ferais exactement la même chose pour toi, avec tout mon amour, lors de tes études d'infirmier et pour notre nouvelle aventure de vie qui commence en septembre.

A mes meilleures amies, Isabelle, Nolwenn, & Alexiane, toujours présentes 10 ans après le lycée et avec qui chaque moment passé me remet le moral au beau fixe. Merci pour m'avoir toujours écoutée et conseillée. Merci de partager avec moi les plus beaux moments de ma vie, venus et à venir (et à votre aide pour le mariage !). A mes amis Nantais & Bretons (le groupe de la « Moule qui s'saoule »), à toutes ces belles rencontres avec qui j'ai passé des soirées de folie, de lâcher-prise, des grands moments de fous rires, et d'amitié. A Sakura qui m'a aidé à rédiger cette thèse en venant grimper sur mon bureau et poser, au calme, ses pattes sur le clavier.

Serment de Galien

« Je Jure, en présence des maîtres de la faculté, et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. » (1)

Table des matières

Remerciements	1
Serment de Galien	3
Table des illustrations	7
Liste des abréviations.....	10
INTRODUCTION	12
I- Rappels bibliographiques sur la maladie de Lyme	13
I-1- Agent causal.....	13
I-2- Données épidémiologiques	15
I-2-1- Données mondiales	15
I-2-2- Données européennes.....	16
I-2-3- Données nationales	16
I-2-4- Données régionales et départementales	17
I-2-5- Etudes de séroprévalence	19
I-3- Vecteur et modalités de transmission	19
I-4- Clinique	23
I-4-1- La phase localisée précoce	26
I-4-2- La phase disséminée précoce	26
I-4-3- La phase tardive.....	28
I-5- Diagnostic de la maladie de Lyme	29
I-5-1- Diagnostic direct	29
I-5-2- Diagnostic indirect	32
I-5-3- La démarche bioclinique.....	37
I-6- Polémique	49
I-7- Thérapeutique et prévention	50
I-7-1- Prise en charge thérapeutique	50

I-7-2- Stratégies de prévention	53
II- Les autotests dans la maladie de Lyme.....	56
II-1- Généralités sur les autotests	57
II-1-1- Caractéristiques des autotests	57
II-1-2- Cadre réglementaire.....	65
II-1-3- Développement des autotests	69
II-2- Autotests de détection de la maladie de Lyme	73
II-2-1- Présentation générale	73
II-2-2- Principe de fonctionnement.....	75
II-2-3- Limites d'utilisation	78
II-3- Implication du pharmacien d'officine.....	83
II-3-1- Monopole	83
II-3-2- Formation	84
II-3-3- Rôle du pharmacien.....	85
III- Enquête sur la vision officinale (pharmaciens et équipe) de l'autotest revendiquant le dépistage de la maladie de Lyme.....	87
III-1- Méthodologie de l'enquête	87
III-1-1- Objectifs de l'enquête	87
III-1-2- Contenu du questionnaire.....	88
III-1-3- Diffusion et recueil des questionnaires.....	92
III-2- Analyses et commentaires des résultats	92
III-2-1- Informations préliminaires.....	93
III-2-2- Premier axe : Formations et aisance de dispensation des autotests.....	95
III-2-3- Deuxième axe : Disposition et dispensation d'autotests Lyme en pharmacie	98
III-2-4- Troisième axe : Position des pharmaciens en regard de la polémique autour de la maladie de Lyme	110
III-2-5- Biais de l'enquête	112

III-2-6- Conclusion de l'enquête	112
CONCLUSION	113
Annexes	114
Bibliographie	120

Table des illustrations

FIGURES

Figure 1 : Nouvelle classification des Spirochètes, proposée en 2014 (5).....	13
Figure 2 : Vue microscopique des spirochètes sur fond noir (5)	14
Figure 3 : Aire de répartition mondiale des souches pathogènes impliquées dans la Borréliose de Lyme	15
Figure 4 : Taux moyens d'incidences annuelles estimées de la Borréliose de Lyme par région par le réseau Sentinelles, en 2016 (9)	17
Figure 5 : Estimations des incidences départementales entre 2000 et 2012 d'après la surveillance du CNR et les études InVS/CIRE (12).....	18
Figure 6 : Distribution des vecteurs de la Borréliose de Lyme (18)	20
Figure 7 : Cycle de transmission de la bactérie pathogène de la Borréliose de Lyme (19)	20
Figure 8 : Répartition mondiale des vecteurs Ixodes sp et des bactéries Borrelia sp transmises (20)	21
Figure 9 : Les trois stades de la maladie de Lyme (27).....	23
Figure 10 : Erythèmes migrants typiques [A] (29) et [B] (19)	26
Figure 11 : (A) Lymphocytome borrélien sur le lobe de l'oreille chez un enfant ; (B) Erythèmes migrants multiples (26)	27
Figure 12 : Exemple d'immunoblot de sérum de borréliose de Lyme (41)	33
Figure 13 : Cinétique des IgM et des IgG lors d'une infection à Borrelia (52)	39
Figure 14 : Arbre décisionnel selon le CDC pour la recherche des anticorps avec un test WB (41)	40
Figure 15 : La démarche bioclinique, selon le CNR de Strasbourg (58)	42
Figure 16 : Intensité de la réponse en anticorps selon les formes cliniques (39).....	45
Figure 17 : Retrait d'une tique (73)	55
Figure 18 : Modèle type d'une cassette bandelette-test.....	59
Figure 19 : Schéma d'une bandelette d'immuno-chromatographie en mode latéral.....	60
Figure 20 : Technique ICT directe sur un échantillon positif	61
Figure 21 : Technique ICT directe sur échantillon négatif	61
Figure 22 : Technique ICT indirecte sur un échantillon positif	62
Figure 23 : Technique ICT indirecte sur un échantillon négatif	62
Figure 24 : Distribution des populations dans le cas d'un test quantitatif (80).....	64

Figure 25 : Exemple de courbe de ROC (80).....	65
Figure 26 : Schéma récapitulatif de la situation réglementaire des autotests (83).....	68
Figure 27 : Répartition du CA des industries de santé en France (85).....	69
Figure 28 : Cassette test, image issue de la notice d'utilisation MyTest® Lyme.....	73
Figure 29 : Poste occupé par les participants au sein de leur pharmacie.....	94
Figure 30 : Localisation de la pharmacie d'exercice des participants.....	94
Figure 31 : Les différents moyens de formation initiale et continue sur les autotests	95
Figure 32 : Les moyens de formations initiale et continue sur les autotests en fonction du statut	96
Figure 33 : Auto-évaluation binaire du niveau de formation	97
Figure 34 : Auto-évaluation binaire du niveau de formation, en fonction de la source de formation.....	97
Figure 35: Aisance lors de la dispensation d'un autotest en général	98
Figure 36: Auto-évaluation du niveau de connaissances de la maladie de Lyme	99
Figure 37 : Auto-évaluation du niveau de connaissances de la maladie de Lyme, en fonction du profil	99
Figure 38 : Possession d'autotests maladie de Lyme dans la pharmacie d'exercice, tous statuts confondus.....	100
Figure 39: Motif de non possession d'autotest Lyme, tous profils confondus.....	100
Figure 40 : Possession d'autotests maladie de Lyme, réponse des pharmaciens titulaires..	101
Figure 41: Motif de non possession par les pharmaciens titulaires	101
Figure 42: Estimation de la vente d'autotest maladie de Lyme au sein des pharmacies enquêtées.....	102
Figure 43 : Ventes d'autotests maladie de Lyme au sein des pharmacies détentrices	103
Figure 44 : Fréquence de vente d'autotest maladie de Lyme.....	104
Figure 45: Retours de patients avec un autotest maladie de Lyme.....	107
Figure 46: Retours de patients envers les praticiens ayant dispensé un autotest	107
Figure 47: Intérêt de l'autotest dans le dépistage de la maladie de Lyme	109
Figure 48: Prise en connaissance du rapport de l'Académie de pharmacie parmi les praticiens estimant que l'autotest présentait un intérêt	110
Figure 49: Prise en connaissance du rapport de l'Académie de pharmacie parmi les participants estimant que l'autotest de ne présente pas d'intérêt	110

Figure 50: « Etes-vous au courant de la polémique sociétale autour de la maladie de Lyme ? »	111
Figure 51: Position des praticiens par rapport à l'avis des associations de malades	111

TABLEAUX

Tableau I : Définitions de cas pour la Borréliose de Lyme (28).....	25
Tableau II: Sensibilité (%) de la culture selon la forme clinique, d'après (50)	30
Tableau III : Sensibilité (%) de la PCR en fonction de la forme clinique, d'après (39)	31
Tableau IV: Performances des tests diagnostiques recommandés, HAS juin 2018.....	35
Tableau V : Principaux antigènes retrouvés dans la composition des tests diagnostiques (11)	36
Tableau VI : Critères diagnostiques biologiques selon les recommandations de l'EUCALB (2011) et du consensus de la SPILF (2006)	38
Tableau VII : Sensibilité des tests sérologiques et présence de la classe d'anticorps selon le stade de la BL (13)	43
Tableau VIII : Diagnostic biologique lors de la phase précoce disséminée, par le CNR des Borrelia, selon les recommandations de la SPILF	44
Tableau IX : Diagnostic biologique lors de la phase tardive, par le CNR des Borrelia, selon les recommandations de la SPILF	46
Tableau X : Antibiothérapie des différentes manifestations clinique de la Borréliose de Lyme (65)	51
Tableau XI : Utilité des autotests en 3 groupes (utile, à valider, à éviter), issu du rapport de l'Académie de pharmacie	72
Tableau XII : Les différents modèles d'autotests maladie de Lyme commercialisés en France	74
Tableau XIII : Contenu des kits d'autotests	75
Tableau XIV : Interprétation d'un autotest selon les situations (1), (2) et (3)	77
Tableau XV : Synthèse de la qualité de la composition et des performances dans les notices au regard des recommandations (48).....	79
Tableau XVI: Professions ayant déjà vendu un autotest maladie de Lyme	103
Tableau XVII : Contextes de demandes spontanées d'autotest maladie de Lyme	105
Tableau XVIII : Contextes de conseil par le praticien d'autotest maladie de Lyme	106
Tableau XIX : Conseils associés à la dispensation d'un autotest maladie de Lyme	108

Liste des abréviations

BL	Borréliose de Lyme
<i>Bb</i> sl	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato
CDC	Center for Disease Control
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
CIRE	Cellules Interrégionales d'Epidémiologie
CNR	Centre de Recherche National
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
EM	Erythème migrant
ACA	Affections cutanées chroniques
SPPT	Syndrome Persistant Polymorphe après une possible piqure de Tique
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
FDA	Food And Drug Administration
EUCALB	European Union Concertis Lyme Borreliosis
ESGBOR	European Study Group on Lyme Borreliosis
LCR	Liquide céphalorachidien
PCR	Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
WB	Western-Blot
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DM	Dispositif médical
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
MVT	Maladies Vectorielles à Tiques
LBM	Laboratoire d'analyses médicales
EBM	Examen biologique médical
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostic
ICT	Immuno-chromatographie

VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
SJBM	Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux

INTRODUCTION

La borréliose de Lyme est une zoonose infectieuse, due à des espèces de *Borrelia burgdorferi* sensu lato (sl), pouvant être transmise à l'Homme par des piqûres de tiques infectées par ce complexe bactérien. Cette pathologie infectieuse à transmission vectorielle est décrite pour la première fois chez l'homme en 1976 suite à des cas d'arthrite chez des enfants aux Etats-Unis, dans le comté de Lyme d'où le nom qui lui a été attribué (2). C'est donc une zoonose, à caractère non contagieux, dont le vecteur fut identifié en 1982 par Willy Burgdorfer. Il découvre l'implication d'une tique, responsable de la transmission de spirochètes, une forme de bactérie, à l'origine de la Borréliose (3). Cette pathologie fait l'objet d'une large médiatisation, et a entraîné une polémique scientifique et sociétale autour de sa prise en charge, de son diagnostic et de sa reconnaissance en tant que maladie chronique. Dans un contexte où les tests en laboratoires d'analyses médicales sont jugés peu performants, des sociétés distributrices proposent des autotests, dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, indiqués dans le dépistage rapide de la maladie de Lyme. Ces dispositifs sont disponibles dans les pharmacies d'officine et invitent les patients à « s'auto-diagnostiquer » la maladie de Lyme. Les autorités de santé, l'Académie de pharmacie et des groupes de biologistes ont rendu leurs avis et recommandations sur ces autotests prétendant apporter un diagnostic sur cette pathologie très particulière. Grâce à une enquête destinée aux pharmaciens et leurs équipes officinales, nous verrons comment pharmaciens, préparateurs, étudiants en pharmacie, perçoivent ces autotests et en estiment la pertinence. Les résultats de cette enquête, réalisée dans plusieurs départements français, seront détaillés après une partie introductive sur la pathologie en elle-même, suivie d'une partie établissant les moyens diagnostics actuels en vigueur qui serviront de référence par rapport à l'utilisation d'un simple autotest. Enfin une troisième partie sera consacrée aux généralités sur les autotests afin d'introduire la présentation des autotests indiqués dans le dépistage de la maladie de Lyme, disponibles sur le marché français.

I- Rappels bibliographiques sur la maladie de Lyme

Cette première partie sera consacrée aux différents aspects de la maladie de Lyme avec tout d'abord la description de l'agent causal puis des points d'épidémiologie permettant d'avoir une vision sur l'étendue de la zoonose et comprendre quel est le vecteur qui dissémine la maladie. Ensuite, nous aborderons les différents aspects cliniques de la Borréliose, comment elle est diagnostiquée et prise en charge puis comment elle peut être prévenue.

I-1- Agent causal

La Borréliose de Lyme est une pathologie d'étiologie bactérienne due à un agent de la famille des Spirochètes. La bactérie incriminée appartient à un complexe appelé *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*, au sens large). Depuis la nouvelle classification d'Adeolu et Gupta en 2014 (figure 1), les agents à l'origine des fièvres récurrentes et ceux de la borréliose de Lyme qui étaient regroupés dans un seul et même genre (le genre *Borrelia*) sont maintenant discernables par la création du nouveau genre *Borreliella*¹ incluant exclusivement le complexe *B. burgdorferi s.l.* (4).

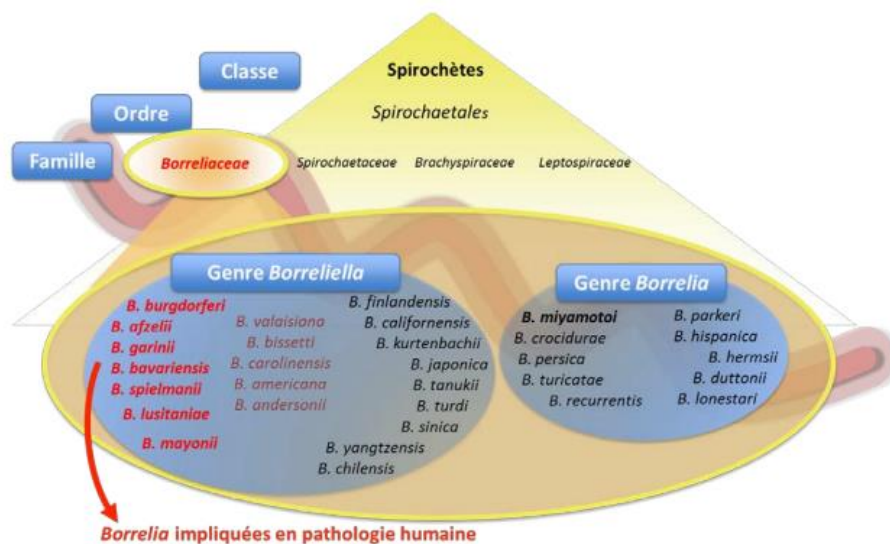


Figure 1 : Nouvelle classification des Spirochètes, proposée en 2014 (5)

Cette distinction claire, exposée schématiquement figure 1, devrait aider à améliorer le diagnostic de ces deux pathologies, et leurs traitements. Les bactéries du genre *Borrelia*

¹ Nous emploierons néanmoins l'ancien genre, *Borrelia*, car il est largement repris dans la littérature servant de référence lors de la rédaction de cette thèse.

possèdent les caractéristiques des spirochètes. Ce sont des bactéries extracellulaires, avec une morphologie hélicoïdale, flexibles et mobiles grâce à des flagelles qui leur confèrent des mouvements de rotation, de torsion et de compression. Leur taille avoisine les 5 μm à 35 μm de long et font entre 0,1 et 0,3 μm de large. Elles ne sont pas visibles à la coloration de Gram et sont visibles au giemsa ou en microscopie optique à fond noir (figure 2) et en fluorescence (5). La paroi des bactéries du genre *Borrelia* présente de nombreuses lipoprotéines de surface douée d'une grande variabilité d'expression et donc d'adaptation à des hôtes et environnements différents. Ces lipoprotéines sont des structures antigéniques importantes capables d'engendrer une réponse immunitaire. Les lipoprotéines Osp (de A à F) ou encore VlsE en font partie mais aussi la flagelline (antigène de flagelle, commun aux spirochètes) et les protéines de la famille Bmp.

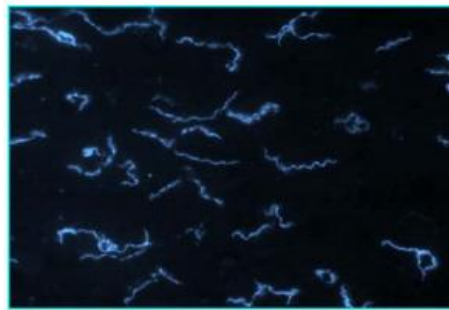


Figure 2 : Vue microscopique des spirochètes sur fond noir (5)

La bactérie *Borrelia* est capable d'infecter une tique lors de son repas sanguin, via la salive, sur un hôte contaminé. La tique contaminée à son tour deviendra le vecteur de la transmission à un hôte mammifère lors d'un second repas sanguin. Le cycle évolutif de *Borrelia* se caractérise par plusieurs étapes. Au moment du repas sanguin, la tique dépose au niveau du derme de l'hôte la salive et les spirochètes. Lors de son franchissement de la barrière cutanée, *Borrelia* interagit avec les cellules de l'immunité innée et acquise de l'hôte. C'est ce que l'on appelle l'infection localisée où plusieurs mécanismes de défenses immunitaires entrent en jeu. Puis le nombre de bactérie augmente dans la zone du tissu dermique où elles ont été inoculées et se préparent à disséminer vers d'autres sites de colonisation secondaires. La dissémination de l'infection est atteinte quelques jours voire quelques semaines après son commencement. Le pathogène va alors utiliser le système veineux et/ou lymphatique pour envahir divers tissus cibles. L'infection est souvent asymptomatique mais parfois des signes cliniques peuvent avoir lieu, corrélés au trajet de la bactérie. L'évasion du système immunitaire est permise par la capacité de la bactérie à modifier sa composition protéique de surface ce qui lui confère une variation antigénique, provoquant un échappement au système immunitaire (6).

I-2- Données épidémiologiques

I-2-1- Données mondiales

La distribution géographique de la maladie de Lyme est corrélée avec celle du vecteur, les tiques du complexe *Ixodes ricinus* (7). Elle est localisée exclusivement dans l'hémisphère Nord et disparaît totalement sous l'équateur où le climat tropical n'est plus favorable aux tiques, et est également absente dans les régions polaires. Les Etats-Unis seraient le pays le plus touché par la maladie de Lyme avec une incidence de 300 000 nouveaux cas par an, estimée en 2013 par le Center for Disease Control (CDC) (8). L'aire de répartition du complexe *B. burgdorferi* s.l. se restreint à l'hémisphère Nord (figure 3).

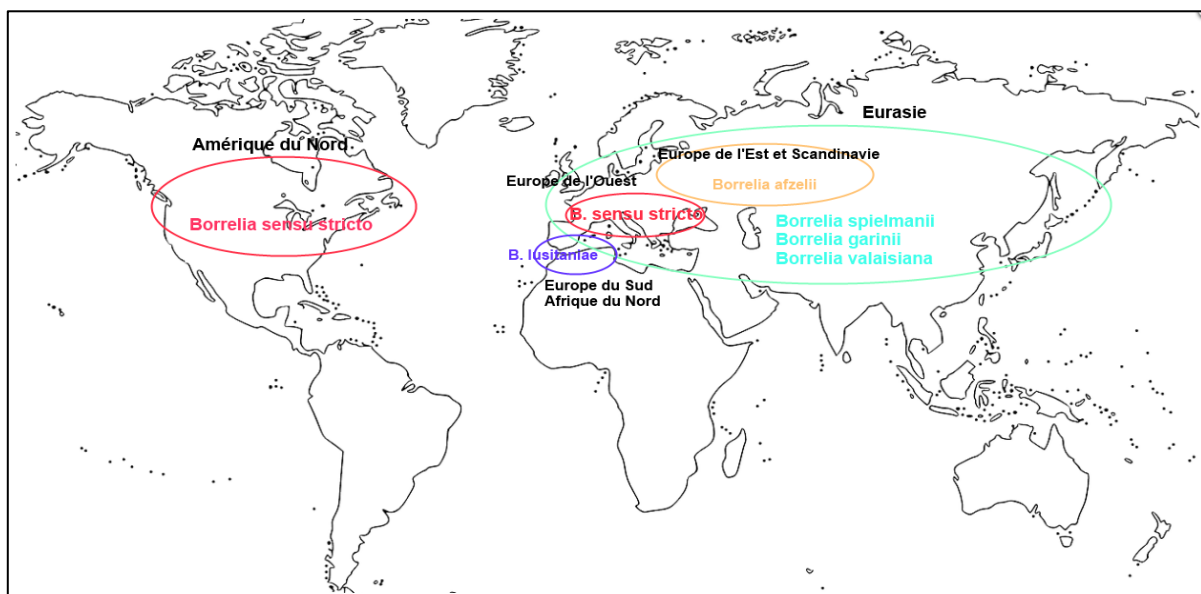


Figure 3 : Aire de répartition mondiale des souches pathogènes impliquées dans la Borréliose de Lyme

Borrelia burgdorferi sensu stricto (*B. burgdorferi* s.s., au sens strict) est l'unique espèce pathogène en Amérique du Nord, elle est également présente en Europe mais devient moins fréquente d'Ouest en Est. En Europe, on rencontre également *Borrelia garinii*, *B. bavariensis* (de l'Europe à l'Asie) et *Borrelia afzelii* (Europe de l'Est et Scandinavie) dont le rôle pathogène a été identifié dans la Borréliose de Lyme.

I-2-2- Données européennes

Selon l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), il n'existe pas de système de surveillance standardisée en Europe. Cela génère des taux d'incidence très différents entre les pays européens (9). Il existe des variations dans les définitions de cas et cela amène à des sous-déclarations comme à des sur-déclarations. De plus, les études antérieures de séroprévalence ont pu être faussées par la sensibilité des tests de diagnostic qui font que la maladie a parfois été probablement sous-diagnostiquée. En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dénombre 85 000 cas annuels reportés selon les données disponibles or ce chiffre semblerait largement sous-estimé car beaucoup de cas sont sous-diagnostiqués (10). La maladie de Lyme est une pathologie à déclaration obligatoire dans certains pays tandis que d'autres estiment le taux d'incidence sur la base d'études épidémiologiques. Il existe donc des différences dans la collecte des données, lesquelles ne sont souvent pas représentatives de l'ensemble du pays si seulement les régions à forte incidence sont étudiées. De plus il existe une hétérogénéité dans les souches de *Borrelia* en Europe et les présentations cliniques sont différentes (9). Malgré ce manque d'uniformité, il faut relever qu'un pic diagnostic d'érythèmes migrants 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 (11).

I-2-3- Données nationales

En France, la Borréliose de Lyme n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Elle fait l'objet d'une surveillance en continue par le réseau Sentinelles depuis 2009 (12). Ce réseau de médecins généralistes (qui représente 2,2% des médecins généralistes) et de pédiatres (une centaine environ) exercent un recueil prospectif des cas de borréliose selon une définition de cas basée sur des critères cliniques et biologiques définis par l'EUCALB (pour European Centre for Disease Prevention and Control). Le réseau a déclaré 819 cas de Borréliose de Lyme entre 2009 et 2016 et l'incidence annuelle estimée durant cette période était stable, comprise entre 41 cas pour 100 000 habitants en 2011 et 55 pour 100 000 habitants en 2013 (13). Puis, l'incidence a augmenté significativement en 2016 avec 84 cas déclarés pour 100 000 habitants mais il faut noter que cette augmentation ne concernait que les cas d'érythèmes migrants et non les formes disséminées de la maladie (13). D'autre part, l'analyse des cas de Borréliose de

Lyme hospitalisés ne montre pas une tendance à l'augmentation entre 2009 et 2015 (13). Entre 1988 et 1989, le Réseau sentinelles avait estimé l'incidence moyenne annuelle à 9,4 cas pour 100 000 personnes puis à 16,5 cas pour 100 000 personnes entre 1999 et 2000 (12). Cependant les méthodes d'estimations étaient différentes de celle utilisées aujourd'hui, ainsi l'interprétation d'une hausse de l'incidence reste à discuter.

I-2-4- Données régionales et départementales

Il persiste en France de fortes hétérogénéités géographiques pour la maladie de Lyme. En effet, certaines zones en France présentent des taux d'incidences très élevés par rapport à d'autres régions, zones plus sèches, bénéficiant d'un climat méditerranéen où les tiques sont

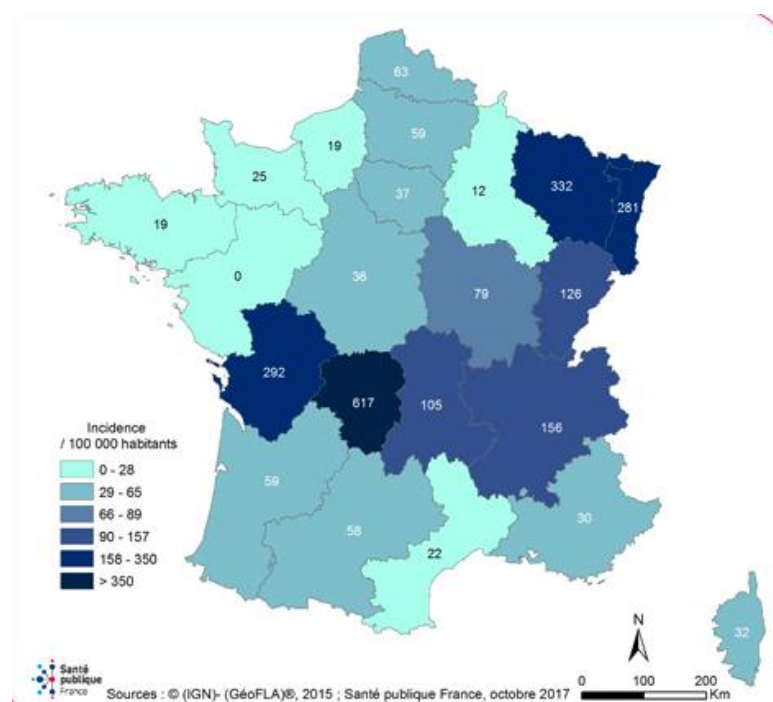


Figure 4 : Taux moyens d'incidences annuelles estimées de la Borréliose de Lyme par région par le réseau Sentinelles, en 2016 (9)

sensiblement moins actives (13). Le réseau Sentinelles a montré entre 2009 et 2015 une diversité des incidences régionales avec des taux plus élevés dans les régions de l'Est et du Centre de la France (figure 4). Puis une augmentation de l'incidence a eu lieu en 2016, observée dans plusieurs régions dont l'Alsace. Entre 2000 et 2012, des études d'incidence régionale de la borréliose de Lyme ont été menées dans cinq régions françaises par les Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (CIRE) de l'InVS (12). Elles concernaient l'Alsace, le Limousin, les Rhône-Alpes, la Franche-Comté et l'Aquitaine. Les cas ont été recensés par un réseau de

médecins volontaires. Le résultat de ces études a montré une disparité entre les régions : la région Alsace obtient l'incidence estimée la plus élevée avec 232 cas pour 100 000 habitants et la région Aquitaine la plus basse avec 24 cas pour 100 000 habitants (figure 5).

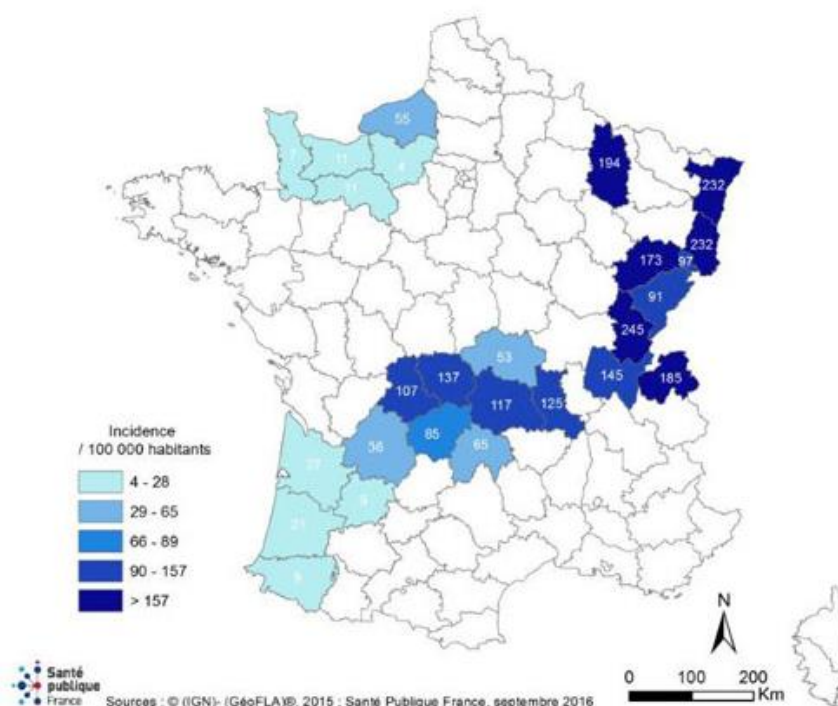


Figure 5 : Estimations des incidences départementales entre 2000 et 2012 d'après la surveillance du CNR et les études InVS/CIRE (12)

Il faut prendre en compte les limites de ces études pour analyser les résultats, en effet le nombre de médecins participants n'étant pas représentatif de la population médicale. De plus il existait diverses définitions de cas entre les régions ainsi que des tests biologiques différents ce qui limite la comparaison entre les régions. Au niveau départemental, le Centre de Recherche National (CNR) a réalisé une étude entre 2002 et 2010 dans neuf départements (12). L'incidence estimée la plus élevée est obtenue dans la Meuse avec entre 100 à 200 cas pour 100 000 habitants et les plus basses dans les départements situés en Haute et Basse-Normandie. L'enquête épidémiologique réalisée par le CNR en Alsace en 2003 et 2004, a révélé que l'Alsace avait la plus forte incidence de borréliose de Lyme en France (14). Malgré les données épidémiologiques démontrant une augmentation de l'incidence de cette pathologie, le caractère émergent de la Borréliose de Lyme reste à discuter. En effet, l'amélioration du dépistage de la maladie expliquerait l'augmentation de l'incidence en Europe depuis une vingtaine d'années, de même que l'amélioration des méthodes diagnostiques et la mise en place de systèmes de surveillance épidémiologiques. Selon le CNR des *Borrelia*, la borréliose de Lyme est « une maladie émergente en termes de connaissances

puisqu'elle est de découverte récente » mais « en revanche, on ne peut pas dire aujourd'hui que le nombre de cas augmente de manière significative » (15).

I-2-5- Etudes de séroprévalence

La séroprévalence de la Borréliose de Lyme évalue le nombre de personnes développant une séropositivité au sein d'une population donnée. En France, ces populations exposées sont les travailleurs forestiers et parmi eux les bucherons qui sont identifiés comme étant au plus haut risque d'être infectés. Entre 1989 et 2003, la Mutualité sociale agricole (MSA) a mené cinq études de séroprévalence de la Borréliose de Lyme parmi le personnel affilié. Une de ces études réalisée en 2003 dans le Nord-Est de la France, confirme l'importante exposition de ces travailleurs forestiers aux piqûres de tiques infestées par les agents infectieux de la borréliose de Lyme, avec une séroprévalence en IgG mesurée à 14% (16). En comparaison, une étude de la séroprévalence sur le personnel administratif de la MSA dans l'Est de la France, population peu exposée, a montré un taux de l'ordre de 3-4% (12).

I-3- Vecteur et modalités de transmission

Le complexe d'agents pathogènes *Borrelia burgdorferi sensu lato* (au sens large) est transmis par une tique « dure » du genre *Ixodes*, appartenant au complexe *Ixodes ricinus*, dont il existe différentes espèces en fonction des zones géographiques. Les tiques sont des ectoparasites hématophages, c'est-à-dire qu'elles se nourrissent exclusivement de sang, strictement aux dépens d'un organisme hôte. Les espèces de tiques vectrices de la Borréliose de Lyme diffèrent selon les régions de l'hémisphère Nord où sévit le complexe *Ixodes ricinus* (figure 6). En Europe on retrouve *Ixodes ricinus sensu stricto* sur la partie Ouest. *I. ricinus* continue d'être signalée dans de nouveaux endroits en Europe et son abondance a augmenté dans les zones endémiques connues sûrement liée à des facteurs socio-démographiques (accroissement de l'urbanisation, déforestations...) (17).

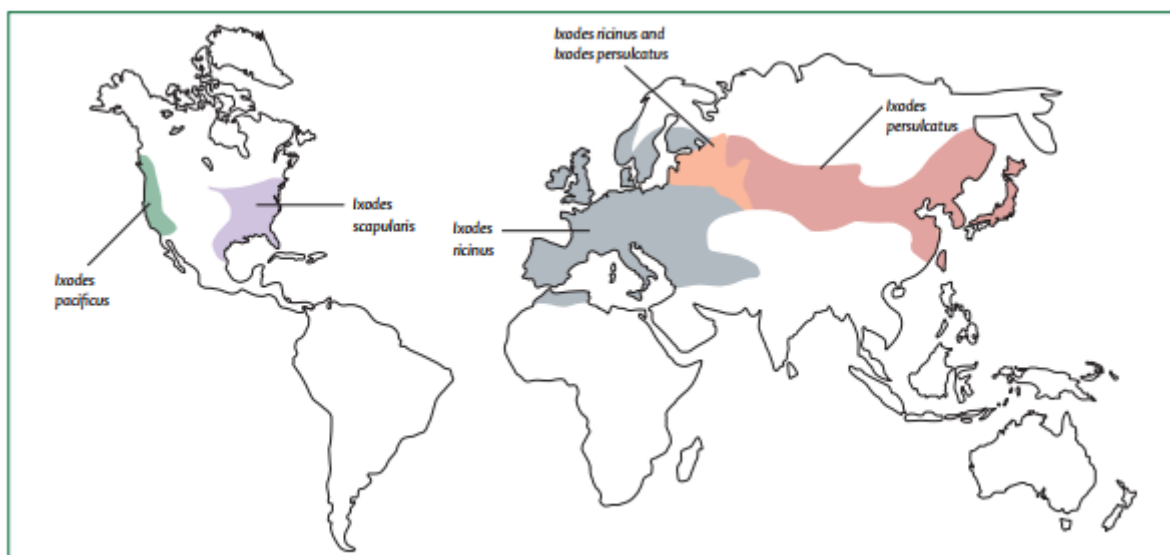


Figure 6 : Distribution des vecteurs de la Borréliose de Lyme (18)

Les tiques du genre *Ixodes* présentent trois stases après éclosion des œufs : la larve, la nymphe et l'adulte mâle et femelle (figure 7).

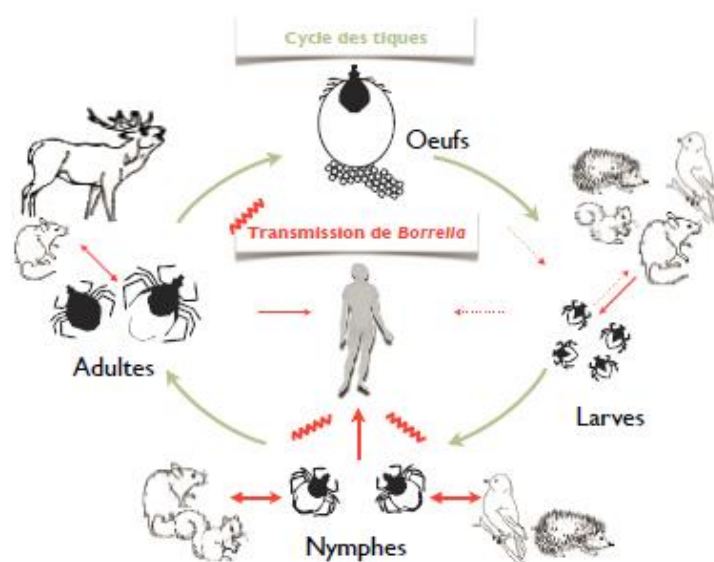


Figure 7 : Cycle de transmission de la bactérie pathogène de la Borréliose de Lyme (19)

La nymphe atteint une taille d'environ 2 mm pour atteindre au stade adulte une taille d'environ 4 à 5 mm. La femelle atteint une taille d'environ 10 mm après un repas sanguin. Les larves présentes dans le milieu extérieur trouvent un hôte et se nourrissent pendant une période qui varie de trois à cinq jours. Elles se déplacent peu et s'accrochent à un hôte lorsque celui-ci passe à leur portée, c'est ce qu'on qualifie de « chasse à l'affut ». La densité des populations de tiques dépend du climat, de la végétation, de l'altitude mais aussi de la présence d'hôtes. La végétation confère aux tiques les conditions environnementales idéales pour leur développement. L'hygrométrie est un premier facteur essentiel : *Ixodes ricinus*

nécessite d'un minimum de 80% d'humidité, permis par la végétation au plus près du sol. Sa répartition est donc limitée à des zones de pluies modérées à élevées, avec une végétation qui conserve un sol humide toute la journée (17). Les habitats typiques en Europe sont les forêts de feuillus et de conifères, les pâturages, mais aussi les parcs urbains. Deuxième facteur, la température qui permet une succession rapide des stades ce qui est favorable à l'augmentation du nombre de tiques. L'attachement de la tique se fait par les pièces buccales et par un ancrage solide de son rostre dans l'épiderme. La particularité de cette pique est qu'elle est indolore car la salive de tique possède des propriétés anesthésiantes, anti-inflammatoires et immunosuppressives ce qui permet à la tique de rester inaperçue, notamment par son hôte mais aussi par les défenses immunitaires de ce dernier.

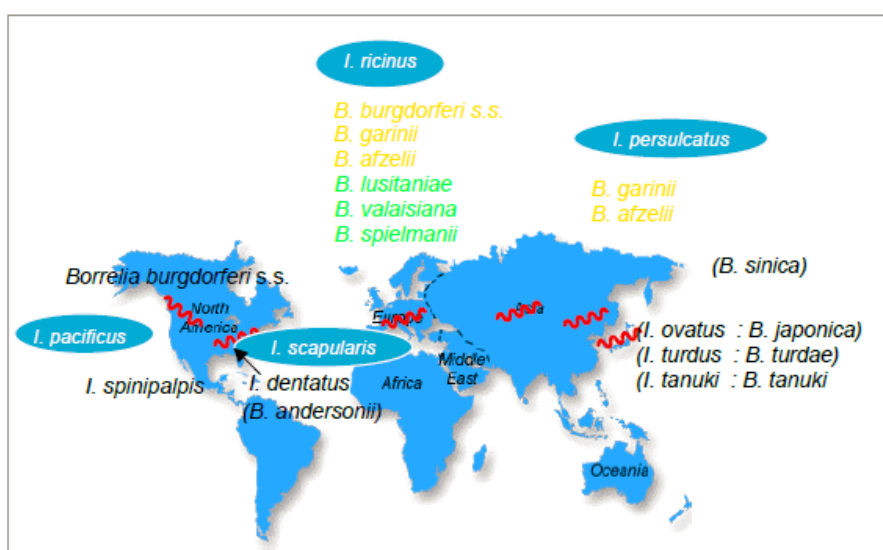


Figure 8 : Répartition mondiale des vecteurs *Ixodes* sp et des bactéries *Borrelia* sp transmises (20)

Le risque de transmission de la bactérie *Borrelia* dépend de l'activité, de la saison, de l'abondance et du taux d'infestation des tiques. L'activité des tiques en Europe est plus forte au printemps (d'avril à mai) et en automne (de fin août à octobre). Il existe un risque de transmission à chaque étape car les trois stades de la tique peuvent être infectés. C'est le plus souvent le stade nymphe qui est en cause en raison de sa forte densité dans les zones endémiques mais aussi parce qu'elle a la faculté de rester inaperçue grâce à sa petite taille. La figure 8 représente les différentes zones endémiques pour chaque espèce de tique *Ixodes* vectrices avec les souches de *Borrelia* pathogènes transmises. En Europe, la tique *I. ricinus* est capable de transmettre six espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (21) : *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*. *B. burgdorferi sensu s.s.* est transmise à l'homme par deux espèces de tiques *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* rencontrées uniquement dans le Nord de l'Amérique. Le risque maximum

pour l'homme de contracter la Borréliose de Lyme en France se situe au début du printemps et au début de l'été car ce sont les périodes où le stade nymphal est le plus actif (21). Selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques de la Borréliose de Lyme de la HAS (Haute Autorité de Santé) le risque de transmission est en moyenne de 1 à 5% et est « quasi-nul » si la tique reste moins de 7 heures sur la peau. Le risque de transmission dépend de plusieurs facteurs :

- De l'espèce de tique qui réalise la pique et de son stade de développement
- Du taux d'infestation de l'espèce de tique et des différents stades
- Du temps de fixation de la tique
- De l'espèce de *Borrelia* présente chez la tique

Il a été établi que le risque de transmission augmentait avec la durée d'attachement de la tique (22). Selon des études menées par expérimentation animale, la transmission par *I. scapularis* de *B. burgdorferi* ss aux Etats-Unis, ne se produirait qu'au bout de 24 heures avec une transmission maximale à 72 heures (23). En Europe ce délai est réduit : *B. afzelii* se transmet plus rapidement par *I. ricinus*, soit en moins de 24 heures (24), avec un risque documenté dès la 8^{ème} heure (20). L'expérience clinique montre que le risque est faible avec une durée de fixation inférieure à 24H. Le délai de transmission peut être augmenté du fait des bactéries restées au niveau de l'intestin de la tique et donc ne sont pas forcément inoculées dès le début du repas sanguin. Il peut être plus rapide si les spirochètes sont déjà présents dans les glandes salivaires comme il a été montré chez *I. ricinus* (25). Selon une revue de la littérature (25), l'infection ne peut jamais être exclue si il y a pique de tique. D'autre part, le taux d'infestation de la tique augmente avec son stade de développement. Pour une population de tiques récoltées selon les zones géographiques, moins de 1% du stade larvaire est infesté, 10 à 30% du stade nymphal et 15 à 40% du stade adulte (24). La très large gamme d'hôtes qu'*Ixodes ricinus* est susceptible d'infester explique en grande partie qu'elle soit vectrice de nombreux agents infectieux qui peuvent l'infester simultanément. La tique est donc capable de transmettre simultanément deux ou plus agents infectieux. Parmi ceux-ci sont fréquemment transmis des agents viraux (Encéphalite à tiques), des agents bactériens (Anaplasmose) ou encore des agents parasitaires (Babébiose). Les autres moyens de transmission de la borréliose, en dehors de celle par pique de tique, sont peu documentés. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a fait un point des connaissances sur les risques éventuels de transmission des *Borrelia* par voie sexuelle, par voie materno-fœtale au cours de la grossesse et lors de l'accouchement, et via les produits sanguins labiles et les greffes

d'organes, de tissus et de cellules. Seule l'infection par voie materno-fœtale a pu être observée dans une dizaine de cas en 30 ans (26).

I-4- Clinique

Après la transmission du spirochète, la maladie de Lyme se manifeste généralement par étapes, avec rémissions et exacerbations et différentes manifestations cliniques à chaque stade (figure 9).

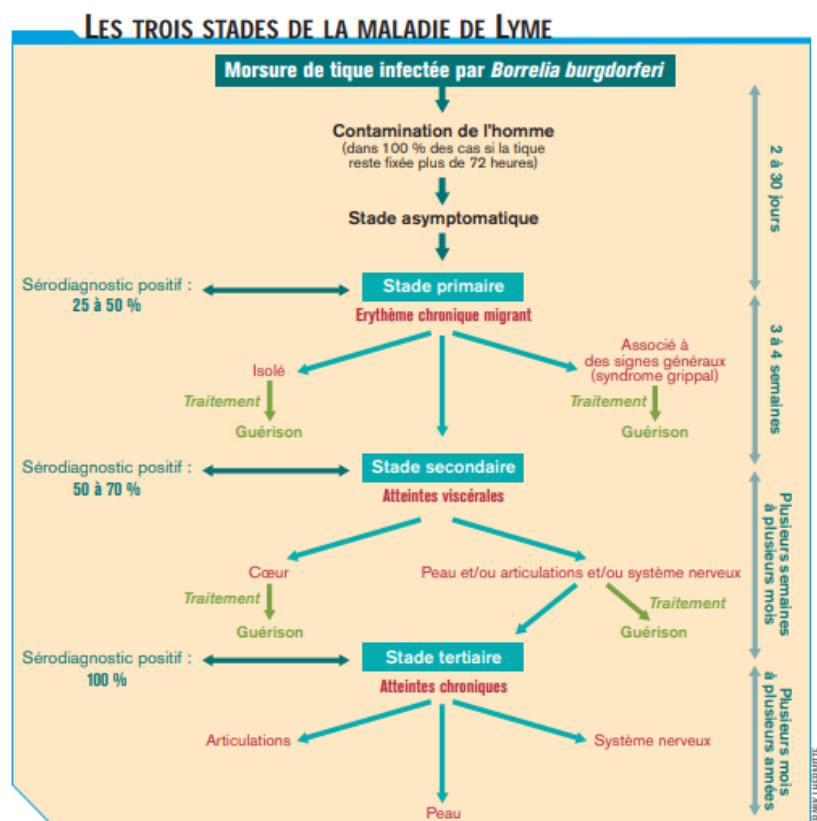


Figure 9 : Les trois stades de la maladie de Lyme (27)

La Borréliose de Lyme se caractérise par un polymorphisme clinique, résultant de l'organotropisme des espèces. Toutes les espèces pathogènes du complexe *B. burgdorferi s.l.* sont capables de provoquer un érythème migrant. Puis quand l'infection persiste, certaines présentent des pathogénies différentes, c'est pourquoi on parle de polymorphisme clinique. Le stade primaire, ou encore appelé phase localisée précoce, est caractérisé en général par un érythème migrant qui peut guérir spontanément ou bien sous traitement. Après une piqûre de tique infectante, 95% des sujets qui font une séroconversion (sérologie positive) ne présenteront aucun signe clinique et seules 5% des personnes développeront une infection

clinique (13). Le stade secondaire est la phase disséminée précoce, caractérisée par une atteinte viscérale pouvant se convertir en manifestations chroniques lors de la phase tertiaire encore appelée phase tardive. Une personne est considérée comme atteinte de la maladie de Lyme si un médecin diagnostique un érythème migrant qui a atteint un diamètre d'au moins 5 cm. En l'absence de cette éruption, il doit y avoir au moins un signe objectif d'atteinte du système musculosquelettique, du système nerveux ou du système cardiovasculaire.

Les définitions de cas cliniques pour le diagnostic de la borréliose de Lyme en Europe sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Définitions de cas pour la Borréliose de Lyme (28)

	Définition de cas clinique	Diagnostic biologique : indispensable	Evidence biologique/clinique : appui au diagnostic
Erythème migrant (EM)	Erythème annulaire (≥ 5 cm de diamètre) ^a , avec ou sans centre clair, d'évolution centrifuge, avec réhaussement périphérique	Aucun	Mise en évidence de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato (<i>Bb</i> sl) par culture et/ou PCR sur biopsie cutanée
Lymphocytome borrélien	Nodule indolore érythémateux ou bleu violacé, habituellement sur lobe ou hélix de l'oreille, mamelon ou scrotum ; plus fréquent chez l'enfant (particulièrement sur l'oreille).	Séroconversion ou sérologie positive ^b Confirmation histologique pour les cas douteux	Confirmation histologique. Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par culture et/ou PCR sur biopsie cutanée. EM récent ou concomitant
Acrodermatite chronique atrophique (ACA)	Lésions érythémateuses ou bleu violacées d'évolution longue, habituellement sur les faces d'extension des extrémités. Infiltrations œdémateuses "pateux". Les lésions deviennent éventuellement atrophiques. Induration cutanée possible et nodules fibromateux en regard des grosses articulations.	Sérologie IgG spécifique avec des taux élevés	Confirmation histologique. Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par culture et/ou PCR sur biopsie cutanée
Neuroborréliose de Lyme	Chez l'adulte principalement méningoradiculite, méningite ; rarement encéphalite, myélite ; très rarement vascularite cérébrale. Chez l'enfant principalement méningite et paralysie faciale	Pléiocytose avec lymphocytose du LCR et/ou synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques anti <i>Bb</i> sl ^c	Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par culture et/ou PCR sur LCR. Synthèse intrathécale des IgM, et/ou IgG et/ou IgA. totales Anticorps spécifiques anti <i>Bb</i> dans le sérum EM récent ou concomitant
Arthrite de Lyme	Arthrite d'une ou de quelques grosses articulations ; possibilité de récurrences Les autres étiologies doivent être exclues.	Sérologie IgG spécifique	Analyse du liquide ou du tissu synovial : Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par PCR et/ou culture dans le liquide synovial et/ou le tissu synovial
Manifestations cardiaques (rares)	Troubles de conduction auriculo-ventriculaire (BAV I-III), troubles du rythme, parfois myocardite ou pancardite. Les autres étiologies doivent être exclues.	Sérologie avec anticorps spécifiques	Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par culture et/ou PCR sur biopsie myocardique. EM récent ou concomitant et/ou manifestations neurologiques
Manifestations ophtalmologiques (rares)	Conjonctivite, uvéite, oedème papillaire, épisclérite, kératite	Sérologie avec anticorps spécifiques	Manifestations récentes ou concomitantes d'une borréliose de Lyme. Mise en évidence de <i>Bb</i> sl par culture et/ou PCR dans le vitré

Légende du tableau :

a Si diamètre de la lésion < 5 cm, un antécédent récent de piqûre de tique, un délai d'apparition (après la piqûre) d'au moins 2 jours et une éruption de diamètre croissant au niveau du site de la piqûre sont des informations obligatoires pour retenir le diagnostic.

b Les prélèvements initiaux et de suivi doivent être testés en parallèle pour éviter les variations entre les tests.

c Dans les cas précoces, la synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques peut être encore absente au moment du prélèvement initial.

I-4-1- La phase localisée précoce

La phase précoce localisée se caractérise par l'apparition d'un érythème quelques jours à quelques semaines après une piqure de tique infectante, soit environ de 3 à 30 jours (29).



Figure 10 : Erythèmes migrants typiques [A] (29) et [B] (19)

C'est une lésion cutanée érythémateuse localisée autour du point de la piqure et qui a la caractéristique de migrer progressivement de manière centrifuge jusqu'à une dizaine de centimètres de diamètre, c'est pourquoi on la définit comme étant un « érythème migrant » (EM). Cet érythème est variable selon les individus, dans sa présentation clinique (exemples A et B figure 10) et dans sa durée, et n'apparaît pas toujours (29). De plus il n'y a pas de fièvre associée, ni de prurit d'où le fait qu'il peut passer inaperçu. Sa fréquence est variable selon les études mais se situe entre 70% et 85% des patients présentant une borréliose de Lyme confirmée (19). Cette lésion est spontanément résolutive mais peut prendre plusieurs mois avant de disparaître complètement s'il n'y a pas d'antibiothérapie administrée. A ce stade, des céphalées, raideur de nuque ou des encéphalopathies mineures peuvent accompagner l'EM (30).

I-4-2- La phase disséminée précoce

La phase disséminée précoce (ou phase secondaire) correspond à la dissémination des spirochètes à travers l'organisme, depuis l'érythème cutané vers certains organes cibles, entraînant des symptomatologies variées de type inflammatoire. Cette phase de dissémination commence quelques semaines après l'apparition de l'EM mais peut être concomitante. En Europe, l'EM est plus souvent une infection indolente et localisée, et la dissémination est moins fréquente (31). Les manifestations les plus fréquentes sont de type rhumatologiques et neurologiques à l'instar des symptômes ophtalmiques, dermatologiques ou cardiaques qui sont plus rares. Les manifestations rhumatologiques sont principalement

des arthrites inflammatoires (« arthrite de Lyme ») localisées principalement au niveau des grosses articulations comme le genou. Elles surviennent dans plus de la moitié des cas non traités, de deux semaines à deux ans après le début de l'infection. Elles sont isolées, d'accès brusque et évoluant par poussées brèves. La dissémination de la bactérie dans le système nerveux central et/ou périphérique, au stade II, traduit les neuroborrélioses aiguës. Elles concernent 15% des patients non traités et peuvent persister plusieurs semaines (30). Au niveau périphérique, des cas de méningoradiculites sensitives très douloureuses sont le plus souvent décrits, responsables de paralysie faciale lors de l'atteinte des nerfs crâniens, ou encore des cas de méningites isolées mais alors plus rares (19). L'atteinte du système nerveux central est plus rare et complète l'atteinte déjà installée du système nerveux périphérique par une encéphalopathie (30). Au niveau cutané, sont décrits des cas de lymphocytomes borréliens (plutôt en Europe) et des cas d'érythèmes migrants multiples (plutôt aux Etats-Unis), affectant principalement les enfants (29). Le lymphocytome borrélien est un pseudolymphome, constitué d'infiltrats de lymphocytes B et T au niveau du point de pique ou bien dans l'EM.

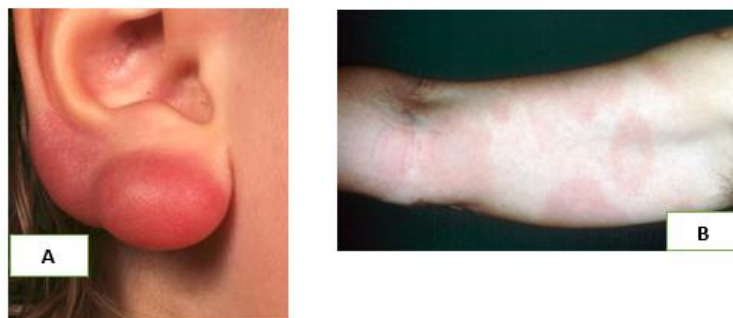


Figure 11 : [A] Lymphocytome borrélien sur le lobe de l'oreille chez un enfant ; [B] Erythèmes migrants multiples (26)

Ils sont localisés préférentiellement au niveau du lobe de l'oreille, du mamelon (chez l'adulte) et la région génitale (figure 11, photo A). Les érythèmes migrants multiples sont définis par au moins deux lésions cutanées évocatrices, apparaissant à distance de l'EM initial, sans point de pique en leur centre car ceux sont des métastases de l'infection (figure 11, photo B). Ils peuvent persister plusieurs jours voire plusieurs semaines et sont récurrents aux mêmes localisations. Les manifestations cardiaques sont rares et sont représentés par des blocs auriculo-ventriculaires plus ou moins sévères, ou encore des myocardites ou péricardites car tous les tissus du myocarde peuvent être touchés par l'infection (32). De même au niveau oculaire, toutes les tuniques de l'œil peuvent être atteints, ainsi que le nerf optique.

Cependant le diagnostic reste difficile car la fréquence de cette infection est faible et son spectre clinique élevé (33).

I-4-3- La phase tardive

Les manifestations de la phase tardive (phase disséminée tardive) peuvent survenir plusieurs mois voire plusieurs années après le début de l'infection. Evoluant sur un mode chronique, elles sont de nature neurologique, dermatologique (affections cutanées chroniques, ou ACA) ou articulaire. Quant au syndrome post-Lyme, les autorités de santé actuelles n'ont pas émis de reconnaissance officielle quant à la phase chronique de la maladie de Lyme. La HAS a toutefois proposé la notion de « Symptomatologie ou syndrome persistant polymorphe après une possible piqure de tique » (SPPT) lors de l'élaboration des recommandations en juin 2018 (34). Celle-ci est définie par :

- Une piqure de tique possible
- Avec ou sans antécédents d'érythème migrant
- La triade clinique associant plusieurs fois par semaine, depuis plus de 6 mois :
 - Un syndrome polyalgique
 - Une fatigue persistante
 - Plaintes cognitives

La HAS décrit ce syndrome rencontré chez certains patients ayant été potentiellement exposés aux piqures de tiques, par des symptômes polymorphes, persistants, généralement diffus, non expliqués et pouvant être invalidants. Elle ajoute qu'il peut s'agir de patients ayant déjà eu un traitement antérieur mais également de patients qui n'ayant jamais été traités pour une borréliose de Lyme. Selon une méta-analyse (35), certains patients atteints de maladie de Lyme peuvent présenter des manifestations chroniques fonctionnelles, dont parmi les symptômes perçus, des troubles musculosquelettiques, une asthénie profonde et des troubles neurocognitifs. C'est un syndrome très peu spécifique qui survient des années après le début de l'infection, malgré un traitement antibiotique. Le diagnostic, souvent incertain, peut être orienté vers des affections très similaires de type fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique. Dans le cas de l'arthrite de Lyme, 10% des patients ayant reçu un traitement antibiotique présentent une inflammation articulaire persistante or les résultats de la PCR sont négatifs après le traitement montrant l'éradication plus ou moins complète du spirochète

(31). Par conséquent, il est supposé que *B. burgdorferi* peut déclencher des processus immunologiques ou neurohormonaux dans le cerveau qui provoquerait des symptômes de douleur persistante, neurocognitifs ou de fatigue, malgré la destruction du spirochète par un traitement antibiotique. Certains facteurs prédisposeraient les patients à ces symptômes chroniques tels que l'anxiété ou la dépression, déclenchées par la maladie de Lyme en phase aiguë (36).

I-5- Diagnostic de la maladie de Lyme

Le diagnostic de borréliose de Lyme est fondé sur l'observation de signes cliniques objectifs et sur les éléments d'anamnèse associés ou non à des éléments biologiques. Les centres pour le contrôle et la prévention des maladies ont développé une définition de cas de la maladie de Lyme qui a été largement acceptée comme un moyen de standardiser le diagnostic clinique. Pour les cas de borréliose de Lyme européens, une action concertée de l'Union Européenne sur l'évaluation des risques dans la borréliose de Lyme (EUCALB) a défini des critères cliniques et biologiques, constituant cette définition de cas (37). En vue de ces recommandations, les praticiens suivent une démarche bioclinique pour diagnostiquer la maladie de Lyme. Cette partie passe en revue les différentes méthodes de diagnostic réalisées en laboratoire d'analyse médicale selon les recommandations actuelles et décrit la démarche bioclinique. Enfin, un dernier point sera consacré à la polémique sociétale qui s'est créée autour de la pathologie.

I-5-1- Diagnostic direct

Les méthodes de diagnostic direct de la maladie de Lyme consistent à rechercher la bactérie *Borrelia* à partir de prélèvements. Ces méthodes sont peu employées car elles sont réservées à des laboratoires spécialisés et leur mise en œuvre paraît encore délicate, certaines de ces méthodes manquant de spécificité.

I-5-1-1- Examen microscopique

A l'examen microscopique, les spirochètes ne sont pas visualisés par la coloration de Gram mais une coloration argentique ou une détection par immunofluorescence directe peuvent être réalisées. Cependant cette approche a une faible spécificité et une faible sensibilité. La technique de la goutte épaisse est relatée de nombreuses fois dans les articles d'associations de patients. Cette technique, employée notamment dans la recherche de l'agent pathogène responsable du paludisme, consiste à observer une goutte de sang sur une lame à l'aide d'un microscope à fond noir, dans le but de visualiser les bactéries. Cette méthode de dépistage non reconnue officiellement, a été évaluée par l'équipe de Muriel Vayssier-Taussat, microbiologiste à l'école vétérinaire d'Alfort, et Christian Peronne, infectiologue à l'hôpital de Guarches (38). Ils ont démontré que ce test manquait de spécificité car des bâtonnets de forme hélicoïdale pouvaient être visibles dans le sang des individus malades comme sains, sans qu'il ait été démontré qu'ils s'agissent de spirochètes de *Borrelia*.

I-5-1-2- Culture

La culture est la technique de référence, ce que l'on appelle un « gold standard ». Cependant, elle est réservée à des laboratoires spécialisés comme le CNR de Strasbourg, elle n'est donc pas considérée comme un examen biologique de certitude de routine.

Tableau II: Sensibilité (%) de la culture selon la forme clinique, d'après (39)

Stade	Signe clinique	Type de prélèvement	Sensibilité (%)
Forme de contagé	Erythème migrant	Peau	38-80%
Formes précoces	Neuroborrélioses	LCR	< 10%
Formes tardives	Arthrites	Liquide articulaire	< 5%
	Acrodermatite Chronique Atrophiante	Peau	20-60%

Afin d'isoler l'agent pathogène d'un milieu biologique (LCR, liquide synovial, plasma) ou à partir d'une biopsie (cutanée, synoviale), la mise en culture des prélèvements est réalisée dans un milieu liquide spécifique BSK (Babour Stoenner Kelly) II ou modifié. La culture est de plus,

très lente (entre deux à huit semaines). On ne peut rendre un résultat négatif qu'au bout de huit semaines d'incubation. La sensibilité de cette technique est plus ou moins élevée selon la forme clinique (tableau II) (39). A l'inverse, la spécificité est de 100% car il n'existe pas de portage sain de *B. burgdorferi* *sl*, et son isolement est spécifique d'une maladie de Lyme évolutive.

I-5-1-3- Recherche par amplification génomique ou PCR

Une recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique directement sur un échantillon clinique peut être proposée grâce à la technique Polymerase Chain Reaction (PCR).

Tableau III : Sensibilité (%) de la PCR en fonction de la forme clinique, d'après (39)

Stade	Signe clinique	Prélèvement	Sensibilité (%)
Forme de contagion	Erythème migrant	Peau	60-90%
Formes précoces	Neuroborrélioses	LCR	25%
Formes tardives	Arthrites	Liquide articulaire	50-70%
	Acrodermatite Chronique Atrophiante	Peau	60-90%

Les cibles sont soit chromosomiques (rRNA, FlaB, recA, p66, hbb), soit plasmidiques (OspA, Osp B). Cette technique permet de typer les différentes espèces de *Borrelia* (19). La sensibilité de l'amplification varie selon le stade et la localisation de la maladie dont les valeurs en pourcentage sont répertoriées dans le tableau III. Ainsi dans les EM, la sensibilité est similaire que pour la culture, dans des biopsies cutanées. Dans les arthrites de Lyme, sur biopsie de liquide synovial (meilleure sensibilité que sur liquide articulaire), la sensibilité de la PCR est supérieure à celle de la culture. Cependant la technique PCR n'est pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale. Sa mise en œuvre pour le diagnostic est délicate et n'est réalisée que dans des laboratoires spécialisés.

I-5-2- Diagnostic indirect

La sérologie est la méthode qui reste la plus couramment employée en laboratoire lors d'une suspicion de borréliose de Lyme. Le sérodiagnostic repose sur la recherche d'anticorps spécifiques à *Borrelia burgdorferi* si qui témoignent de la réponse immunologique de l'infection. Les méthodes sérologiques employées, dites méthodes indirectes, se déclinent en deux groupes :

- Les techniques de dépistage, représentées par les techniques immuno-enzymatiques ou d'immuno-fluorescence indirecte
- Les techniques de confirmation, par technique immuno-empreinte

I-5-2-1- Techniques de dépistage

Pour le diagnostic de la Borréliose de Lyme, deux méthodes immuno-enzymatiques sont validées : la technique « ELISA » (pour Enzyme Linked Immunosorbent Assay) et la technique « ELFA » (pour Enzyme Linked Fluorescent Immuno Assay). Plus rarement employée, une méthode de dosage d'immuno-fluorescence indirecte « IFI » peut être rencontrée ou encore la méthode d'immuno-chromatographie « IC » mais ces techniques, plus anciennes, ont été largement supplantées par la technique ELISA. La technique « ELISA » permet un dosage d'immuno-absorption par enzyme liée, sur un support solide. C'est une méthode de dépistage quantitative qui permet de révéler la présence d'anticorps dans un liquide biologique analysé (sérum, LCR, liquide synovial) réagissant avec les antigènes de *Borrelia* inclus dans un réactif sérologique. Ceci est permis grâce à un deuxième anticorps, anti-globuline humaine, marqué avec un substrat enzymatique. La mesure de l'intensité de la réaction enzymatique est directement corrélée à la quantité d'anticorps présent dans le sérum. Ces tests permettent de détecter soit les immunoglobulines IgG et IgM combinés ou bien une détection séparée. La détection séparée des IgM et des IgG offre une interprétation plus pertinente, l'apparition des IgM étant plus précoce que celle des IgG, et permettant une meilleure spécificité (19). Plusieurs générations de tests ont été commercialisés, au départ le réactif utilisé dans les tests de première génération incluait un lysat bactérien (antigènes cellulaires complets). Les tests de deuxième génération, en termes de sensibilité et de spécificité, ont été améliorées grâce à des méthodes de purification des antigènes. Actuellement les tests de troisième génération

emploient des antigènes recombinants spécifiques, telles que les protéines VlsE ou Osp C, ce qui augmente la sensibilité notamment en phase précoce de la maladie. L'avantage de la technique ELISA est qu'elle est automatisable et reproductible, pouvant traiter un grand nombre d'échantillons à la fois.

I-5-2-2- La technique de confirmation

La méthode usuelle de confirmation faisant suite à une sérologie positive avec une technique immuno-enzymatique est la technique par immuno-empreinte, représentée par le Western-Blot ou immunoblot. C'est une méthode qualitative car le western blot permet de confirmer le profil des anticorps spécifiques réactifs (40).

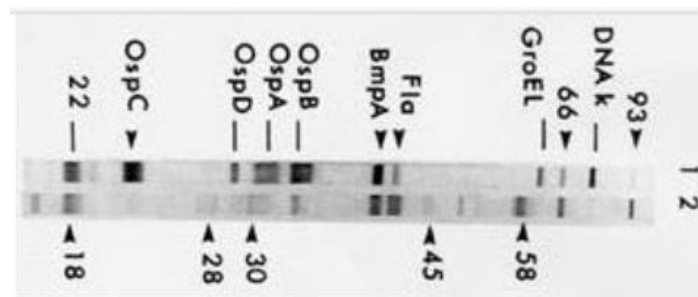


Figure 12 : Exemple d'immunoblot de sérum de borréliose de Lyme (41)

De la même façon que les tests ELISA, il existe deux types de réactifs de dépistage, ceux dosant globalement les anticorps spécifiques de type IgM et IgG, et ceux différenciant ces deux isotypes. Le principe de cette technique repose sur la séparation des antigènes de *Borrelia* en fonction de leur poids moléculaire, sur un gel de poly-acrylamide. Puis les anticorps du liquide biologique analysé vont venir réagir avec les protéines antigéniques, issu d'un réactif sérologique. Chaque ligne représente le trajet des anticorps vers un composant antigénique de la bactérie. Afin d'aboutir à une bonne standardisation, les western-blot utilisent des protéines recombinantes appelées « Line Immunoblots », ce qui simplifie la lecture des résultats et minimise le risque de mauvaise lecture des bandes par l'opérateur (42). Il est donc possible d'utiliser plusieurs homologues de la même protéine afin de tenir compte de la variabilité inter-souches. L'interprétation des résultats est fonction de la nature des bandes révélées, de leur nombre et de leur intensité (exemple en figure 12). La présence d'une ou deux lignes n'est pas significatives car il faut une combinaison de plusieurs lignes spécifiques pour identifier une infection. Selon les recommandations du CDC, émises lors de la 2^{ème} conférence nationale sur le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme (1994) (43), un

western-blot IgM est considéré comme positif si 2 des 3 bandes suivantes sont présentes : 24 kDa, 39 kDa (protéine BmpA), 41 kDa (flagéline). Un western-blot IgG est considéré positif si 5 bandes sur les 10 bandes suivantes sont présentes : 18 kDa, 21 kDa (protéine OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (protéine BmpA), 41 kDa (flagéline), 45 kDa, 58 kDa, 66 kDa et 93 kDa.

I-5-2-3- Performances des tests diagnostiques

Les directives, quant aux performances des tests de diagnostic, privilégient la spécificité des réactifs à la sensibilité. En effet, lors d'une infection active, un défaut de sensibilité peut être rattrapé 6 à 8 semaines plus tard avec un second prélèvement après une augmentation des anticorps. Elles recommandent pour l'évaluation des performances d'un réactif, les critères suivants (44) :

- La spécificité doit être de minimum 90% pour les tests ELISA
- La spécificité doit être de minimum 95% pour les tests WB
- Etablissement de la sensibilité avec des cas cliniquement confirmés de borréliose de Lyme, aux différents stades de la maladie

La sensibilité et la spécificité sont les performances intrinsèques d'un test et dépendent des seuils de positivité choisis pour le test. Le seuil de positivité, ou cut-off, doit être établi sur 100 personnes témoins négatives de la population dans une même zone géographique, où au plus 5% de ces témoins doivent être positifs au seuil choisi. Plus le seuil choisi est bas, plus le test est sensible mais la probabilité d'un résultat faussement positif est élevée. Inversement un seuil élevé diminue la sensibilité mais augmente la spécificité. En technique ELISA, le seuil est déterminé en additionnant 2 écarts-types à la moyenne des densités optiques des témoins. Selon les recommandations de l'EUCALB, un test de dépistage quantitatif doit être évalué sur la population où le test va être employé, en tenant compte de la séroprévalence. Cette évaluation doit comprendre la validation du seuil de positivité recommandé dans cette même population. D'autre part, la performance du test doit être étudiée avec des échantillons de patients ayant des anticorps connus pour interférer dans la détection de la borréliose de Lyme porteurs de maladies qui pourraient engendrer des réactions croisées. Le tableau IV, édité par la HAS en juin 2018, synthétise les performances des tests diagnostic biologiques actuellement recommandés. Les tests sérologiques présentent des performances différentes selon les stades cliniques et cela impacte sur la démarche biologique à tenir pour chaque manifestation

clinique. C'est le même cas pour les méthodes directes qui seront donc plus appropriées pour certaines situations.

Tableau IV: Performances des tests diagnostiques recommandés, HAS juin 2018

Synthèse des sensibilités /spécificités des examens paracliniques selon la forme clinique de borréliose de Lyme

Formes cliniques	Diagnostic indirect			Diagnostic direct	
	ELISA	Western blot	Deux temps ELISA puis Western blot sur ELISA +	PCR	Culture
Erythème migrant	Sérologie positive dans 30 à 40 % des cas à la phase aiguë en fonction des études et des techniques de sérologie utilisées Sérologie positive dans 60 % des cas si on répète la sérologie 4 à 6 semaines après le début des signes		-*	Sensibilité 65 à 90 % dans les biopsies cutanées Spécificité > 99 %	Sensibilité 50 % dans une biopsie de peau d'un érythème migrant Spécificité > 99 %
Acrodermatite chronique atrophiante	Sensibilité moyenne 97 % (IC95 % = 94 %-99 %) Spécificité moyenne 95 % (IC95 % = 88 %-98 %)	-*	Sensibilité 100 % Spécificité > 99 %	Sensibilité 65 à 90 % dans les biopsies cutanées Spécificité > 99 %	Sensibilité 10 à 20 % dans une biopsie de peau Spécificité > 99 %
Neurologiques tous stades confondus	Sensibilité moyenne 77 % (IC95 % = 67 %-85 %) Spécificité moyenne 92 %	Sensibilité 77 % - 100 % Spécificité moyenne 92 %	-*	Sensibilité 10 à 30 % dans le LCS (mais surtout dans l'atteinte neurologique précoce de borréliose de Lyme) Spécificité > 99 %	Sensibilité 10 % dans le LCS Spécificité > 99 %
Arthrite	Sensibilité moyenne 96 % Spécificité moyenne 94 %	Sensibilité > 99 %	-*	Sensibilité 50 % dans le liquide articulaire 70 % dans les biopsies synoviales Spécificité > 99 %	Sensibilité < 5 % dans le liquide articulaire Spécificité > 99 %
Cardiaques	-*	-*	-*	-*	-*
Ophtalmologiques	-*	-*	-*	-*	-*

(Sources : Argumentaire scientifique,* - * = pas de donnée dans la littérature).

NB : La FFMVT est en désaccord avec la partie du tableau relative aux Elisa et Western blot.

I-5-2-4- Les trousse s sérologiques en France

Les réactifs destinés au diagnostic de la borréliose de Lyme ont le statut de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et relèvent du marquage CE conformément à la directive européenne 98/79/CE (45). Selon les données de l'ANSM, on dénombre en France 61 réactifs mis sur le marché par 17 fabricants différents, dont 40 réactifs ELISA et IFI ainsi que 17 réactifs d'immuno-empreinte (46). La composition antigénique des réactifs retrouvés sur le marché est très variable, avec une absence de standardisation. Cette diversité antigénique rencontrée en Europe est à l'origine de la difficulté de diagnostic par rapport aux Etats-Unis où la principale souche impliquée est *B. burgdorferi* stricto sensu. La technique de confirmation par Western-blot présente également des variations selon les fabricants dans la nature des protéines reconnues ainsi que dans l'intensité des bandes (40). Les antigènes

retrouvés dans la plupart des réactifs ELISA et WB sont énumérés dans le tableau V (issu du rapport de l'HCSP) :

Tableau V : Principaux antigènes retrouvés dans la composition des tests diagnostiques (11)

OspC outer surface protein	PKo (<i>B. afzelii</i>) B31 (<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto) PBi (<i>B. garinii</i> ospA type 4) 20047 (<i>B. garinii</i> ospA type inconnu)	Réponse IgM stades précoces
DbpA (Osp17) decorin binding protein	B31 PKo PBr (<i>B. garinii</i> ospA type 3) PBi	Réponse IgG (neuroborréliose et arthrites de Lyme)
VisE variable major protein like sequence E35 kDa	PBi PKa2 (<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto) PKo	IgM et IgG tous les stades de la maladie
p83/100	PKo	IgG stades avancés
BmpA borrelial membrane recombinant protein A	B31 PKo PBi	IgG
p58 (OppA-2)	PBi (<i>B. garinii</i>)	IgG stades avancés
p41i	PKo PBi	

Selon la conclusion de la HAS dans ses recommandations établies en juin 2018, les coffrets ELISA utilisant des antigènes recombinant des trois espèces principales rencontrées en France et en Europe (*B. garinii*, *B. afzelii* et *B. burgdorferi* s.s) semblent présenter des meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité par rapport aux tests ELISA basés sur les antigènes totaux (47). La Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HCSP en 2012 afin d'établir un bilan des connaissances sur l'épidémiologie, le diagnostic et les traitements de la borréliose de Lyme, dont le rapport est publié en 2014 (11). Pour le bilan du diagnostic biologique, l'ANSM avait établi un état des lieux des réactifs en relevant les données des notices fournies par les fabricants. Le rapport du HCSP en 2014 avait relevé certaines insuffisances au niveau de ces données, qui portaient notamment sur un défaut de transparence et de manque d'informations dans les notices d'utilisation relatifs à la composition des réactifs et aux performances. L'évaluation des informations contenues dans les notices des coffrets a été établie sur la base de recommandations nationales (SPILF) et de l'EUCALB. Sur la base des recommandations du HCSP, un contrôle du marché a été mis en place par l'ANSM qui a consisté à adresser à chaque fabricant et pour chacun de leurs réactifs, les non-conformités ou remarques relevées dans leurs notices au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE et à les informer de la publication du rapport

et des recommandations du HCSP sur la borréliose de Lyme. Dans ce rapport élaboré en novembre 2016 (48), l'ANSM a conclu que les performances correspondaient « globalement aux recommandations européennes de l'ESGBOR » en termes de composition antigénique cohérente (espèces pathogènes en Europe), spécificité et sensibilité, réalisation d'études appropriées dans le cas des réactifs adaptés au LCR. Cependant elle demande aux fabricants une mise à jour de leurs notices en apportant des compléments d'informations et des clarifications. L'évaluation des trousseaux sérologiques de western-blot et ELISA est régulièrement réalisée par le CNR de Strasbourg. Celles-ci sont accomplies sur des populations caractérisées de patients (EM, arthrite et neuroborréliose).

I-5-3- La démarche bioclinique

I-5-3-1- Recommandations

Les examens biologiques essentiels pour l'aide au diagnostic doivent être réalisés sur la base des critères établis dans les recommandations européennes et françaises. Les recommandations françaises concernant le diagnostic clinique, biologique et les mesures de prévention sont issues de la 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique infectieuse de 2006 de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (20). Elles se basent sur les critères du groupe européen « EUCALB » (pour European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) qui a notamment pour objectif de standardiser les méthodes de sérodiagnostic en Europe (37)(49). Une analyse de la littérature a permis à un groupe d'experts provenant de 8 pays européens différents appartenant à l'EUCALB (groupe ESGBOR pour European Study Group on Lyme Borreliosis) d'émettre de nouvelles directives en 2011 (11). Le tableau VI, édité par le professeur Jaulhac du CNR de Strasbourg, reprend les recommandations établies lors du consensus de 2006 et les modifications apportées par l'EUCALB en 2011 (50). Les définitions de cas ont été sanctionnées selon les recommandations de l'EUCALB/ESGBOR.

Tableau VI : Critères diagnostiques biologiques selon les recommandations de l'EUCALB (2011) et du consensus de la SPILF (2006)

Critères diagnostiques biologiques des différentes formes cliniques		
FORME CLINIQUE	EXAMENS ESSENTIELS AU DIAGNOSTIC	EXAMENS OPTIONNELS
ERYTHEME MIGRANT		
CC SPILF 2006	Aucun examen	Aucun examen
EUCALB 2011	Aucun examen	PCR et/ou culture sur biopsie pour les lésions atypiques
ARTHRITE		
CC SPILF 2006	Sérologie sanguine positive en IgG à titre habituellement élevé - Liquide articulaire inflammatoire	Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial
EUCALB 2011	Sérologie sanguine positive en IgG spécifiques (WB) à titre habituellement élevé	Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial - Liquide articulaire inflammatoire
ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE		
CC SPILF 2006	Aspect histologique évocateur - Sérologie positive en IgG à titre élevé	Culture et/ou PCR sur biopsie
EUCALB 2011	Sérologie positive en IgG spécifiques (WB) à titre habituellement élevé	Aspect histologique évocateur - Culture et/ou PCR sur biopsie
NEUROBORRELIOSE		
CC SPILF 2006	En cas de neuroborréliose précoce : Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques En cas de neuroborréliose chronique : Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	En cas de neuroborréliose précoce : Culture et/ou PCR du LCR - Séroconversion ou ascension des IgG sériques En cas de neuroborréliose chronique : Culture et/ou PCR du LCR
EUCALB 2011	Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR ET Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques (peut manquer pendant les premières semaines)	EM concomitant ou récent - Culture et/ou PCR du LCR - Positivité des IgG sériques - Synthèse intrathécale d'IgG, d'IgM et d'IgA totales

Un cas de Borréliose de Lyme est validé si les critères suivants sont recueillis (28) :

- Présence d'un érythème migrant
- Manifestation articulaire, cutanée (hors EM) ou cardiaque évocatrice de BL, chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA et confirmée par WB
- Manifestation neurologique évocatrice de BL, chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA, confirmée par WB. Une recherche des anticorps dans le LCR grâce à une ponction lombaire doit positive.

Puis en juin 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie ses recommandations de bonnes pratiques sur la « Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques » qui s'inscrivent dans le Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques » (51). Celles-ci incluent des recommandations sur la SPPT, une nouvelle notion qui n'apparaissait pas dans le texte du consensus de 2006. La HAS recommande aux praticiens confrontés à des cas de SPPT, dont la sérologie de Lyme ELISA est positive ou négative, d'orienter ces patients vers des centres spécialisés MVT (Maladies Vectorielles à Tiques). Ces centres spécialisés font partie d'une nouvelle organisation proposée par la HAS pour aider les praticiens de premiers recours dans la prise en charge des patients présentant un SPPT. En

effet, la HAS estime que ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée à leurs symptômes, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis de la Borréliose de Lyme.

I-5-3-2- La démarche sérologique

I-5-3-2-1- Cinétique de la réponse immune

Au préalable, il est important de prendre en compte la cinétique de la réponse immunitaire aux différents stades de l'infection.

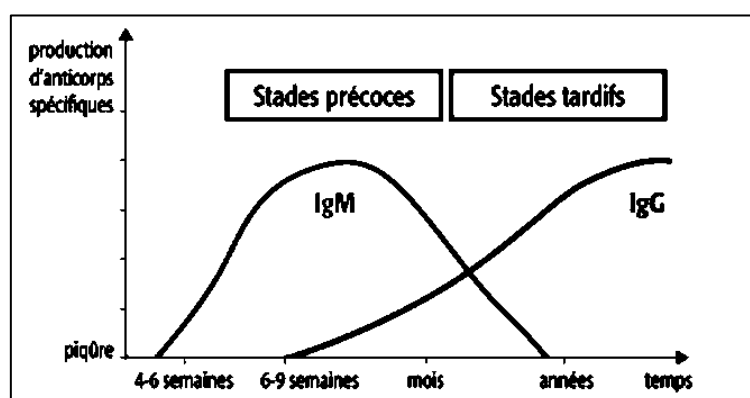


Figure 13 : Cinétique des IgM et des IgG lors d'une infection à Borrelia (52)

Les données d'apparition des immunoglobulines lorsqu'une piqure de tique est infestante varient dans la littérature (production d'anticorps spécifiques sur la figure 13). Globalement, les IgM sont produites au bout de 3 à 6 semaines selon (53), voir à partir de 4 semaines selon (54) et (55). Selon la HCSP, les IgM apparaissent à partir de 2 semaines (11). Le pic maximal a lieu entre 6 et 8 semaines et leur diminution s'effectue environ 3 mois après (53). La séroconversion IgG a lieu généralement entre 6 et 8 semaines après une piqure infectante (56). Celle-ci peut ensuite persister des mois dans le sérum du patient, voire des années après la guérison (19). Ce qui est certain c'est que l'apparition des IgM précède de 2 à 3 semaines celle des IgG (19).

I-5-3-2-2- La démarche sérologique en deux temps ou « two-tier testing »

Les recommandations en vigueur préconisent une démarche sérologique en deux temps. Elle comprend en première intention une recherche des anticorps spécifiques par une technique de dépistage (ELISA). On recherche grâce à cette méthode, la meilleure sensibilité possible (>

90%) quitte à obtenir une faible spécificité (40). Cette démarche à deux niveaux permet de diagnostiquer au mieux les vrais positifs tout en éliminant les faux positifs. Cependant, les tests sérologiques de premier niveau (ELISA) et de second niveau (Western Blot) sont des outils d'aide au diagnostic pour les formes disséminées de la Borréliose de Lyme et ne suffisent pas à eux seuls pour affirmer ou infirmer le diagnostic. Le test ELISA doit être considéré comme un test de première intention, et non de dépistage, car la séropositivité ne suffit pas à définir la maladie. En cas de résultat négatif, il n'y a pas lieu de confirmer un test ELISA car cela implique une diminution de la VPP (Valeur Prédictive Positive, c'est-à-dire la probabilité qu'un individu soit réellement malade devant un test positif) de la maladie et génère des faux positifs (19). En revanche, dans la situation où le dépistage est positif ou douteux, il convient de réaliser un test de confirmation où l'on recherche une « spécificité maximale » (40). De plus, la technique ELISA est primordiale si on veut obtenir une VPN (Valeur Prédictive Négative, c'est-à-dire qu'un sujet indemne de la maladie le soit réellement si le test est négatif) proche de 100%.

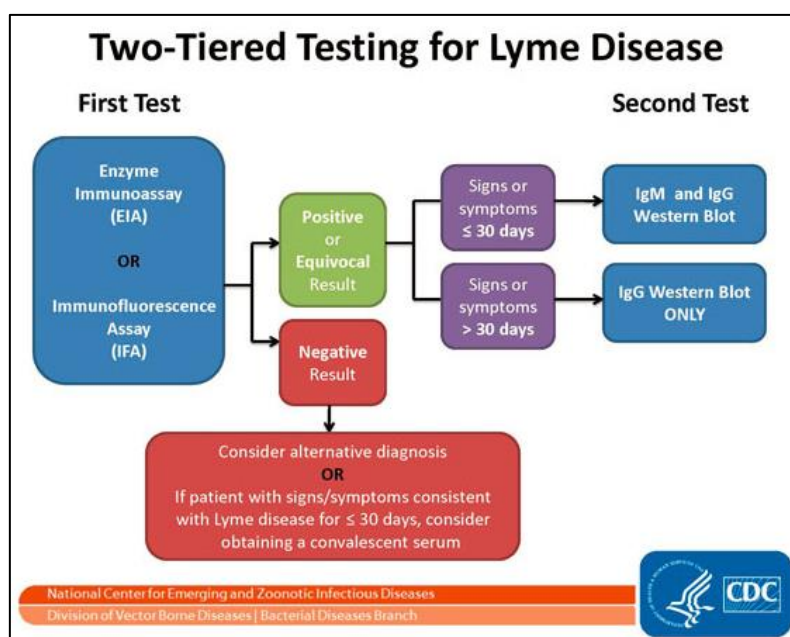


Figure 14 : Arbre décisionnel selon le CDC pour la recherche des anticorps avec un test WB (41)

Pour une bonne interprétation sérologique, il est nécessaire d'analyser deux prélèvements réalisés à trois à quatre semaines d'intervalle. Le western-blot est une méthode moins sensible que le test ELISA mais il est en revanche beaucoup plus spécifique, comme l'a démontré plusieurs études comparatives (40). Avec ce test, on s'assure que les anticorps détectés avec la technique ELISA se dirigent bien vers les antigènes de *Borrelia*, donc qu'ils soient bien spécifiques. Il ne doit pas être réalisé sans un test de dépistage positif au préalable

et en aucune façon un western blot positif n'affirme une borréliose évolutive. Les techniques western blot IgM et IgG doivent être utilisées à bon escient, selon la chronologie de l'infection (figure 14). Les IgM étant fabriqués plus tôt, leur dépistage peut être utile pour identifier les patients au cours des premières semaines d'infection. Ainsi un western blot IgM peut être employé lors des 4 premières semaines de l'infection et son résultat n'aura de sens que pendant cette période (41). Le western blot IgG peut être réalisé après 4 à 6 semaines d'infection contrairement au western blot IgM. Le résultat en IgG peut s'avérer négatif alors qu'un western blot IgM est positif après la période des 4 semaines d'infection. L'inconvénient du western blot IgM est qu'il est plus susceptible de rendre des faux positifs notamment au-delà de 4 semaines où il y a un risque plus élevé de résultats faussement positifs en IgM. La détection d'IgG est plus fiable mais les tests ne doivent être réalisés qu'à partir de la 4^{ème} semaine après le début du contag, le temps que leur synthèse s'effectue et que le test les détecte. Des variantes de la démarche en deux temps, visant généralement à limiter ou éliminer le recours au test Western-blot pourraient simplifier l'interprétation des tests et améliorer leur sensibilité au stade précoce de la maladie (57). Il s'agit de tests ELISA se basant sur l'immunoréactivité du peptide C6 (région conservée de la protéine VISE) mais cette pratique bien qu'offrant une sensibilité équivalente à la stratégie en deux étapes, apporte une spécificité plus faible (19). Elle n'est donc en aucun cas recommandée dans les référentiels. D'autres stratégies ont vu le jour, notamment la technique d'immuno-luminométrie « CLIA » équivalent de la technique ELISA, associant des antigènes « 2 en 1 », ou encore les tests « multiplex » qui combinent les techniques ELISA et WB et permettant de distinguer le stade de l'infection par l'étude quantitative simultanée des IgM et IgG dirigés vers différents antigènes (42).

I-5-3-3- Indications des tests biologiques

Dans un premier temps, il est essentiel de situer la sérologie dans son contexte face à un patient chez qui on suspecte une borréliose de Lyme. Selon la norme NF EN ISO 15189 :2012, la prescription doit fournir les informations cliniques pertinentes pour la réalisation de l'examen et l'interprétation des résultats. Un historique de pique de tique doit être relevé et si possible, la date de la dernière pique. Ensuite, le praticien doit relever les signes cliniques présents (EM et autres lésions cutanées, signes neurologiques, et signes articulaires) et préciser leur date de début. La sérologie n'a pas d'indication pour certaines situations telles

que chez des sujets asymptomatiques ou avec des signes mineurs. Toute piqure de tique nécessite une surveillance clinique durant au moins un mois afin d'observer ou non le développement d'un érythème migrant (19). A ce stade aucun test biologique n'est indiqué, le diagnostic étant entièrement clinique (figure 15).

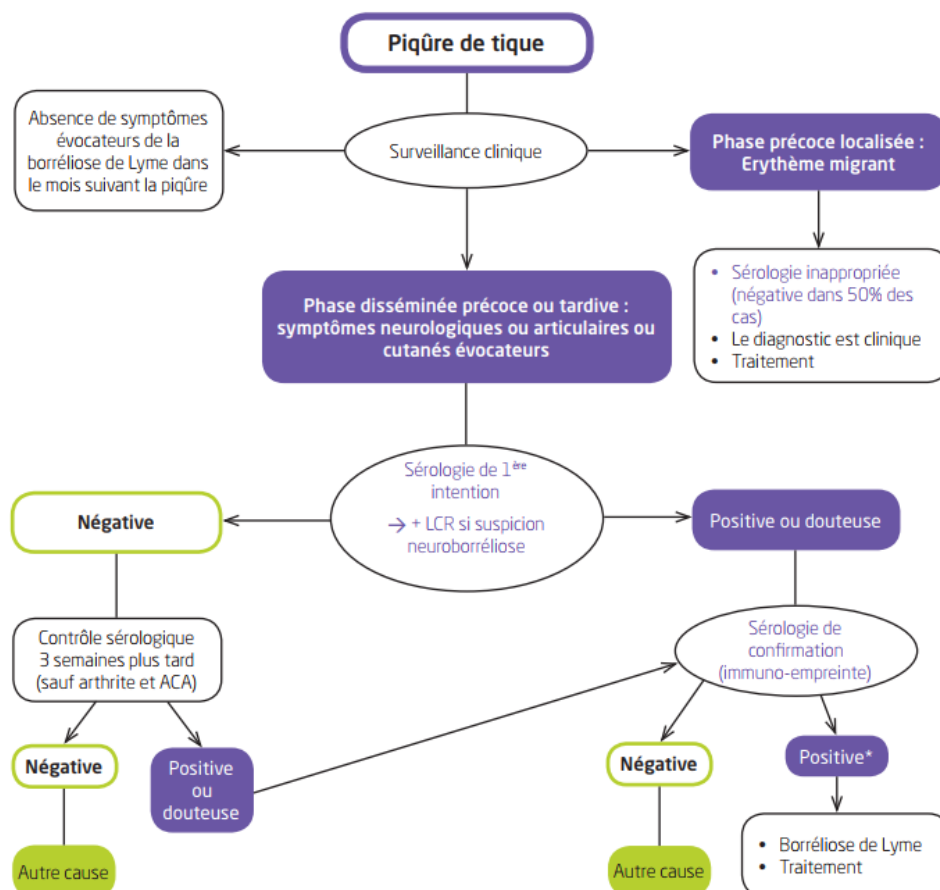


Figure 15 : La démarche bioclinique, selon le CNR de Strasbourg (58)

Le diagnostic biologique doit toujours être envisagé en regard des manifestations cliniques, des données épidémiologiques et des données d'anamnèse, tout en prenant en compte le développement de l'immunité. Le praticien, confronté aux difficultés diagnostiques que la Borréliose de Lyme engendre, doit se baser sur les critères établis dans les recommandations. En cas de découverte d'une sérologie de Lyme positive sans signe clinique évocateur d'une infection à *Bb* sl, d'une autre maladie vectorielle à tique ou d'un SPPT, il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations ni de traiter le patient. La sensibilité des tests biologiques diffère selon les phases de la Borréliose et de l'atteinte particulière (tableau VII), cutanée, articulaire ou neurologique. La recherche de la classe des anticorps sera également différente selon le niveau d'évolution de la maladie. Une utilisation incorrecte des tests sérologiques ou

l'utilisation de tests diagnostiques ou de critères d'interprétation insuffisamment validés peuvent aboutir à un diagnostic erroné et à une antibiothérapie inutile.

Tableau VII : Sensibilité des tests sérologiques et présence de la classe d'anticorps selon le stade de la BL (13)

Stade	Manifestations cliniques	Sensibilité	Indication de la sérologie	Classe d'anticorps	Examens complémentaires
Phase localisée primaire	Érythème migrant	± 50%	Non	IgM	PCR sur biopsie si forme atypique
Phase disséminée précoce	Atteintes neurologiques ou neuroborréliose aiguë ¹	70-90%	Oui ² dans le sang ET dans le LCR	IgM ou IgG selon la durée de la maladie Synthèse intrathécale spécifique	PCR dans le LCR (seulement si <3 semaines d'évolution)
	Atteintes articulaires ³	>95%	Oui dans le sang	IgG	PCR dans le liquide articulaire
Phase disséminée tardive	Acrodermatite chronique atrophiante	>95%	Oui	IgG	Biopsie cutanée : PCR et histologie
	Autres atteintes neurologiques ⁴ ou articulaires ⁵ => examens biologiques identiques à la phase disséminée précoce				

¹ Méningoradiculites, paralysie faciale, syndrome méningé.

² En cas de résultat négatif, refaire un contrôle sérologique trois semaines plus tard.

³ Mono ou oligoarthritis, grosse articulation (genou).

⁴ Méningoradiculites chroniques, rarement encéphalites et myélites chroniques.

⁵ Mono ou oligoarthritis chroniques récidivantes.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

I-5-3-3-1- Forme de contag

Durant la phase primaire, caractérisée par l'érythème migrant, les IgM n'apparaissent que 4 à 6 semaines après la morsure de tique et seulement dans 50% des cas (13). L'absence d'un EM ne doit pas conduire à réfuter le diagnostic. Le diagnostic repose alors à ce stade uniquement sur l'anamnèse (historique de pique de tique) et l'examen clinique du patient, la sérologie n'étant pas indiquée car la sensibilité de la technique de dépistage ELISA est trop faible (20-50%) et donc elle peut être faussement négative. Le Western Blot est environ deux fois moins sensible que le test ELISA donc n'est pas non plus adapté (42). Un résultat négatif à ce stade n'exclut donc pas une infection aiguë et une deuxième analyse 3 à 4 semaines plus tard devrait être proposé (19). En cas de doute clinique, il est recommandé de mesurer la lésion 48 à 72 heures plus tard. La progression du diamètre de la lésion suffit pour affirmer le diagnostic et introduire un traitement. En revanche, devant des symptômes cutanés atypiques et une anamnèse cohérente, il est possible de pratiquer une biopsie cutanée d'EM, après un avis spécialisé en dermatologie. La culture de *Borrelia* est la méthode de référence pour le diagnostic des formes cutanées mais ce n'est pas une pratique courante en France, de plus elle demande un délai de réponse très long. Cependant, la faible sensibilité de cette technique, estimée entre 50% et 80%, ne permet pas d'exclure un diagnostic (28). La

technique PCR pose les mêmes problèmes que la culture, en ajoutant le fait que c'est une technique couteuse proposée que par peu de laboratoires.

I-5-3-3-2- Formes compliquées précoces

Lors des manifestations cliniques de la phase secondaire, lorsqu'il n'y a pas eu de traitement antibiotique, une sérologie est indiquée (tableau VIII). Cette phase de la maladie présente des manifestations cliniques peu spécifiques et les anticorps n'apparaissent que dans 70 à 90% des cas (13). Une première sérologie négative doit faire envisager une seconde sérologie 4 à 6 semaines plus tard pour rechercher une éventuelle augmentation des anticorps. En cas de manifestation neurologique, il est recommandé de pratiquer une sérologie sanguine ainsi qu'une sérologie du liquide céphalo-rachidien (grâce à une ponction lombaire), le même jour. Dans ces formes cliniques, la recherche des anticorps dans le LCR est très utile : la sensibilité de cette méthode varie entre 80 et 100% (39). La recherche des anticorps dans le LCR peut être positive tandis que dans le sérum elle peut se montrer négative car il existe une synthèse intrathécale des anticorps (59). Cette synthèse débute 3 à 4 semaines après le début des premiers symptômes (30). La sensibilité dans le sérum dans les neuroborrélioses, de la technique ELISA, varie entre 70% et 90% (39) et celle-ci augmente avec la durée d'évolution de la maladie.

Tableau VIII : Diagnostic biologique lors de la phase précoce disséminée, par le CNR des *Borrelia*, selon les recommandations de la SPILF

→ 2 : Phase précoce disséminée (environ 15% des cas si absence de traitement antibiotique)			
Manifestations cliniques principales		Sérologie	Examens complémentaires*
→ neurologique	• méningoradiculites • paralysie faciale • syndrome méningé	Sang + LCR le même jour [synthèse intrathécale (SIT) IgG spécifiques] : sensibilité 75 à 95%, spécificité 97% si SIT > 2	LCR : PCR uniquement si moins de 3 semaines d'évolution
→ articulaire	• mono ou oligoarthritis • grosse articulation (genou)	Positive IgG +++ (proche de 100%)	liquide articulaire : PCR

Le dosage des anticorps dans le LCR permet le calcul de l'index de synthèse intrathécale (SIT) des IgG spécifiques. Cet index est calculé à partir du rapport d'IgG spécifiques dans le sérum et dans le LCR rapporté à l'index d'IgG totales et/ou d'albumine (sang et LCR). Le calcul de cet index permet de faire la différence entre la transsudation des anticorps et leur synthèse *in*

situ. Après un avis spécialisé en neurologie, il est possible d'effectuer en cas de doute une culture ou PCR sur un échantillon de LCR. A cause de la faible sensibilité de ces techniques, le diagnostic sera certain si le résultat se révèle positif mais si celui-ci est négatif cela ne permettra pas de conclure sur un diagnostic de neuroborréliose. Une sérologie positive devant une suspicion de lymphocytome permet de valider le diagnostic quand les données anamnestiques sont cohérentes, la sensibilité de la sérologie étant de 70%. Des examens complémentaires sont possibles, la PCR et la culture permettant de conclure de façon certaine le diagnostic si celles-ci sont positives (sensibilité de 67%) (20)(19). Pour confirmer une arthrite de Lyme, une sérologie est recommandée. La sensibilité de la technique est proche de 100% ainsi un résultat négatif doit faire penser à un autre diagnostic (39). La PCR, qui nécessite une biopsie synoviale, est utile uniquement en cas d'arthrite résistante ou récidivante après un traitement antibiotique adéquat. De façon plus rare que l'érythème migrant isolé (phase primaire), des érythèmes migrants à localisations multiples peuvent apparaître dans les jours à semaines après la pique de tique, et ce parfois à distance de cette pique. Le diagnostic repose sur la notion d'extension de ces lésions et leur aspect. La réalisation de la sérologie n'est pas recommandée car elle peut être négative.

I-5-3-3-3- Formes compliquées tardives

A la phase tardive, la sérologie est presque toujours positive, le taux d'anticorps IgG étant très élevé.

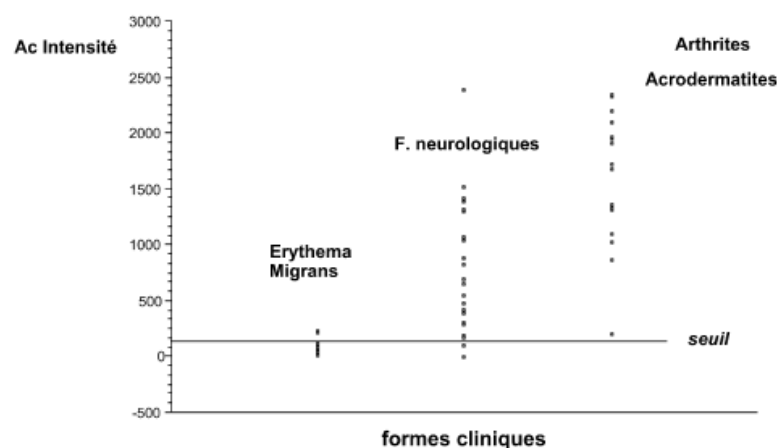


Figure 16 : Intensité de la réponse en anticorps selon les formes cliniques (39)

De ce fait, une sérologie en IgG est positive dans 100% des cas alors que la recherche des IgM n'est positive que dans un faible pourcentage des cas (5-10%) (39). Au vu de la sensibilité

voisine de 100% de la sérologie dans les formes tardives, la négativité de la sérologie en IgG ou en immunoglobulines totales permet d'exclure le diagnostic. Dans les formes compliquées tardives, arthrites et acrodermatites, le taux d'anticorps est particulièrement élevé par rapport au stade de l'érythème migrant (figure 16). On retrouve une sensibilité de la technique ELISA dans le sérum variant entre 90% et 100% dans les arthrites et variant de 95% à 100% dans les acrodermatites (39). Plusieurs mois (au moins 6 mois) ou années après le début de l'infection, une sérologie positive à 100% confirme une acrodermatite chronique atrophique lorsqu'un patient présente une atteinte cutanée suspectant celle-ci (tableau IX).

Tableau IX : Diagnostic biologique lors de la phase tardive, par le CNR des *Borrelia*, selon les recommandations de la SPILF

→ 3 : Phase tardive (plusieurs mois (> 6 mois) ou années après le début de l'infection non traitée)			
Manifestations cliniques principales		Sérologie	Examens optionnels*
→ cutanée	• Acrodermatite chronique atrophique (ACA)	Positive (100%) IgG +++	biopsie cutanée : PCR et histologie
→ autres : neurologiques (encéphalomyélites chroniques, polyneuropathies sensitives axonales), articulaires (arthrites chroniques récidivantes) => examens biologiques identiques phase précoce disséminée.			

* Diagnostic direct par PCR : Si positif, le diagnostic est certain ; si négatif, cela ne permet pas de conclure

En complément, une histologie de la lésion cutanée doit être réalisée afin d'écarter une autre étiologie. Quel que soit le tableau neurologique, la ponction lombaire est indiquée afin d'effectuer une sérologie sur sang et sur LCR avec démonstration d'une synthèse intrathécale qui sont indispensables pour envisager le diagnostic. Cependant, devant une paralysie faciale périphérique, une sérologie sur sérum positive est suffisante pour engager un traitement antibiotique.

I-5-3-4- Limites d'interprétations des tests sérologiques

L'interprétation de la sérologie doit tenir compte de plusieurs points essentiels qui entraînent des problèmes diagnostiques. Les données cliniques et biologiques ne sont pas toujours cohérentes, et il existe un risque élevé de résultats faussement négatifs comme faussement positifs donnant lieu à des interprétations inexacts. De nombreux diagnostics de formes compliquées tardives sont posés à la suite d'une sérologie positive et un syndrome clinique non spécifique.

I-5-3-4-1- Notion de séroprévalence

La séroprévalence de *Borrelia* dans la population est importante pour l'interprétation des résultats. Dans les régions où la séroprévalence est basse, la VPP du réactif est faible en raison de la faible spécificité de la sérologie. Au contraire dans des populations exposées, comme en Alsace, l'exposition répétée à des morsures de tiques, infestées par de faibles quantités de *Borrelia* voire par des espèces non pathogènes entraînent des taux d'anticorps élevés, sans clinique apparente. Une étude sérologique menée en 2008 au sein du Grand-Est a estimé une séroprévalence en IgG de 14% au sein d'une population de 2975 professionnels forestiers (16). Par exemple, avec une séroprévalence de 10 %, une prévalence de 1 %, une spécificité de 95 % et une sensibilité de 98 %, la VPN est de 99,97 % et la valeur prédictive positive (VPP) de 16,5 %. Le professeur Jaulhac explique que « cela signifie qu'il y a uniquement 16,5 % de chances de trouver un patient malade avec un test positif sur l'ensemble de la population ayant un test positif, alors que pour une population dont la séroprévalence est de 2 %, la VPP seulement de 3,78 % » (journées francophones de biologie médicale, 2017). La sérologie n'a donc pas d'indication dans le dépistage systématique des sujets exposés au vu de la séroprévalence. Les cliniciens doivent prendre en compte la séroprévalence locale lors de l'interprétation de la pertinence clinique de la sérologie positive chez les patients.

I-5-3-4-2- Les faux positifs

Une sérologie positive ne permet pas de distinguer une infection récente d'une infection ancienne (traitée ou non) ainsi la présence d'IgM ne signifie pas forcément une infection récente active. De même, une détection d'IgG dans le sérum signifie uniquement que le sujet a eu un contact avec *Borrelia* et peut être asymptomatique (18). A ce jour, il n'existe pas de moyen technique pour différencier une infection persistante d'une « cicatrice sérologique » ou simplement d'une ancienne infection, car il n'y a pas de marqueur d'infection active (60). Des IgM isolés peuvent indiquer une réaction croisée pouvant avoir lieu avec d'autres agents pathogènes. En effet, la composition des réactifs ELISA et des western-blot inclue des antigènes communs aux différentes souches de *Borrelia* mais aussi à d'autres spirochètes. C'est le cas avec les anticorps anti-syphilitiques dirigés sur la même famille bactérienne (spirochètes), ou en présence de pathologie dysimmunitaire (19). Les autres réactions croisées possibles sont avec les infections à EVB, HSV, CMV, ou encore à Plasmodium. Dans

ces cas-là, une sérologie de première intention positive ne signifie pas que les symptômes soient en lien avec une maladie de Lyme surtout si le résultat du western-blot présente un profil antigénique limité (donc pas de confirmation). Les anticorps peuvent persister malgré un traitement antibiotique efficace. Chez les patients traités et guéris il peut subsister des anticorps « cicatriciels » faiblement positifs en IgG pendant des années et cela ne traduit pas une persistance de l'infection (61). La sérologie pouvant donc rester longtemps positive après un traitement efficace, elle ne peut pas concerner le suivi des patients traités, chez qui la surveillance post thérapeutique doit rester essentiellement clinique. Un autre problème réside dans l'établissement de la valeur du « cut-off » des tests de dépistage comme de confirmation, dont il n'existe pas de standardisation. Un seuil de positivité trop élevé peut en effet engendrer des faux positifs. Les autres erreurs d'interprétation sont liées à l'utilisation non adaptée des tests sérologiques. La réalisation d'un immuno-blot sur un sérum d'un patient préalablement séronégatif par un test de premier niveau n'est pas recommandé car cela peut engendrer de faibles signaux considérés alors comme positifs. Il en est de même pour la réalisation d'un immuno-blot en première intention.

I-5-3-4-3- Les faux négatifs

Les faux négatifs sont issus d'une faible réponse anticorps voire absente au moment du sérodiagnostic. Il existe un réel décalage entre le début de l'infection et la séroconversion. Par exemple, au stade de l'érythème migrant les anticorps ne sont pas détectables c'est pourquoi la sérologie n'a pas d'indication en présence d'érythème migrant (18). Une courte durée d'évolution des immunoglobulines est observée dans la neuroborréliose aigue donc toute sérologie à ce moment-là sera négative dans le sérum alors que le dosage sera positif dans le LCR avec un index intrathécale positif (39). D'autre part, un traitement antibiotique administré lors de la phase primaire de la maladie peut retarder l'apparition des anticorps donc entrainer des résultats sérologiques faussement négatifs. Des résultats sérologiques négatifs ou limites

peuvent parfois être observés chez les patients présentant une très courte durée de symptômes, auquel cas un suivi sérologique est recommandé (62).

I-5-3-4-4- Limites des tests sérologiques

Les performances analytiques des trousses sérologiques peuvent être très variables d'un fabricant à l'autre, de plus leur statut de DMDIV qui n'impose qu'un marquage CE, est insuffisant pour garantir la qualité du réactif utilisé (19). Comme l'a démontré l'ANSM dans son bilan de contrôle des notices, il existe un défaut de précision sur les antigènes utilisés et des populations sur lesquelles l'évaluation a été effectuée. À l'heure actuelle, aucun test diagnostique n'offre 100 % de sensibilité et de spécificité pour la confirmation de la maladie de Lyme. La démarche sérologique en deux temps est la méthode offrant les taux de sensibilité et de spécificité les plus élevés.

I-6- Polémique

En France, la maladie de Lyme est le sujet de nombreux débats, largement médiatisés, qui divisent entre elles les scientifiques, pouvoirs publics, associations et la communauté médicale. Les objets du conflit se déploient au niveau épidémiologique, clinique, biologique et réglementaire. Le syndrome post-Lyme est à ce jour non reconnu par les grandes instances de santé et leur prise en charge n'est pas abordée dans les recommandations du consensus de 2006. Cette forme de maladie de Lyme chronique semble survenir chez des patients ayant bénéficié du traitement par antibiotiques, mais chez lesquels les symptômes perdurent, ce qui suggère que *Borrelia* peut persister dans l'organisme même après le traitement antibiotique. Des associations, militant en faveur de ces patients, expriment que les recommandations officielles émises en 2006 par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ne sont pas adaptées à la situation. Elles souhaitent une prise en charge thérapeutique plus adaptée et la révision des recommandations actuelles. L'élaboration de la recommandation de bonnes pratiques est mise sous la responsabilité de la HAS en lien avec la SPILF ainsi que la communauté médicale concernée et les associations de malades. La recommandation de bonnes pratiques sur la Borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques est alors rendue publique en juin 2018. Elle s'appuie sur celles qui ont déjà été adoptées mais distingue

un chapitre sur « la/le symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après possible piqûre de tique » ou SPPT. Ce chapitre a été conçu pour la prise en charge des patients en « errance diagnostique et thérapeutique » pour lesquels aucune recommandation n’existait mais ne fait pas l’unanimité. L’Académie Nationale de Médecine et l’ensemble des sociétés savantes impliquées dans la prise en charge des maladies transmissibles par les tiques, notamment la SPILF, ont exprimé leur opposition vis-à-vis de ce texte qui ne sont toutefois pas opposables comme tous les textes de la HAS. Le professeur Christian Perronne, spécialiste des maladies infectieuses et tropicales, considère au contraire que cette nouvelle notion de SPPT est une avancée qui concernera des « *centaines de milliers de patients* » (63). Dans ce contexte de désaccord des autorités savantes, un texte est en cours d’élaboration par la SPILF et l’ensemble des autorités savantes, censé remplacer les recommandations de la conférence de consensus de 2006. D’autre part, la Borréliose de Lyme soulève de nombreuses difficultés diagnostiques mêlée aux incertitudes de fiabilité des examens biologiques. Les recommandations comme vu précédemment, décrivent un protocole à deux niveaux pour le diagnostic qui selon les associations de patients et certains spécialistes engendrent une faible estimation des cas de maladie de Lyme. Les tests ELISA utilisés dans les laboratoires d’analyses médicales sont jugés peu performants et sont principalement à l’origine des conflits ou de différences d’interprétation observées dans le contexte de « maladie de Lyme chronique » (11). La réglementation française limitant l’usage du western-blot est également critiquée car celui-ci n’est remboursé que si la sérologie ELISA effectuée au préalable était positive (64). De ce fait, de nombreux malades souffrant de symptômes souvent très handicapants mais déclarés négatifs par la sérologie se retrouvent alors dans une impasse thérapeutique. Beaucoup d’entre eux se tournent alors vers d’autres pays européens, notamment en Allemagne pour obtenir des traitements antibiotiques prolongés.

I-7- Thérapeutique et prévention

I-7-1- Prise en charge thérapeutique

L’objectif du traitement est l’éradication complète des *Borrelia* et ainsi la résolution des symptômes associés à la maladie de Lyme. L’antibiothérapie est donc le traitement conventionnel (tableau X) et doit être adaptée au stade de la maladie et aux manifestations

cliniques et peut s'accompagner parfois de traitements anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens quand ils sont jugés utiles (20).

Tableau X : Antibiothérapie des différentes manifestations clinique de la Borréliose de Lyme (65)

FORME LOCALISEE ET PRECOCE	Erythème migrant	TRAITEMENT DE 1ERE INTENTION
		- Traitement antibiotique de 14 jours (doxycycline ou amoxicilline)
FORMES DISSEMINEES	Erythème migrant à localisations multiples	- Traitement antibiotique de 21 jours (doxycycline ou amoxicilline)
	Formes dermatologiques	- Traitement antibiotique de 21 jours (doxycycline ou amoxicilline) pour le lymphocytome - Traitement antibiotique de 28 jours (doxycycline) pour l'acrodermatite chronique atrophique
	Formes articulaires	- Traitement antibiotique de 28 jours (doxycycline)
	Formes cardiaques	- Traitement antibiotique de 21 jours (ceftriaxone ou doxycycline)
	Formes ophtalmologiques	- Traitement antibiotique de 21 jours (ceftriaxone ou amoxicilline) ou 28 jours selon le stade
	Formes neurologiques	- Traitement antibiotique de 21 jours (ceftriaxone ou amoxicilline) pour la phase précoce - Traitement antibiotique de 28 jours (ceftriaxone) pour la phase tardive

Depuis 2006, aucune avancée scientifique n'a pu remettre en cause les propositions thérapeutiques de la conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (66) qui sont donc toujours d'actualité. Ainsi elle considère trois familles d'antibiotiques, dont l'efficacité sur l'homme a été suggéré par des données in vitro et sur des modèles animaux (67): les bêtalactamines, les cyclines et les macrolides.

I-7-1-1- Forme localisée précoce

La simple observation d'un érythème migrant justifie un traitement antibiotique par voie orale, sans autre investigation complémentaire. Le traitement doit être administré le plus précocement possible afin d'éviter l'apparition des complications (67). La doxycycline (famille des cyclines), l'amoxicilline et le céfuroxime-axétil (famille des bêtalactamines) sont efficaces dans la prise en charge de l'EM. Dans un EM isolé, la durée de traitement est de 14 jours pour l'amoxicilline (à la dose journalière de 3g réparties en 3 prises, per os) et la doxycycline (à la dose journalière de 200 mg en 1 à 2 prises, per os). Elle est rallongée jusqu'à 21 jours pour un EM à lésions multiples ou accompagnés de signes généraux. En cas d'allergie ou de contre-indication aux deux premières lignes de traitement, il convient d'administrer de l'azithromycine (famille des macrolides) à la dose de 500 mg par jour per os pendant 10 jours

(Hors AMM). Chez l'enfant, l'antibiothérapie est semblable, en tenant compte des ajustement posologiques, mise à part la doxycycline contre-indiquée avant 8 ans. Chez la femme enceinte ou allaitante, le traitement est similaire mais les cyclines sont également contre-indiquées. L'érythromycine et l'azithromycine, légèrement moins efficaces que l'amoxicilline ou la doxycycline, sont à utiliser en deuxième intention (67).

I-7-1-2- Formes disséminées et tardives

Dans les phases secondaires et tertiaires, le choix de l'antibiotique dépend de la manifestation clinique et de la localisation présumée de la bactérie. Les bêtalactamines possèdent l'avantage d'avoir une meilleure diffusion dans le LCR que les cyclines ou les macrolides. L'efficacité de la pénicilline G à forte dose par voie parentérale avait été confirmée par plusieurs études (20) ce qui avait permis d'établir ce traitement comme référence des formes neurologiques mais elle a été remplacée par l'utilisation de la ceftriaxone par voie parentérale qui a montré une amélioration de l'efficacité (67). Dans les formes articulaires (aigues et récidivantes), la facilité d'utilisation et le moindre coût ont contribué à proposer un consensus pour l'utilisation de la doxycycline *per os* en première intention mais présente la même efficacité que la ceftriaxone parentérale utilisée en deuxième ligne de traitement. Les autres manifestations de la maladie de Lyme n'ont pas fait réellement l'objet d'études cliniques validées permettant de proposer un consensus thérapeutique (67). Il est par conséquent dans les habitudes de proposer soit la ceftriaxone soit la doxycycline, en particulier pour les manifestations cardiaques ou oculaires. Pour le lymphocytome borrélien, un traitement par amoxicilline *per os* pendant 21 jours est proposé en première intention. Pour les ACA le traitement de première intention est la doxycycline à la dose de 200mg par jour durant 28 jours avec comme alternative un traitement parentéral de ceftriaxone à 2g par jour pendant 14 jours. Les formes secondaires, et surtout les formes tertiaires, posent souvent un problème de prise en charge médicamenteuse. Globalement, plus les symptômes sont anciens et moins l'antibiothérapie a de chance d'être efficace. La réponse aux traitements est très lente dans ces phases tardives, d'autant plus si le traitement a été initié avec retard. Ainsi il convient de surveiller la réponse au traitement au moins deux mois après. Si la réponse est incomplète, la SPLIF recommande de discuter d'un traitement complémentaire, issu d'une famille d'antibiotique différente du traitement initial (20). Les incertitudes diagnostiques, liées à des signes cliniques peu spécifiques, peuvent mener à tort à l'utilisation déraisonnable d'antibiotiques pendant des durées prolongées,

devant un diagnostic erroné de borréliose de Lyme. Une étude menée par le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris), entre 2014 et 2017, montre qu'une autre maladie est finalement diagnostiquée dans la grande majorité des cas et que la maladie de Lyme a été confirmée que dans 9,6% des cas (68). Elle souligne également que dans 8 cas sur 10, le traitement antibiotique administré avant ou après le diagnostic supposé, a été inefficace. Dans le cas du syndrome post Lyme, la demande des patients est forte, conduisant à des administrations prolongées et irrationnelles d'antibiotiques. Plusieurs études (69) (70) ont démontré la non efficacité des traitements antibiotiques supplémentaires et prolongés, chez des patients chez lesquels les symptômes persistent malgré le traitement antibiotique recommandé en phase aiguë de la maladie de Lyme. En clair, un traitement qui n'a pas fait la preuve de son efficacité après deux ou trois semaines ne sera jamais plus efficace après plusieurs mois. De plus, comme le rappelle le CDC dans un rapport du 16 juin 2017, ces traitements antibiotiques prolongés exposent à des effets indésirables et des risques graves (71). Les recommandations de la HAS sur le SPPT établissent cependant une prise en charge des patients présentant ce syndrome. Il s'agit d'un « traitement antibiotique d'épreuve » (après avoir écarté tout diagnostic différentiel) consistant en première intention chez l'adulte d'administration de doxycycline 200 mg par jour pendant 28 jours. En cas de contre-indication, le traitement consiste en une dose de charge de 1000 mg d'azithromycine suivi d'un traitement d'entretien à 500 mg par jour pendant 15 jours. Chez l'enfant de moins de 8 ans, un avis pédiatrique est recommandé. La HAS signale qu'une antibiothérapie prolongée (supérieure à 28 jours) devra être documentée dans le cadre de protocole de recherche définis au sein de centres spécialisés. Face à des traitements controversés jugés peu efficaces par les patients en échec de traitement, des traitements alternatifs naturels ont vu le jour. C'est le cas du TIC TOX®, formule aux huiles essentielles élaborée par un pharmacien, a été interdit en France car sa mise sur le marché n'avait pas été soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM).

I-7-2- Stratégies de prévention

Depuis quelques années, des messages de santé publique sont diffusés largement par divers moyens de communication, le but étant d'éviter le contact entre la tique et l'homme dans les zones d'endémie. Santé Publique France met à disposition du grand public et des sujets exposés des outils d'information tels que des vidéos explicatives sur la pathologie, la

reconnaissance d'une tique ou les mesures de protection lors d'une balade ou activité en forêt. Elle met également des brochures d'information destinées aux professionnels de santé pour leur apporter des clés sur l'identification des signes de la pathologie, les informations à donner aux patients, les stratégies thérapeutiques.

I-7-2-1- Mesures de prévention primaires

Le port de vêtements protecteurs est recommandé en premier lieu que ce soit pour les travailleurs forestiers ou pour le grand public lors d'une activité en zone boisée et humide, parcs, ou encore prairies. Les vêtements doivent couvrir au maximum les parties du corps, donc longs et fermés, et plutôt de couleur claire afin de visualiser plus rapidement une éventuelle tique, ainsi que le port d'un chapeau. Ensuite, au retour de l'activité, un examen méticuleux de la peau doit être réalisé, en insistant sur les zones habituelles de pique : aisselles, cuir chevelu, l'arrière des genoux, la zone génitale. En effet la pique est indolore et peut passer inaperçue donc cette méthode permet de retirer précocement une tique. Il faut également prendre en compte la petite taille d'une nymphe, difficile à repérer et qui est le stade de la tique le plus fréquemment retrouvé sur la peau. Enfin, des mesures de protection complémentaires telle que l'utilisation de répulsifs sont recommandées pour se protéger des piqures de tiques dont la fréquence maximale d'application est de trois fois par jour. Cependant il existe une multitude de produits biocides sur le marché qui revendiquent une efficacité contre les tiques. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande donc de privilégier les produits disposant d'une AMM qui ont fait l'objet d'une évaluation. Seuls des produits à base de DEET disposent en 2018 d'une AMM avec un usage « tique » en France (72). Dans le cadre du plan national de lutte contre la maladie de Lyme, l'ANSES a évalué les produits revendiquant une action répulsive contre les tiques. Douze substances sont actuellement approuvées ou en cours d'examen en Europe (72). Les essais réalisés *in vivo* et *in vitro* ont confirmé l'efficacité de l'icaridine, de l'IR3535, du DEET, de l'acide décanoïque, parmi les substances de synthèse, et du citriodiol, de l'acide laurique et du géraniol pour les substances naturelles. Il convient d'employer ces molécules à des concentrations adaptées à l'individu (âge, grossesse, antécédents de convulsions). Il est également possible d'imprégner ses vêtements sur leur face externe avec des insecticides dédiés, telle que la perméthrine, efficace pendant 6 mois.

Afin d'éviter tout risque de transmission d'agents pathogènes, il est important de procéder au retrait d'une tique visible sur la peau, le plus rapidement possible.

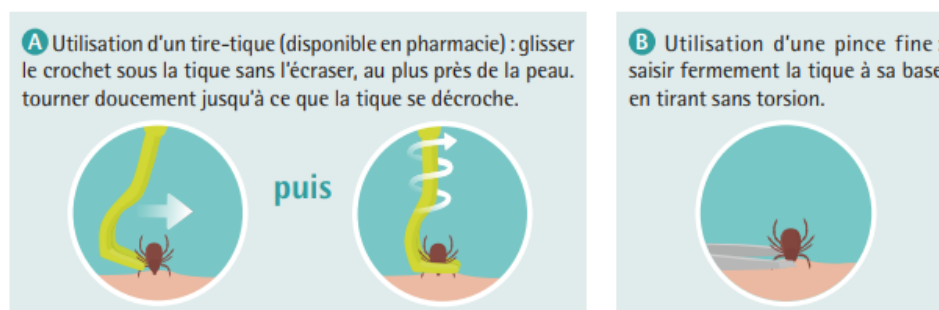


Figure 17 : Retrait d'une tique (73)

Une tique peut être retirée selon deux techniques (figure 17). L'utilisation d'un tire tique [A] est la méthode de premier choix mais on peut utiliser, à défaut, une pince [B]. Le tire tique existe en plusieurs modèles, de dimensions de crochets différentes, adaptées à la taille de la tique ou de son stade. Il suffit de glisser le crochet entre la tique et la peau et de tourner doucement dans le sens anti-horaire, jusqu'à ce que la tique se décroche. Il faut prendre garde à ne pas écraser la tique ou à ne pas tirer trop rapidement ou dans le mauvais sens, sans quoi un morceau de la tique peut rester dans la peau. Une fois la tique retirée, une simple désinfection de la peau à l'endroit de la pique suffit, à l'aide d'un antiseptique simple ou bien d'un lavage à l'eau savonneuse. Il est déconseillé d'appliquer quoi que ce soit sur la tique (alcool, éther, antiseptique, vaseline...) avant de la retirer car cela pourrait induire une régurgitation de la bactérie par la tique. Enfin, il est important de vérifier le statut des vaccinations, notamment celui du tétanos, et cas échéant de les mettre à jour. L'apparition d'un érythème migrant au niveau du point de pique doit être surveillé impérativement pendant un mois. L'utilisation d'un tire tique est donc fortement recommandé, d'autant plus qu'une tique met en moyenne 12 heures avant de pouvoir transmettre la bactérie après pique. La HAS parle de « risque quasi nul » si la tique reste moins de 7 heures sur la peau » (65). Il faut cependant avertir la personne qu'une petite zone érythémateuse inférieure à 5 cm peut apparaître autour de la pique, immédiatement ou dans les 24 heures après la pique mais elle n'est absolument pas à confondre avec un érythème migrant (73).

I-7-2-3- Projet de vaccin

Un vaccin (Lymerix®) avait été approuvé par la Food And Drug Administration (FDA) en 1998, utilisé aux Etats-Unis dans la stratégie de prévention. Cependant il fut abandonné en 2002 suite à la crainte des effets indésirables et de son manque d'efficacité (< 80%) (74). Il n'existe à ce jour aucun moyen de vaccination contre la maladie de Lyme mais un sérum est en cours de développement clinique. La conception du sérum VLA15 par la société Lyonnaise de biotechnologie Valneva SE, bénéficie à ce jour d'un statut de « fast track » délivré par la FDA (75). Les données pré-cliniques ont révélé que le candidat offrait une potentielle protection contre la majorité des souches de *Borrelia* pathogènes pour l'homme (76).

I-7-2-4- Antibioprophylaxie

Selon la SPILF, l'antibioprophylaxie après piqure de tique n'est pas recommandée en France (20). En effet, la plupart des piqûres de tique ne sont pas contaminantes. Mais la SPILF précise, qu'en zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination, en particulier pour les sujets piqués par plusieurs tiques avec une durée d'attachement présumée supérieure à 48-72 heures (20). Il existe deux types de stratégies d'antibioprophylaxie étudiées dont une basée sur le modèle du traitement curatif de l'EM (20) et une autre sur le traitement curatif « monodose » ou en traitement court de doxycycline (77).

II- Les autotests dans la maladie de Lyme

Depuis leur autorisation à la vente, de nombreux autotests ont fait leur apparition dans les rayons des pharmacies d'officine et sont venus rejoindre les autotests plus traditionnels tels que les tests de grossesse et d'ovulation. Parmi ce panel d'autotests sont proposés des tests détectant une carence en fer, un taux de cholestérol élevé, ou encore une hypothyroïdie... Un autotest détectant la maladie de Lyme est également apparu sur les comptoirs. Après quelques généralités sur les autotests, sera exposé la situation actuelle des autotests en comparant l'offre à celle des laboratoires d'analyses médicales, dont les biologistes s'alarment de plus en plus à leur sujet, et en abordant leur pertinence clinique mise à plat par les autorités

de santé devant la multiplication des autotests. Cette introduction sur les autotests permettra ensuite d'en venir aux autotests concernant le dépistage de la maladie de Lyme avec une présentation des modèles commercialisés, en étayant les limites de leur utilisation et enfin établir quel rôle doit jouer les pharmaciens d'officine dans la dispensation de tels dispositifs médicaux.

II-1- Généralités sur les autotests

Cette partie aborde les caractéristiques générales et techniques des autotests en rappelant quelques définitions, le fonctionnement de ces dispositifs et les performances requises. Un rappel sera également fait sur leur cadre réglementaire. Enfin leur développement et leur place dans le système de soins sera présenté, avec un point sur le rapport de l'Académie de pharmacie évaluant leur utilité clinique.

II-1-1- Caractéristiques des autotests

II-1-1-1- Caractéristiques générales

II-1-1-1-1- Définitions

Un autotest est un test, recueil, ou traitement de signal biologique, utilisé par un usager ou une personne de son entourage. Il permet un auto-diagnostic qui se définit par tout diagnostic d'une maladie, réelle ou supposée, effectué par le sujet lui-même en dehors d'un avis médical. L'utilisateur interprète seul le résultat, en vue d'obtenir une réponse sur son état de santé, ou de contrôler l'évolution d'une pathologie. Cependant l'autotest ne constitue ni un test rapide d'orientation diagnostique (TROD), ni un examen biologique médical (EBM). Il ne peut apporter un diagnostic mais uniquement une orientation diagnostique. L'autotest est donc à bien distinguer du TROD qui est un test, un recueil ou un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate effectués par un professionnel de santé ou par du personnel ayant reçu une formation adaptée. Les autotests peuvent être classés en deux catégories : les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). Les DM incluent les

appareils d'automesure tels que les thermomètres ou encore les tensiomètres tandis que les tests d'autodiagnostic, autotests à proprement parler, sont des DMDIV. Ces tests d'autodiagnostic sont par exemple les tests de grossesse et d'ovulation, les autotests de dépistage du VIH, les autotests de mesure du cholestérol, les bandelettes réactives urinaires (protéinurie, cétonurie) ou encore les bandelettes réactives de mesure de la glycémie. Selon l'article L.5221-1, un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne. Il est possible d'établir trois catégories d'autotests parmi les DMDIV :

- Type A : Ces autotests sont des dispositifs de mesure, qui répondent à un besoin de surveillance thérapeutique dans un but d'ajustement des traitements et de visualisation d'évolution de la pathologie concernée. Ces dispositifs sont validés cliniquement et sont remboursés par l'Assurance Maladie sous prescription médicale. Il s'agit notamment des lecteurs de glycémie capillaires (ou glucomètres) nécessaires dans la surveillance de la glycémie chez le patient diabétique. Dans cette catégorie on retrouve aussi les lecteurs de mesure de l'INR.
- Type B : Ces autotests sont réglementés au marquage CE et appartiennent au monopole pharmaceutique (sauf deux exceptions) et ne peuvent donc être vendus qu'en pharmacie d'officine. Ces autotests ont un objectif de dépistage ou d'orientation diagnostique. En pratique il s'agit, en France, des bandelettes urinaires, des tests de grossesse, des tests d'ovulation, ces deux derniers étant l'exception et pouvant être vendus hors circuit officinal. Les tests de détection des maladies infectieuses transmissibles ne sont pas non plus vendus en pharmacie d'officine, mais sont utilisés dans des centres sanitaires.
- Type C : Ce sont des autotests qui échappent au marquage CE et donc à tout contrôle de fiabilité et d'assurance qualité, vendus notamment sur internet. Ils ne sont donc normalement pas retrouvés dans les pharmacies d'officine.

II-1-1-1-2- Principe

Un autotest est un test semi-quantitatif effectué avec une bandelette-test dont le résultat est lu visuellement de façon subjective. Les informations et les instructions fournies par le

fabricant dans la notice d'utilisation doivent être faciles à comprendre et à appliquer par l'utilisateur.

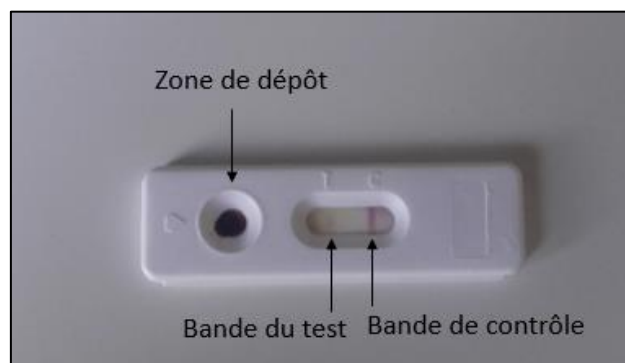


Figure 18 : Modèle type d'une cassette bandelette-test

L'intérêt d'un autotest réside en sa simplicité d'emploi et sa rapidité de résultat. Il doit avoir les qualités suivantes : fiabilité, reproductibilité, acceptabilité, faible coût et validité. En général, la lecture du résultat d'un test rapide est permise en 15 à 20 minutes (78). Un test rapide fonctionne en capturant des analytes sur une surface solide contenue dans une cassette ou sur une bandelette. Les analytes sont des molécules indicatives d'un état (grossesse, infection...) qui sont mis en évidence à partir d'un échantillon de liquide biologique. Ces analytes sont soit des hormones soit des anticorps signant une infection ou encore des antigènes de pathogènes. En pratique, l'utilisateur dépose un petit volume d'échantillon biologique dans le réservoir, par exemple de sang capillaire obtenu par piqûre au bout du doigt, placé dans la cassette en plastique (figure 18). Selon la quantité détectée de marqueur biologique recherché, un complexe coloré apparaît ou non sur la bande du test (T) et gage du bon fonctionnement du test, sur la bande contrôle (C).

II-1-1-2- Caractéristiques techniques

Il existe deux grands types de méthodes mises en œuvre au cours d'un test rapide : les techniques immunologiques et les techniques biochimiques (79). A l'origine, les tests de diagnostic rapide, dont le fonctionnement est similaire aux autotests, fonctionnaient grâce à des réactions d'agglutination puis ont été développées d'autres méthodes immunologiques dont la technique ELISA qu'on retrouve sous plusieurs formes. Nous aborderons uniquement la technique immuno-chromatographique qui est celle employée pour l'autotest de la maladie de Lyme.

Les autotests sont généralement basés sur une technologie d'immuno-chromatographie (ICT). Son principe repose sur la séparation sur une membrane, par technique chromatographique, de complexes immuns créés par assemblage d'anticorps dirigés contre des antigènes présents dans un échantillon que l'on veut détecter. Les anticorps sont des immunoglobulines humaines ou animales concentrés en bandes à divers endroits de la membrane. Le principe de la chromatographie permet d'une part une migration par capillarité des éléments le long du support et d'autre part une coloration utile à l'interprétation visuelle. Le support de migration est généralement une membrane de nitrocellulose qui a la faculté de transporter un fluide. L'échantillon est déposé dans un réservoir constitué d'un « pad échantillon » qui filtre les antigènes et permet leur diffusion vers un « pad conjugué » (figure 19). Puis la migration est assurée par le « pad absorbant » et peut se faire transversalement (immuno-filtration) ou latéralement (79). La détection visuelle est permise par l'utilisation d'anticorps marqués c'est-à-dire conjugués à un réactif de coloration, en général de l'or colloïdal (78).

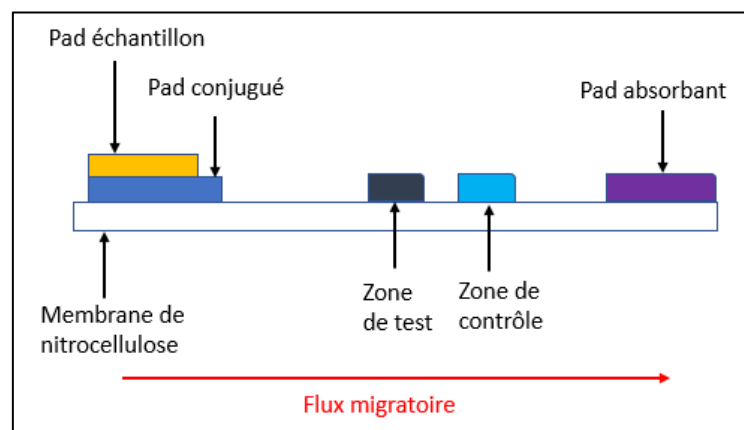


Figure 19 : Schéma d'une bandelette d'immuno-chromatographie en mode latéral

Lorsque l'entité recherchée dans un échantillon analysé est un antigène, il s'agit d'une technique directe tandis qu'une technique indirecte est employée pour la mise en évidence d'anticorps.

- Technique directe

Des antigènes, contenus dans un échantillon déposé au niveau de la zone réservoir, seront détectés par des anticorps marqués et non fixés. Ce complexe immunitaire va migrer le long de la membrane et atteindre la zone de test.

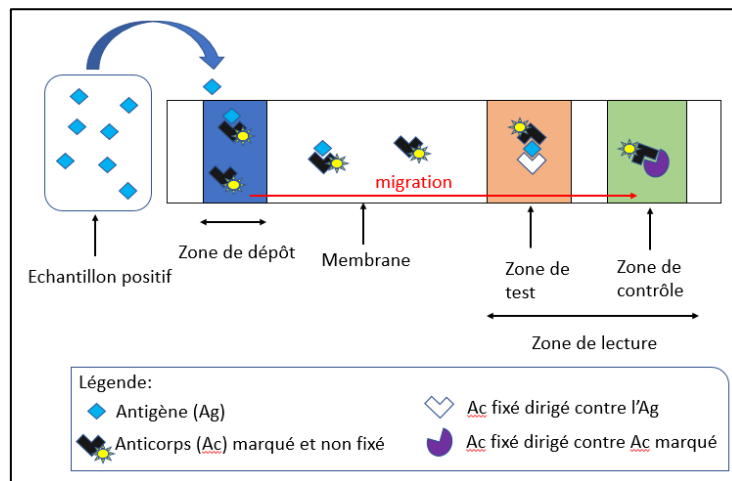


Figure 20 : Technique ICT directe sur un échantillon positif

Les anticorps de capture, fixés à la membrane, présents dans cette zone sont dirigés vers les antigènes du complexe immunitaire. Une coloration de la bande test apparaît grâce au marquage des anticorps marqués. Enfin, la migration de l'excès d'anticorps marqués non fixés continue et atteint la zone de contrôle où ils seront reconnus par les anticorps de capture (fixés) de ces derniers : un changement visuel, une ligne apparaît, permettant de lire le test comme un résultat positif (figure 20). Un échantillon négatif (donc naïf en antigène) permet la migration des anticorps marqués jusqu'au niveau de la zone test (figure 21). Il n'y aura pas de détection d'antigènes donc ils ne seront pas retenus dans la zone test et ne révélera aucune coloration. En revanche, ils seront retenus dans la zone de contrôle provoquant une coloration. Ainsi la coloration de la zone contrôle est toujours recherchée et témoigne de la bonne migration du flux, elle est primordiale pour prouver le bon fonctionnement du test (79).

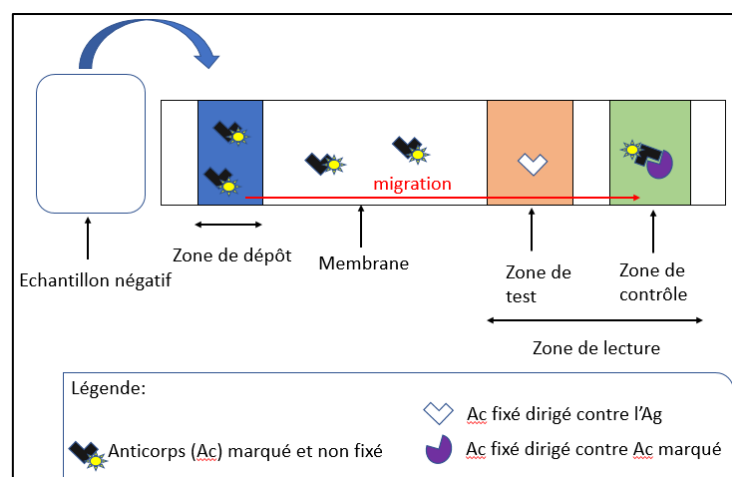


Figure 21 : Technique ICT directe sur échantillon négatif

- Technique indirecte

Des anticorps présents dans un échantillon de liquide biologique sont détectés par des anticorps marqués et non fixés. Le complexe anticorps-anticorps va migrer le long de la membrane et atteindre la zone de test. Les anticorps de capture, fixés à la membrane, présents dans cette zone sont dirigés vers les anticorps. Une coloration de la bande test apparaît grâce au marquage des anticorps marqués. Enfin, la migration de l'excès d'anticorps marqués non fixés continue et atteint la zone de contrôle où les anticorps seront reconnus par les anticorps de capture (fixés) de ces derniers : un changement visuel, une ligne apparaît, permettant de lire le test comme un résultat positif (figure 22).

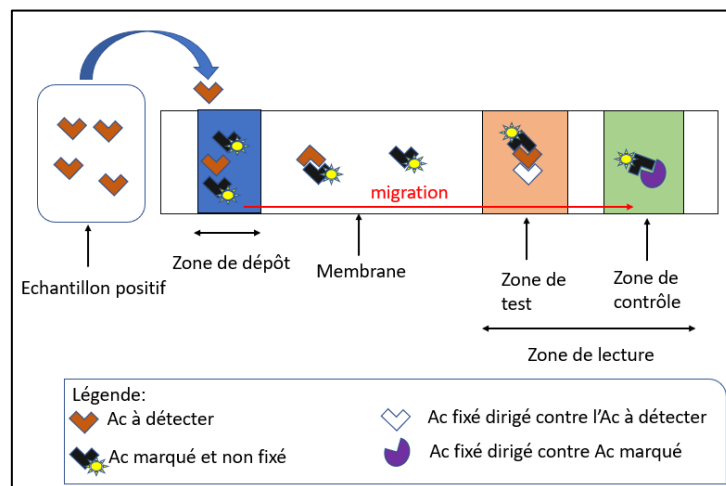


Figure 22 : Technique ICT indirecte sur un échantillon positif

Un échantillon négatif (naïf en anticorps que l'on cherche à détecter) permet la migration des anticorps marqués jusqu'au niveau de la zone test (figure 23).

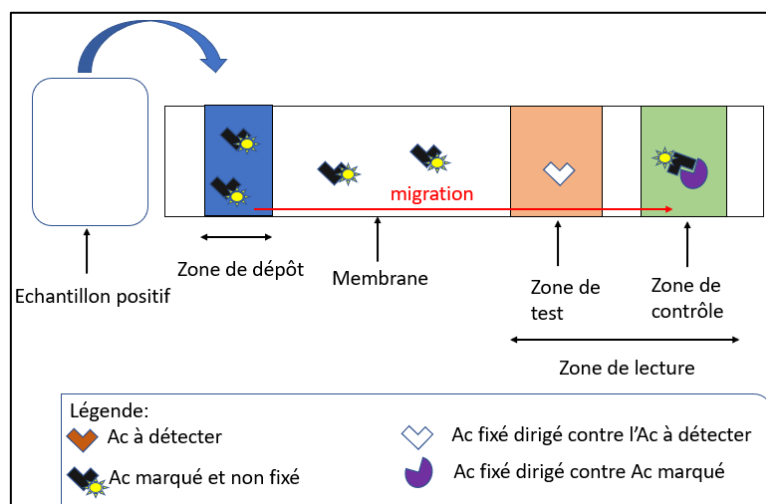


Figure 23 : Technique ICT indirecte sur un échantillon négatif

Il n'y aura pas de détection d'antigènes donc ils ne seront pas retenus dans la zone test et ne révélera aucune coloration. En revanche, ils seront retenus dans la zone de contrôle provoquant une coloration, témoignant du bon fonctionnement du test.

II-1-1-2-2- Performances requises

L'interprétation des résultats dépend de deux paramètres du test qui conditionnent ses performances et sa validité. Ceux sont les caractéristiques internes d'un test et se définissent telles que :

- La sensibilité d'un test : C'est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. C'est le nombre de vrais positifs (tests positifs chez des personnes atteintes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes atteintes de la maladie c'est-à-dire diagnostiquées par un test de référence (gold standard). Plus un test est sensible moins il comporte de faux négatifs (tests négatifs chez des personnes atteintes de la maladie) et mieux il permet, s'il est négatif, d'exclure la maladie. En théorie, la sensibilité devrait être de 100% (tous les malades ont un test positif). Plus elle tend vers 100% moins il y a de faux négatifs et meilleur est le test (80).
- La spécificité d'un test : est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. C'est le nombre de vrais négatifs (tests négatifs chez des personnes indemnes de la maladie) divisé par le nombre total de personnes indemnes de la maladie. Plus un test est spécifique et donc sa spécificité se rapproche de 100%, moins il occasionne de faux positifs (tests positifs chez des personnes indemnes de la maladie) et mieux il permet, s'il est positif, d'affirmer la maladie (80).

La spécificité et la sensibilité sont indépendantes de la prévalence de la maladie et ne permettent pas de prédire si une personne est réellement malade quand le test qu'elle réalise est positif ou réellement saine lorsque le test est négatif (80). C'est pourquoi il est important de prendre en compte les valeurs prédictives qui permettent d'appliquer la spécificité et la sensibilité au sein d'une population :

- Valeur prédictive positive (VPP) : c'est la probabilité qu'un individu soit malade devant un test positif, c'est-à-dire la proportion d'individus malades parmi celles qui ont un test positif. On la calcule en divisant le nombre de personnes malades ayant un test

positif par le nombre de personnes saines et malades qui ont un test positif. Plus cette valeur est proche de 100%, moins il y a de risque d'avoir des faux positifs et plus la probabilité que l'individu avec un test positif soit réellement malade.

- Valeur prédictive négative (VPN) : c'est la probabilité qu'un individu ne soit pas malade alors qu'il présente un test négatif. C'est la proportion d'individus réellement sains parmi ceux qui présentent un test négatif. Elle se calcule en divisant le nombre de personnes saines ayant un test négatif. Plus elle se rapproche de 100%, moins il y a de risque d'obtenir des faux négatifs et augmente les chances qu'un individu avec test négatif soit réellement sain.

Plus une maladie est fréquente, plus la VPP est proche de 100% et la VPN de 0%. Si un test est élaboré à partir d'une population atteinte d'une pathologie précise, ses performances ne pourront être reproduites que dans cette population et elles seront différentes s'il est utilisé dans une population différente, par exemple en population générale (80). Lorsque les tests de diagnostic sont quantitatifs il faut déterminer un seuil à partir duquel le test est considéré comme positif (80). La répartition d'un paramètre (par exemple, le taux d'IgM spécifique) dans la population générale et dans la population malade s'effectue tel que les valeurs de ce paramètre sont faibles dans la population saine et élevée dans la population malade (figure 24). On constate qu'il existe un chevauchement entre les deux courbes qui signifie que certains sujets sains ont des valeurs plus élevées que des sujets malades, et inversement. La valeur du seuil de détection est corrélée à la sensibilité et à la spécificité d'un test qui ont un rapport inverse.

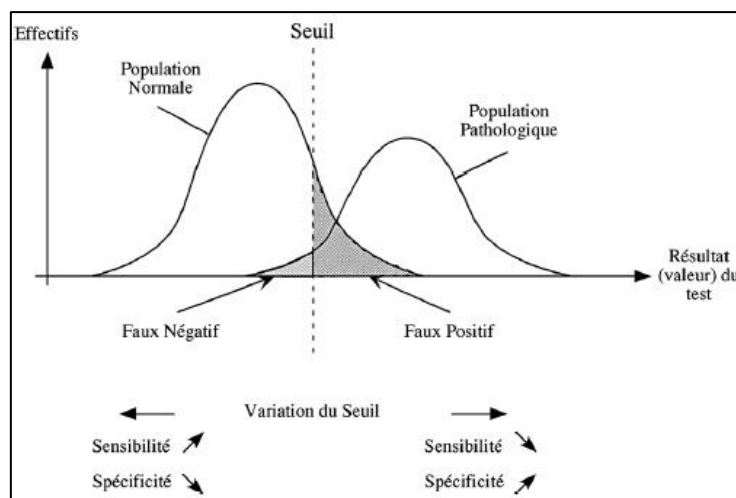


Figure 24 : Distribution des populations dans le cas d'un test quantitatif (80)

Si le seuil d'un test est trop élevé le test gagne en spécificité mais favorise l'apparition de faux négatifs. De la même façon, un seuil trop faible favorise l'apparition de faux positifs car le test est trop sensible mais il y a moins de chances d'obtenir des faux négatifs. Pour obtenir un seuil optimal, il est possible de réaliser une courbe ROC (Receiver-operating characteristic) qui représente la sensibilité en fonction de la spécificité, pour différents seuils (figure 25). Un seuil optimal est celui qui minimise la fonction de coût en faux négatifs et en faux positifs.

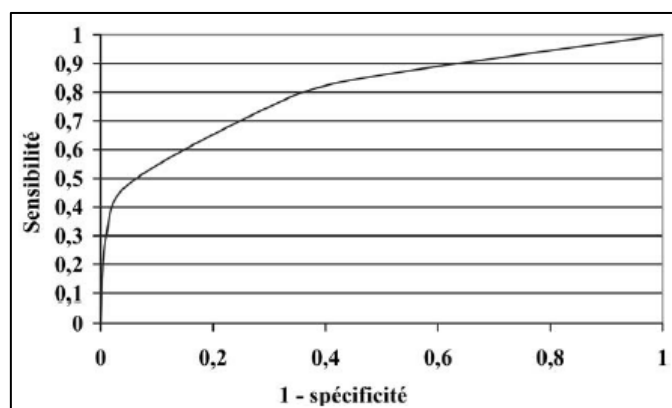


Figure 25 : Exemple de courbe de ROC (80)

II-1-2- Cadre réglementaire

II-1-2-1- Marquage CE

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont soumis à des exigences spécifiques établies dans la directive 98/79/CE du 27 octobre 1998. Le marquage « CE » a été créé dans le cadre de la législation européenne dans un but d'harmonisation mais n'est pas une marque de certification. Un produit marqué CE doit répondre à des exigences essentielles définies par des directives européennes ce qui assure sa conformité. Pour apposer le marquage CE sur son produit, le fabricant doit réaliser, ou faire réaliser, des contrôles et essais qui assurent la conformité du produit aux exigences essentielles définies dans les textes européens concernés. Si le dispositif conçu y est soumis, le fabricant fait appel à un organisme notifié, c'est-à-dire qui a reçu d'une autorité d'un état membre de l'Union Européenne, l'habilitation de pratiquer cette évaluation. Le fabricant établi dans l'un des pays de l'Espace économique européen (EEE) doit rédiger une déclaration « CE » de conformité, même dans les cas où il s'est adressé à un organisme tiers de contrôle. Ce document, le « certificat de conformité », atteste que le produit est conforme aux "exigences essentielles de santé et de sécurité" de la

réglementation qui le concerne et par lequel le fabricant engage sa responsabilité. Le règlement (CE) n° 765/2008 du 9 juillet 2008 fixe les principes généraux du marquage CE. Les informations contenues sont généralement : le nom et l'adresse du fabricant ou du mandataire ; une description du matériel ; la référence aux normes harmonisées ou autres spécifications utilisées ; l'identification du signataire. Ce document est accompagné, le cas échéant, de l'attestation délivrée par un organisme notifié.

II-1-2-2- Nouvelle réglementation européenne

La réglementation des DMDIV et des DM a récemment été bouleversée par une publication dans le Journal Officiel de l'Union Européenne le 5 mai 2017. Le règlement (UE) 2017/746 révisé complètement la directive 98/79/CE qui formait le cadre réglementaire de l'Union Européenne régissant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Selon la directive 98/79/CE, certains DMDIV devaient être évalués par un organisme certificateur : « les produits de... prévention du sida et de certaines hépatites nécessitent une évaluation de conformité garantissant, en ce qui concerne leur conception et leur fabrication, un niveau de sécurité et de fiabilité optimales ». Les listes des dispositifs concernés sont détaillées en annexe II de la directive. Pour les autres autotests de types A et B, leur évaluation était faite sur un mode d'auto-certification du fabricant. L'évolution des textes de loi devrait entraîner un système plus contraignant et plus transparent pour les DMDIV qui bénéficieront d'une meilleure évaluation pré- et post- commercialisation. Une nouvelle classification répartit les DMDIV selon leur niveau de risque et de leur destination en classes A, B, C et D. Selon l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/746 qui décrit les règles de classification, les dispositifs destinés à l'auto-diagnostic relèveront de la classe C « à l'exception des dispositifs destinés à la détection des grossesses, aux tests de fertilité et à la détermination du taux de cholestérol, ainsi que les dispositifs destinés à détecter la présence de glucose, d'érythrocytes, de leucocytes et de bactéries dans les urines » qui relèveront de la classe B. L'attribution en classe C prévoit l'évaluation de la conformité par un organisme notifié des DMDIV fabriqués ainsi que des audits annuels de la fabrication et du système qualité. Un contrôle de la documentation technique qui comprend notamment la notice, sera réalisé par échantillonnage, qui amène à penser que la qualité des notices s'améliorera. En effet, la directive 98/79/CE permet de limiter les informations considérées comme profanes pour l'utilisateur. L'entrée en vigueur au

26 mai 2017 prévoit donc l'application obligatoire du nouveau règlement cinq ans après pour les DMDIV menant à juin 2022.

II-1-2-3- Réactovigilance

L'ANSM est responsable de l'organisation de la réactovigilance décrite dans la loi (CSP article R.5222-2) qui a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) (81). Comme les autres vigilances mises en œuvre par l'ANSM, elle s'exerce sur les DMDIV après leur mise sur le marché. Son rôle est de vérifier la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité des directives européennes (déclaration CE de conformité et documentation technique), de mettre en place des contrôles ponctuels. La déclaration d'incidents liés aux DMDIV est obligatoire pour les professionnels de santé les utilisant mais tout manipulateur peut faire une déclaration. L'article L. 5222-3 du CSP rappelle que « tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes doit être signalé sans délai à l'ANSM ». En pratique, l'ANSM reçoit qu'une faible proportion des déclarations, le reste étant destiné au fabricant du DMDIV directement, ce qui biaise les données de réactovigilance.

II-1-2-4- Responsabilité

Contrairement aux EBM et aux TROD définis réglementairement, les autotests ne disposent d'aucun texte de loi établissant leur responsabilité associée à l'utilisation, notamment en cas d'erreur ou d'utilisation inadéquate. Leur situation réglementaire est schématisée sur la figure 26. Les modalités d'interprétation et la conduite à tenir en cas de résultat anormal ne sont donc pas définies par les textes législatifs. En termes de responsabilité, le sujet est donc par défaut voué à lui-même, face aux résultats obtenus et face à l'usage qu'il en fait. En termes d'assurance de la qualité, aujourd'hui seuls les autotests de type A disposent d'un texte réglementaire. La loi sur la biologie médicale, article L.6211-12 du CSP (82), traite que

« Lorsque le parcours de soins suivi par le patient prescrit des tests, recueils et traitements de signaux biologiques nécessitant un appareil de mesure, le biologiste médical s'assure, à l'occasion d'un examen, de la cohérence entre les données du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro et le résultat de l'examen de biologie médicale qu'il réalise. En cas de discordance, il prend les mesures appropriées ».

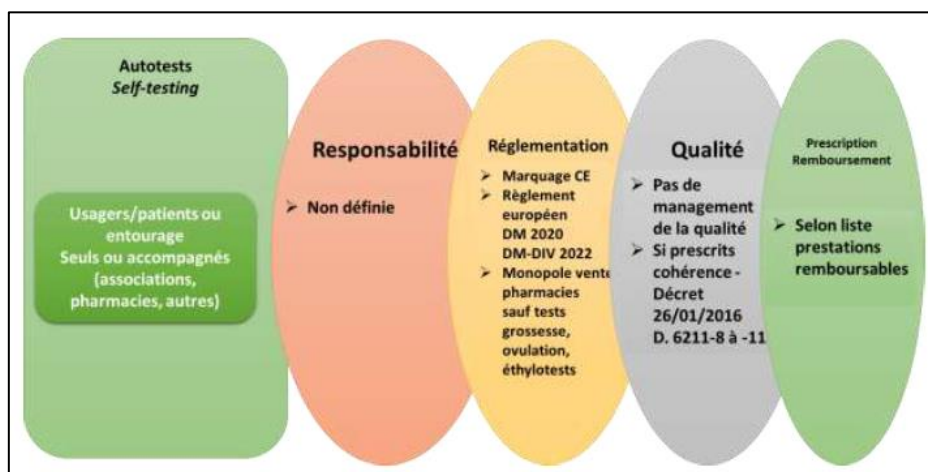


Figure 26 : Schéma récapitulatif de la situation réglementaire des autotests (83)

Cela demande l'implication du pharmacien qui dispense le dispositif et les biologistes médicaux qui doivent réaliser un test de cohérence. En cas de défaut du dispositif, la responsabilité du fabricant peut être éventuellement engagée. L'hétérogénéité de la réglementation autour des autotests implique qu'on retrouve des autotests de performances très variables sur le marché. De plus il existe un manque de transparence sur la qualité analytique des autotests qui paraît alors insuffisamment évaluée et il y a peu d'études robustes concernant la fiabilité des autotests. Pour certains autotests comme les autotests VIH, le fabricant doit suivre des modalités d'évaluation définies et le test doit atteindre des performances imposées (par exemple, 100% de sensibilité pour le VIH (84)). Pour les lecteurs de glycémie, les performances à atteindre sont strictement encadrées par la norme ISO EN NF 15197, norme européenne harmonisée. Pour les autres autotests, il n'existe à ce jour ni critères d'évaluation imposés, ni norme à appliquer, ni performance minimale à atteindre en dehors d'être conformes selon les exigences du marquage CE.

II-1-3- Développement des autotests

II-1-3-1- Marché des DMDIV

L'industrie du diagnostic *in vitro* (DIV) représente 1,8 milliards d'euros, soit 4% du chiffre d'affaire global des industries de santé en France (figure 27), selon les données du SIDIV de 2017 (85).

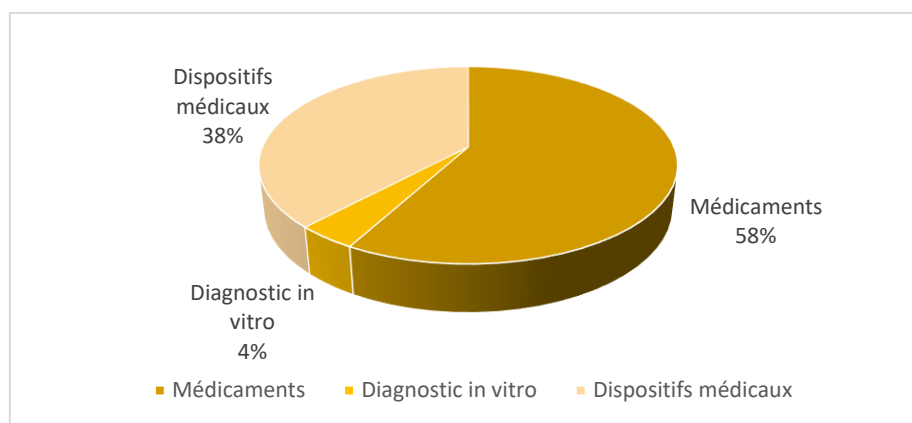


Figure 27 : Répartition du CA des industries de santé en France (85)

Ce chiffre d'affaire est réalisé à 70% auprès des laboratoires de biologie médicale tandis que le secteur de l'autodiagnostic (principalement l'autosurveillance glycémique) représente 22% du CA. Les 10% restants sont réalisés auprès des Etablissements Français du Sang, des hôpitaux militaires, des laboratoires de recherche et de la médecine du travail. Depuis 2011, le CA global de l'industrie du DIV diminue tous les ans de 0,3% en moyenne, expliqué par les modifications d'ordre structurel affectant les LBM depuis la réforme de la biologie médicale en 2013 (82). Les autotests sont autorisés à la vente depuis 2014 et l'offre s'est depuis élargie dans les pharmacies d'officine. Ils sont principalement commercialisés par trois grands laboratoires : Medisur, Alere et Mylan. Ce dernier a lancé en 2015 l'autotest VIH, dont il est le précurseur, puis a élargi son offre avec une nouvelle gamme MyTest l'année suivante. Cette gamme propose treize tests de dépistage, disponibles en pharmacie et sans ordonnance, dont le prix de vente conseillé avoisine les 14,90€. Selon une enquête menée par La Revue Pharma (86), la vente des autotests de la gamme MyTest depuis son lancement se chiffrait à 200 000 en décembre 2018 (distribution auprès de 10 500 pharmacies). Le directeur marketing de Mylan admet cependant « des résultats inégaux » en termes de chiffres de vente par autotest, mais déclare que « le trio albumine, tétanos et cholestérol » fonctionnent le plus et même « l'autotest de Lyme marche aussi lui plutôt bien ».

II-1-3-2- Place des autotests dans le système de soins

La mise à disposition des autotests va dans le sens de la prévention, dans le but de simplifier les prises en charge et d'améliorer l'accès au dépistage. En effet, plus la prise en charge du patient est précoce, meilleure sera la qualité du parcours de soin. Depuis quelques années, une prise de conscience et une implication de plus en plus grande de la population concernant la santé est visible, et ceci est mis en avant par les politiques de santé. La promotion de la santé se définit, selon l'OMS, comme un processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé et d'améliorer celle-ci. Le patient se retrouve de plus en plus acteur de sa santé et cela passe par des moyens qui contournent les étapes de prise en charge conventionnelle, tel que l'auto-diagnostic. Cette tendance s'inscrit dans la démarche « selfcare » et dans le développement de l'automédication responsable. Pour l'OMS, le selfcare est « ce que les individus peuvent faire eux-mêmes afin d'établir et de maintenir leur bonne santé, afin de prévenir et de prendre en charge la maladie » (87). De manière générale, il désigne un comportement et un mode de vie incluant différentes composantes comme la prévention, l'hygiène alimentaire ou encore l'éducation physique. L'automédication responsable est un des aspects du selfcare. Dans cette démarche le patient autonome et soucieux de sa santé qui a recours à l'automédication bénéficie des conseils du pharmacien. Les médicaments en libre accès (OTC), les dispositifs médicaux et les compléments alimentaires sont les trois statuts de produits concernés par le selfcare, ainsi les autotests se retrouvent au cœur du mouvement. Il faut noter que la part de l'automédication en France reste encore faible par rapport à d'autres pays en Europe (88) malgré une volonté de changement des Français comme mise en avant par l'enquête IPSOS en 2016 sur l'automédication (89). Cependant, un autotest ne peut se substituer totalement à un examen de biologie médicale comme le rappelle le SJBM dans son communiqué du 9 janvier 2017 « Propositions du syndicat des jeunes biologistes médicaux sur la place des autotests dans le système de santé français » (90). Ils rappellent également que la conformité du résultat d'un autotest doit être vérifiée avec une technique de référence de LBM. Paradoxalement à l'offre croissante des autotests, les LBM sont soumis à de nombreuses contraintes de qualité et à des contrôles de plus en plus sévères, notamment liée à la réforme de biologie médicale de 2013 (85). Plusieurs syndicats et comités de biologistes, dont le Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux (SJBM), déplorent cet avènement d'autotests qu'ils dénoncent « pour la plupart non pertinents médicalement » et revendiquent le fait que « les biologistes médicaux doivent être

les pivots dans la réalisation, interprétation ainsi que la dispensation de tout test biologique, autotests compris ». Les tests d'autodiagnostic sont destinés à atteindre les populations en marge du système de soins et à favoriser le dépistage des maladies. Par exemple, dans le cas du dépistage du VIH, 30 000 personnes séropositives l'ignorent et 50% d'entre elles sont diagnostiquées à un stade tardif (91). Ce retard de dépistage, lié à la peur de la stigmatisation ou encore à la réticence de se rendre dans un centre de dépistage, implique une administration tardive des traitements antirétroviraux et une augmentation du risque de transmission. C'est pourquoi l'autotest VIH a un réel potentiel pouvant contribuer à augmenter le recours au dépistage. D'après le laboratoire Mylan lors d'un communiqué le 11 octobre 2016, l'autotest constitue un bon outil de prévention et de prise en charge rapide. Selon la société, « ils permettent d'encourager la proactivité des Français en ce qui concerne leur santé, et en particulier des patients qui n'iraient pas consulter spontanément » (92). Elle prétend également que « 6 clients d'officine sur 10 déclarent qu'ils souhaiteraient que les pharmaciens proposent plus de tests de diagnostic », d'après une enquête menée par Pharma System Qualité en 2015. Seulement, l'intérêt des dispositifs d'autodiagnostic en termes de santé publique est limité notamment par leur manque de fiabilité comme nous le verrons par la suite.

II-1-3-3- Evaluation de l'utilité clinique des autotests

Dans un rapport publié en décembre 2017, l'Académie Nationale de Pharmacie a émis ses recommandations face au panel de plus en plus grand des autotests mis sur le marché (83). Treize autotests proposés en officine ont été passés en revue, avec une évaluation de leur pertinence clinique et de leur utilité à faciliter le parcours de soin du patient. Le tableau XI, émanant de ce rapport, présente l'utilité clinique des autotests par rapport à un EBM, divisée en trois groupes. Ce rapport compare également les aspects législatifs et réglementaires des autotests par rapport aux EBM réalisés en laboratoire d'analyse médicale (LBM). Il expose également la formation des pharmaciens d'officine et la pertinence de la vente en officine. Sur treize autotests examinés par le groupe de travail, seulement trois autotests présentent une utilité clinique comparativement à un examen de biologie médicale. Ces autotests sont l'autotest du VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine), l'autotest du tétanos, l'autotest

des infections urinaires, d'une protéinurie (protéine dans les urines) et d'une glycosurie (glucose dans les urines).

Tableau XI : Utilité des autotests en 3 groupes (utile, à valider, à éviter), issu du rapport de l'Académie de pharmacie

Test	Indication	Groupe 1 Utile	Groupe 2 À valider	Groupe 3 À éviter
Systèmes et dispositifs de mesure prescrits par un médecin				
Autosurveillance de la glycémie	Suivi thérapeutique			
Autosurveillance de la cétonémie	Suivi thérapeutique			
Automesure de l'INR	Suivi thérapeutique			
Autotests marqués CE vendus en officine				
Tests sanguins				
Recherche des anticorps anti-VIH	Dépistage			
Mesure semi-quantitative du cholestérol total	Dépistage			
Ferritinémie – Recherche d'une carence martiale	Dépistage			
TSH – Recherche d'une hypothyroïdie	Dépistage			
PSA – Recherche	Dépistage - Diagnostic			
Anticorps anti- <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	Dépistage - Diagnostic			
IgE totales - Allergie	Dépistage - Diagnostic			
Anticorps antitétaniques – Statut vaccinal	Prévention			
Anticorps anti <i>Borrelia</i>	Dépistage - Diagnostic			
Tests réalisés sur des selles				
Dépistage du cancer colorectal	Dépistage			
Tests urinaires				
Détection d'une infection urinaire, d'une protéinurie (albuminurie), d'une glycosurie	Dépistage			
Recherche qualitative de l'hormone FSH	Dépistage			
Recherche qualitative de l'hormone LH	Dépistage			

Les arguments de l'Académie sont les suivants : La détection du VIH par la recherche des anticorps via les autotests est une opportunité pour diminuer le nombre de personnes infectées non dépistées et prévenir la progression de la maladie virale. Pour l'autotest des infections urinaires, c'est un moyen fiable pour une patiente sensible aux infections, sans avoir recours systématiquement à un ECBU ou à un usage déraisonné des antibiotiques. Enfin elle encourage l'utilisation d'un autotest du tétanos par recherche des anticorps antitétaniques, en cas de doute sur son statut vaccinal et après une blessure occasionnée par des travaux de bricolage ou jardinage. En revanche, cinq autotests seraient à éviter selon le groupe de travail. On distingue les autotests réalisant une évaluation sanguine de la présence de la bactérie *Helicobacter pylori*, la mesure du taux sanguin d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA), la mesure de la concentration sanguine en immunoglobulines E, le dépistage du cancer colorectal dans les selles et le dépistage d'anticorps anti-*Borellia* dans le sang (détection de la maladie de Lyme). Enfin, le rapport définit une troisième catégorie d'autotests. Cette dernière englobe les autotests nécessitant plus d'investigations pour conclure à leur utilité en dehors d'un bilan biologique plus approfondi. Il s'agit du test de mesure semi-quantitative du cholestérol total, du test de mesure de la ferritinémie, du test du dosage de l'hormone TSH,

des tests urinaires visant à une recherche quantitative de FSH et de LH. En passant en revue les notices associées aux autotests, les auteurs du rapport précisent notamment que « leur rédaction doit donc être mieux encadrée et faire l'objet d'un contrôle, afin d'éviter une interprétation erronée et des conséquences néfastes pour l'utilisateur/patient qui pourrait être rassuré ou inquiété à tort ».

II-2- Autotests de détection de la maladie de Lyme

Cette partie est dédiée à la description des autotests actuellement disponibles sur le marché et potentiellement vendus dans les pharmacies d'officine en France. Il existe deux types d'autotests destinés au dépistage de la Borréliose de Lyme, dont les autotests visant à détecter la bactérie *Borrelia* directement dans la tique potentiellement vectrice et qui aurait été trouvée sur la peau. Ces autotests ne seront pas traités afin de se consacrer aux tests détectant une réponse immunitaire humorale à partir d'une goutte de sang humain. Après une présentation des modèles commercialisés à ce jour, seront établies les limites d'utilisation de l'autotest.

II-2-1- Présentation générale

II-2-1-1- Modèles d'autotests commercialisés en France

Les autotests maladie de Lyme sont des tests immunologiques utilisant la technique d'ICT. Les autotests sont présentés comme étant une méthode de détection des anticorps dirigés contre *Borrelia* à partir d'une goutte de sang total. C'est donc une méthode indirecte sérologique pour le dépistage de la maladie de Lyme.

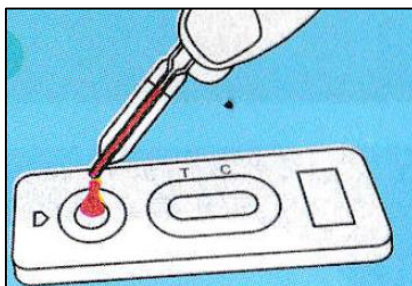
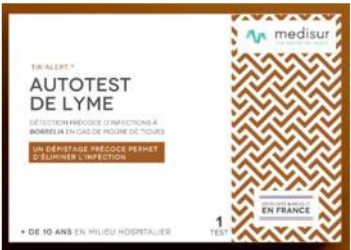


Figure 28 : Cassette test, image issue de la notice d'utilisation MyTest® Lyme

Le support du test se présente sous la forme d’une cassette (figure 28) avec un puit échantillon et une fenêtre d’affichage des barres « test » et « contrôle ». Il existe actuellement trois modèles d’autotests de dépistage de la maladie de Lyme, fournis par trois sociétés fabricantes distinctes, Mylan, Medisur et Alere (nouvellement Abbott), représentés dans le tableau XII. Ils sont possiblement disponibles en pharmacie d’officine, sans ordonnance. L’autotest MyTest® de la société Mylan est sorti en 2016, en même temps que le lancement de la gamme complète. Deux distributeurs sont à l’origine de leur fabrication, Veda Lab (distributeur des autotests Medisur et Abbott/Alere) et Prima Lab (distributeur de l’autotest Mylan). L’autotest de la société Medisur est une adaptation pour les particuliers d’un test hospitalier actuellement utilisé au sein de l’Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

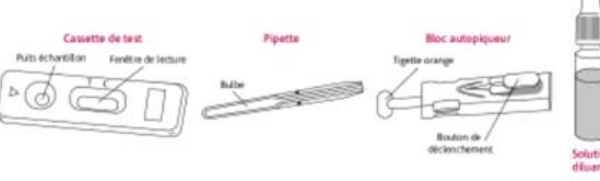
Tableau XII : Les différents modèles d'autotests maladie de Lyme commercialisés en France

MyTest® Lyme	Tik' Alert®	Alere® Lyme Home test
		
Fabricant : Mylan	Fabricant : Medisur	Fabricant : Alere/Abbott
Distributeur : Prima Lab	Distributeur : Veda Lab	Distributeur : Veda Lab

II-2-1-2- Contenu des kits

Chaque kit contient le support du test, soit une cassette en plastique, une solution de diluant d’un volume de 1 ml contenu dans un flacon compte-goutte, une pipette en plastique destinée au prélèvement du sang, un bloc auto piqueurs stérile, un tampon désinfectant et enfin une notice d’utilisation. Le tableau XIII reprend chaque contenu des kits schématisés dans les notices respectives des tests.

Tableau XIII : Contenu des kits d'autotests

MyTest® Lyme (Mylan)	 - 1 pipette en plastique 2 blocs autopiqueurs stériles pour prélèvement sanguin - 1 sachet dessicant Bouchon bleu Bouchon blanc 1 flacon compte-gouttes contenant 1 mL de diluant Borrelia Tick Test - 1 cassette de Borrelia Tick Test 1 tampon désinfectant 1 notice d'utilisation
Tick Alert® (Medisur)	 Puits échantillon Cassette de test Fenêtre de lecture Pipette Bulbe Bloc autopiqueur Tigette orange Bouton de déclenchement Bouchon bleu Bouchon blanc Solution diluante Tampon d'alcool
Lyme Home test® (Alere-Abbott)	 Cassette de test Puits échantillon Fenêtre de lecture Pipette Bulbe Bloc autopiqueur Tigette orange Bouton de déclenchement Solution diluante

II-2-2- Principe de fonctionnement

II-2-2-1- Biomarqueur

Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur est : « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Cette définition introduit deux notions importantes. D'une part, un biomarqueur doit être mesuré avec fiabilité et précision. Ensuite, le caractère potentiellement indirect du biomarqueur, porté par un ou plusieurs paramètres biologiques permettant de caractériser un état physiologique, un état pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement. Le biomarqueur utilisé dans les autotests de détection de la maladie de Lyme est une immunoglobuline de type M (IgM), soit un anticorps spécifique de la réaction immunitaire contre l'agent pathogène, la bactérie *Borrelia*. Cet anticorps est sécrété par les plasmocytes lors d'un premier contact avec les antigènes et est décelable dans le sérum sanguin lors de la réponse immunitaire primaire qui en découle. Cette classe d'immunoglobuline est la première produite avant les autres classes qui interviennent plus tard dans la réaction immune telles que les immunoglobulines de type G (IgG). Selon les

données de la littérature dans la maladie de Lyme, la cinétique d'apparition des IgM varie de 2 à 6 semaines après le début de l'infection, avec un pic maximal entre 6 et 8 semaines puis une diminution au bout de 3 mois. Cependant, ce taux peut persister des mois voire des années, et ce même après un traitement antibiotique efficace (61).

II-2-2-2- Période de détection

Le test Mytest® Lyme indique dans la notice d'utilisation, qu'il permet de déceler une infection récente par *Borrelia* à partir de 2 à 4 semaines après une pique de tique supposée infestante, période à laquelle les IgM sont détectables. Il est également indiqué « dès l'apparition d'une inflammation circulaire (érythème) sur un endroit du corps susceptible d'avoir été exposé à la pique d'une tique ». La notice du test Tick Alert® de Medisur, indique une période de détection des IgM à partir de 2 jusqu'à 6 semaines. Elle précise que les IgM n'apparaissent que dans 40 à 60% des cas lors de la phase I de la maladie (de 2 à 4 semaines) puis lors de la phase II, dans 70 à 90% des cas (de 4 à 6 semaines). Le Lyme Home Test® de la société Abbott (Alere) affirme que le test est fiable à partir de 3 à 4 semaines après une morsure de tique.

II-2-2-3- Protocole de réalisation

Le protocole de réalisation de tous les autotests est similaire, les étapes sont décrites et schématisées dans les notices (annexes 1 et 2). Pour le test de la société Abbott (Alere), une vidéo explicative du mode d'emploi est disponible sur le site internet (93). L'utilisateur obtient une goutte de sang grâce à l'auto piqueur qu'il presse sur son doigt (la notice recommande de piquer l'annulaire). Il prélève la goutte de sang avec la pipette en plastique qui migre dans celle-ci par capillarité. Si le volume de sang est insuffisant obtenu, c'est-à-dire qu'il n'atteint pas la ligne sur la pipette, l'utilisateur est invité à se masser le doigt pour obtenir à nouveau une goutte de sang. Le volume de sang est ensuite déposé dans la cassette du test, dans le puit échantillon. Une fois que tout le sang s'est écoulé dans le puit échantillon, la solution diluante est ajoutée à hauteur de 5 gouttes dans ce même puit. L'utilisateur doit attendre 10 minutes avant de lire le résultat mais le temps de lecture ne doit pas excéder 15 minutes.

II-2-2-4- Interprétation des résultats

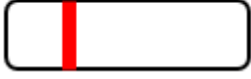
Le résultat est rendu sous forme qualitative donc l'utilisateur doit visuellement distinguer, selon le nombre de bandes dans la fenêtre de la cassette, si le test est positif ou négatif. La notice informe l'utilisateur que l'intensité des bandes n'a pas d'importance dans l'interprétation du résultat. L'interprétation visuelle du test s'effectue au bout de 10 minutes et peut donner les situations suivantes (tableau XIV) :

Situation (1) : Une seule bande colorée apparaît dans la fenêtre de lecture sous le repère C (contrôle) donc le test est conforme. L'absence de bande dans la zone T (test) signifie que l'entité recherchée dans l'échantillon est absente et indique un résultat négatif. Selon les notices d'utilisation, cela signifie qu'il n'y a pas d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans le sang.

Situation (2) : Deux bandes colorées apparaissent sous les repères C et T. L'intensité de la bande T peut parfois être inférieure à celle de la bande C (bande jaune) mais ne modifie pas le résultat obtenu qui est ici positif. Selon les notices d'utilisation, cette situation indique la présence d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans le sang, et donc d'une infection récente.

Situation (3) : Aucune ligne n'apparaît ou une bande apparaît sous le repère T, sans qu'aucune bande n'apparaisse sous le repère C. Le test n'est pas conforme et ne peut donc pas être interprété.

Tableau XIV : Interprétation d'un autotest selon les situations (1), (2) et (3)

Résultat négatif (1)	Résultat positif (2)	Résultat non valide (3)
T C 	T C  T C 	T C  T C 

En cas de résultat positif, la notice informe l'utilisateur du test qu'il doit absolument consulter son médecin traitant en lui montrant le résultat du test, celui-ci décidant alors du traitement à suivre pour éviter les complications survenant après cette infection. En cas de résultat négatif, la notice précise que le test a peut-être été réalisé trop tôt (moins de 2 semaines après

la piqure de tique) et que si tel est le cas, un nouveau test devrait être réalisé dans les bons délais (2 à 4 semaines après). Une éruption cutanée, accompagnée ou non d'un état fébrile, justifie cependant une consultation chez le médecin.

II-2-3- Limites d'utilisation

II-2-3-1- Performances et fiabilité

L'analyse des notices d'utilisation a permis d'obtenir les données de fiabilité revendiquées par les différents laboratoires. L'autotest MyTest® Lyme de la société Mylan déclare « les études réalisées montrent que ce test permet de détecter les anticorps anti-*Borrelia* dans plus de 93% des cas ». Ces études auraient été réalisées sur des « échantillons d'origine européenne », comme l'affirme le laboratoire sur leur site internet dédié. Le résultat du test n'est plus fiable après 15 minutes et donc la lecture n'est plus possible après cette période. La notice du test Medisur annonce une capacité du test à détecter les anticorps anti-*Borrelia* dans 93% des cas. D'après le laboratoire, les études ont été réalisées sur des échantillons d'origine européenne. Enfin, la notice du test de la société Alere/Abbott avait été passée au crible par l'ANSM ce qui nous permet d'obtenir les données suivantes : une sensibilité de 91,3% et une spécificité de 81,3%. Des informations essentielles pour évaluer la fiabilité de ces autotests manquent. La valeur du cut-off n'est pas connue donc on ne sait pas où se situe la limite du seuil de positivité (faux positifs). De même, il manque des informations relatives aux populations au niveau desquelles les études des tests ont été établie comme le préconise l'EUCALB pour les réactifs sérologiques. Comme l'affirme l'Académie de pharmacie dans son rapport paru en 2017 « Autotests. TROD. Rôle du pharmacien d'officine » (83), il n'existe pas d'études de fiabilité de ces autotests à ce jour. De ce fait, elle recommande de ne pas utiliser d'autotests revendiquant la détection de la maladie de Lyme compte tenu du risque majeur d'interprétation inadéquate et considère comme non favorable la balance bénéfice/risque de l'accès à ces autotests au public. Le même constat est fait par la Fédération Nationale des syndicats de praticiens biologistes dans son rapport sur les « Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en France : Autotests et TROD » de février 2018 (94) qui déplore un niveau de contrôle et une qualité nettement inférieurs à tout examen biologique réalisé dans les LBM. Ainsi les études de fiabilité et de spécificité des autotests ne sont pas réalisées de manière fiable car ce ne sont

pas des critères obligatoires de la réglementation (directive 98/79/CE) encadrant les autotests qui ne disposent que d'un marquage CE qui n'engage en rien en termes de contrôle qualité. Il n'existe pas d'études scientifiques valables de comparaison avec les techniques de référence. Au contraire, la pratique des LBM est soumise à une accréditation obligatoire (norme EN ISO 15189) qui réduit largement les variations inter-laboratoires, ce qui accroît la rigueur, l'exactitude, la pertinence et la sécurité de tout examen de biologie médicale (EBM). De ce fait, les autotests présentent des performances qui ne sont généralement pas équivalentes à celles des EBM réalisés en LBM par des méthodes quantitatives et automatisées. Dans son rapport sur le « Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologies de la Borréliose de Lyme », l'ANSM avait relevé un défaut de transparence dans la notice du test d'autodiagnostic de la société Alere (fabricant Veda Lab) dont il manque des informations sur la composition du réactif (teneur et cibles antigéniques). Elle indique que la composition comporte des « antigènes de plusieurs espèces pathogènes européennes ou communs à ces espèces ». Elle indique également que les recommandations relatives à la spécificité et à la sensibilité sont insuffisamment remplies (tableau XV).

Tableau XV : Synthèse de la qualité de la composition et des performances dans les notices au regard des recommandations (48)

Fabricant /distributeur	Composition	Spécificité	Sensibilité
All diag-Biosynex * (TDR) (arrêt de commercialisation)			
Nal von Minden (TDR)			
Veda Lab/Servibio* (TDR)			
Veda.Lab/Alere (autodiagnostic)			

* réactifs utilisés en France d'après les résultats du CNQ.

Recommandations remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

Enfin, la valeur du seuil de positivité (cut-off) et les évaluations portant sur l'étude des réactions croisées potentielles ne sont pas non plus renseignées dans la notice. Les autres tests d'autodiagnostic des sociétés Mylan et Medisur n'ont pas été étudiés par l'ANSM. Un groupe de la Société Française de Biologie Clinique travaille actuellement sur la fiabilité et les recommandations des autotests et des TROD (95). L'objectif de ce travail est l'étude de la fiabilité des autotests et ainsi d'émettre des recommandations d'utilisation destinées au corps médical, aux officinaux et au grand public. Ces autotests mis sur le marché à disposition du grand public sont des dispositifs de tests sérologiques non validés scientifiquement, faisant

l'objet de peu d'études de performances et de fiabilité, et de ce fait non recommandés par la communauté des biologistes et les autorités de santé.

II-2-3-2- Pertinence médicale du biomarqueur

Les tests d'autodiagnostic ne dosent que les immunoglobulines de type M, eux-mêmes détectés dans 40 à 60% des cas dans un érythème migrant, leur développement étant variable. Avec la dissémination de l'infection, ce taux réduit en laissant place aux autres classes d'immunoglobulines qui se développent par la suite. D'autre part, c'est un biomarqueur qui manque de spécificité. Les IgM interviennent dans toutes les infections en réaction envers un agent pathogène. Exactement comme avec les réactifs utilisés dans les tests ELISA en LBM, cela peut faire l'objet de réactions croisées. Au vu de la variabilité d'apparition des anticorps IgM au stade précoce, de leur décroissance aux stades plus tardifs de la maladie et du manque de spécificité, le biomarqueur utilisé dans les tests d'autodiagnostic pourrait ne pas présenter de pertinence médicale.

II-2-3-3- Limites d'utilisation des autotests

Des erreurs d'interprétation à la lecture d'un autotest maladie de Lyme sont possibles et sont conditionnées par les limites d'utilisation de ceux-ci. L'analyse des notices d'emploi a permis de reprendre les mentions consignées dans les notices d'utilisation des tests d'autodiagnostic Tick'Alert® (Medisur) et Lyme Home Test® (Alere/Abbott) ainsi que du « Guide pharmacien et équipe officinale » adressé aux pharmaciens qui disposent de la gamme d'autotests de la société Mylan.

- Utilisation de l'autotest en phase précoce :

En cas d'infection présumée, la notice annonce que les immunoglobulines IgM sont détectables par le test à partir de la 2^{ème} semaine après la pique, et jusqu'à la 4^{ème} semaine. De même, « dès l'apparition d'une inflammation circulaire (érythème) sur un endroit du corps susceptible d'avoir été exposé à la pique d'une tique ». Cela est en contradiction avec la démarche bioclinique conventionnelle, car une sérologie ne doit pas être employée lors de la survenue d'un érythème migrant. Le problème de la technique indirecte est qu'elle ne peut être employée pour un diagnostic précoce car les anticorps n'apparaissent pas avant un

certain délai (79). Si un érythème migrant est effectivement apparu pendant cette période, la sérologie peut s'avérer négative comme positive et elle n'est donc pas recommandée. De la même façon, un test d'autodiagnostic peut rendre un résultat « faux positif » ou un résultat « faux négatif ». C'est donc une fausse sécurité devant un résultat négatif surtout en phase précoce de la maladie. Une piqure de tique trop récente engendrera un résultat négatif car les immunoglobulines n'auront pas eu le temps de se former. Le risque d'obtenir un résultat négatif est alors un retard de diagnostic pour le patient qui n'ira pas consulter. C'est pourquoi le test d'autodiagnostic de la maladie de Lyme ne peut pas faire l'objet d'un test de « dépistage » immédiatement après une piqure de tique. C'est un problème relevé dans la notice de l'autotest MyTest® Lyme où il est précisé que les anticorps IgM ne peuvent pas toujours être détectés en raison « du développement tardif de l'immunité chez certaines personnes ». La notice du test de la société Medisur signale que « des résultats faussement positifs ou faussement négatifs sont possibles » et averti également sur le caractère tardif du développement des IgM chez certaines personnes. Les notices préconisent alors de réaliser un nouveau test 2 à 6 semaines après le premier afin de détecter une potentielle augmentation des anticorps.

- Manque de spécificité :

Comme expliqué précédemment, les IgM sont des biomarqueurs non spécifiques de la maladie de Lyme mais signalent le contact avec un agent pathogène. Dans la notice du MyTest®, il est expliqué que « la présence d'anticorps IgM, révélée par un résultat positif, indique une infection qui doit être traitée rapidement ». Le risque est de passer à côté d'un autre diagnostic car un taux d'IgM dans le sang n'est pas spécifique de la maladie de Lyme. Les anticorps possèdent des paratopes pouvant reconnaître plusieurs déterminants antigéniques ou épitopes. Cela peut engendrer des faux positifs si les anticorps reconnaissent des molécules proches de l'antigène recherché (réaction croisée). C'est encore plus problématique chez des patients séronégatifs avec un test ELISA en LBM présentant des troubles chroniques non spécifiques. L'utilisation d'un autotest peut induire en erreur le patient qui se conforte dans l'idée qu'il a cette maladie. Un résultat positif d'un test d'autodiagnostic conduit ces patients vers l'errance thérapeutique et diagnostic (13).

- Distinction entre une infection active ou ancienne :

Un résultat positif à un autotest, tout comme les tests sérologiques, ne permet pas d'affirmer si l'infection est active ou ancienne (cicatrice sérologique). Comme précisé dans les notices d'emploi des autotests, un résultat positif peut être obtenu en cas d'infection survenue

plusieurs années auparavant à cause de la possible persistance des anticorps. Une consultation chez un médecin est donc primordiale et celui-ci doit poser le diagnostic en fonction de l'examen clinique et des données d'anamnèse. Ainsi un résultat positif n'est pas automatiquement le signe « d'une infection récente par la bactérie *Borrelia* », et la prise d'antibiotique, dans certaines situations telle qu'une cicatrice sérologique, est inutile. D'ailleurs, un résultat peut s'avérer positif même après un traitement antibiotique efficace bien mené, ce que notifie bien le guide destiné aux équipes officinale du MyTest®. De la même façon, le test peut ne pas détecter les anticorps si un traitement antibiotique a été administré en prévention.

En résumé, les limites d'utilisation des autotests sont sensiblement les mêmes que pour les réactifs sérologiques des tests de LBM. Ceci est d'autant plus délicat que le patient se retrouve seul face à l'interprétation alors qu'une sérologie en laboratoire est analysée par un professionnel biologiste validant ou pas le résultat du test. Il persiste donc un risque majeur d'interprétation inadéquate lors de la lecture du résultat d'un autotest de détection d'anticorps IgM.

II-2-3-4- Aspects financiers

Dans la majorité des cas, les autotests sont plus coûteux que le même examen réalisé dans un LBM sans ordonnance par des techniques plus performantes. Les LBM proposent des prestations de dépistages remboursées sur prescription médicale, par l'Assurance Maladie en France. Les autotests, hormis ceux émanant de la LPPR, sont vendus en pharmacie à des prix avoisinant les 11 euros (jusqu'à 14 euros pour certains) et ne peuvent disposer d'un remboursement. C'est d'ailleurs un argument avancé par le Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux car ce sont des prix supérieurs aux tarifs appliqués en LBM. Cela réduit la population à même de se procurer un autotest, ce qui est contraire aux objectifs d'un autotest. Il est possible pour un patient qui souhaite se faire dépister sans passer par son médecin traitant, de pratiquer un EBM sans ordonnance dans un LBM accrédité. En fait, le prix élevé des autotests comparé à celui des EBM en laboratoire est un argument souvent mis en avant par les biologistes. Les tarifs applicables aux laboratoires résultent de la Convention Nationale des directeurs de laboratoires privés d'analyses médicales et des coefficients affectés à chaque acte issus de la NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale). Pour un dépistage des anticorps totaux ou IgG et/ou IgM (IFI ou EIA) la nomenclature prévoit une cotation B 60 et en

cas de dépistage positif, test de contrôle (WB ou RIPA ou immuno-transfert) une cotation B 150. La clé B correspond aux actes de biologie et son tarif applicable est de 0,27 centimes. Le tarif d'un test ELISA s'élèvera donc à hauteur de 16 euros minimum, sachant qu'il est remboursé par la sécurité sociale à 60% sur prescription médicale.

II-3- Implication du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé en première ligne car il rend accessible ces autotests au grand public et en délivre potentiellement, donc il joue un rôle majeur de conseil et d'information, dont la qualité dépend de la formation qu'il aura reçu.

II-3-1- Monopole

Il est stipulé dans le Code de la Santé Publique dans l'article L.4211-1, que « sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code ... la vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* destinés à être utilisés par le public, à l'exception des tests destinés au diagnostic de la grossesse ainsi que des tests d'ovulation ». La dispensation des autotests de la maladie de Lyme est donc réservée aux pharmaciens, et ils ne doivent pas être directement accessibles au public. Leur vente en ligne, via des sites internet de pharmacies d'officine, n'est pas prévue par les textes de loi. Avant tout référencement d'autotests dans son officine, le pharmacien doit d'assurer que ces autotests sont bien des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et qu'ils disposent d'un certificat de conformité (« CE ») apposé par le fabricant. Certains autotests sont en effet proposés aux pharmaciens sans avoir le certificat de conformité et ne doivent donc pas être commercialisés dans une officine (exemple : les autotests de dépistage des drogues). Le 27 août 2018 Michel-Edouard Leclerc, directeur de l'enseigne de grande distribution E. Leclerc en France, s'attaque au monopole pharmaceutique des autotests. En effet depuis 2014, la vente des tests d'ovulation et des tests de grossesse est possible en grande surface. Cet argument, l'enseigne Leclerc l'utilise pour réclamer le droit de vendre des autotests et donc briser le monopole des pharmacies. De plus, il s'appuie sur un sondage IPSOS publié le 24 août 2018 selon lequel 8 français sur 10 serait favorable à la vente des autotests en grande surface, sous le contrôle d'un docteur en pharmacie (96).

La délivrance des autotests nécessite une formation adaptée du pharmacien d'officine. Les distributeurs d'autotests proposent des outils de formation pour aider le pharmacien dans sa dispensation : livret de formation intégrant un descriptif des tests et des situations dans lesquelles dispenser ces tests à l'officine, formations des équipes officinales sur site, formation téléphonique ou e-learning... Ces formations proposent des liens vers les notices des autotests, des vidéos de démonstration, un bref rappel du principe des tests biologiques utilisés et mettent en avant des situations concrètes dans lesquelles le pharmacien pourra en conseiller la dispensation avec, comme objectif final, de promouvoir les ventes de ces autotests. Par exemple, le distributeur Mylan a mis en place des brochures explicatives (disponibles dans un « Guide destiné aux équipes officinales ») ainsi qu'un numéro vert et propose des formations par téléphone afin d'accompagner au mieux les officinaux sur la conduite à tenir pour conseiller un test. D'autre part, les autotests se retrouvent parfois au cœur de campagnes de santé publique. Des campagnes de dépistage du diabète ont été mises en place au niveau des pharmacies par les autorités de santé dans certaines régions où la mesure de glycémie capillaire était proposée par pharmaciens d'officine (97). En effet, les pharmaciens sont depuis l'arrêté du 1^{er} août 2016 autorisé à pratiquer des tests capillaires dans le cadre des campagnes de santé publique (98). Ceci exigeait donc une formation pour l'utilisation du glucomètre, le dispositif médical de mesure de la glycémie. D'autre part, l'autotest VIH vendu dans les pharmacies a fait l'objet d'une campagne de prévention pour valoriser l'offre de dépistage du virus HIV (99). Le Cespharm, branche du CNOP pour l'éducation et la prévention de la santé, a donc communiqué auprès des pharmaciens une fiche pratique « d'accompagnement à la dispensation de l'autotest VIH à l'officine », faisant office de formation (99). En revanche, la formation initiale des pharmaciens sur la dispensation des autotests, la réalisation pratique, l'interprétation des résultats et l'orientation du patient, n'est pas enseignée de manière homogène entre les Universités comme le souligne l'Académie de pharmacie dans son rapport. En effet, la réforme des études de pharmacie (arrêté du 8 avril 2013) inclue notamment l'établissement d'un enseignement concernant « l'optimisation de la prise en charge pharmaceutique du patient ambulatoire ». Certaines Universités ont choisi d'inclure de ce fait un enseignement sur les autotests. La mise sur le marché du panel très large d'autotests a rendu difficile la mise en place de programmes de formation spécifiques. Ainsi peu de programmes de formation sur la dispensation des

autotests de dépistage en officine sont proposés par les organismes de formation dans le cadre du développement professionnel continu (DPC), à l'exception toutefois des autotests de dépistage du VIH.

II-3-3- Rôle du pharmacien

II-3-3-1- Place du pharmacien dans la délivrance des autotests

Le pharmacien est situé en premier ligne car il met à disposition dans son officine les autotests dont il a un rôle majeur d'information et de conseil. Il s'assure que l'autotest est adapté à la situation, informe sur les conditions d'utilisation et la conduite à tenir selon le résultat. Il accompagne la dispensation par un dialogue et oriente, si besoin, vers un professionnel de santé. Le pharmacien permet une aide au diagnostic envers le sujet qui choisit d'utiliser un autotest car il a, comme pour les médicaments sans ordonnance, la connaissance et l'expertise pour expliquer l'intérêt du test, ses limites, et aider à l'interprétation des résultats. Cependant, le pharmacien doit s'abstenir de poser un diagnostic et doit impérativement orienter le sujet vers un professionnel de santé et vers une confirmation du résultat en laboratoire d'analyses médical (articles R.4235-62 et 63). L'apport du pharmacien est d'accompagner la dispensation et l'interprétation des autotests, et d'informer l'intéressé qu'un autotest ne se substitue pas aux autres dispositifs de dépistage.

II-3-3-2- Recommandations relatives à la délivrance des autotests

Par ailleurs, dans un communiqué publié le 8 février, l'Agence nationale du médicament (ANSM) rappelle comment bien utiliser les autotests vendus librement en pharmacie et comment bien interpréter leurs résultats. L'agence demande aux utilisateurs de "rester vigilants sur les résultats obtenus, nécessitant d'être confirmés par des examens de biologie médicale et partagés avec le médecin qui prend en charge le patient". Enfin, comme l'Académie de pharmacie le rappelle dans ses recommandations du 13 décembre 2017, les pharmaciens d'officine se doivent de prendre en compte les recommandations publiées en matière de fiabilité clinique des autotests. La HAS ne recommande pas l'utilisation des autotests sur la maladie de Lyme, à la suite du rapport de l'Académie de pharmacie qui ne

considère pas comme « favorable la balance bénéfice/risque de l'accès aux autotests isolé de détection des anticorps sanguin IgM anti-*borrelia* ». Elle préconise que le pharmacien oriente le patient vers un examen clinico- biologique par un professionnel de santé qui devra prescrire des EBM.

II-3-3-3- Délivrance d'un test d'autodiagnostic maladie de Lyme

Malgré les recommandations et les réticences des autorités de santé et des communautés savantes, les tests d'autodiagnostic de la maladie de Lyme existent bel et bien sur le marché et sont potentiellement disponibles dans les pharmacies d'officine. La société Mylan a mis à disposition un « guide pharmacien et équipe officinale » indiquant les lignes directrices pour accompagner la délivrance d'un Mytest® Lyme (annexe 3). Le pharmacien doit dans un premier temps s'assurer que l'autotest est adapté au patient en recueillant les informations relatives à une piqure de tique et d'apparition d'une éruption cutanée qui pourraient évoquer une infection à *Borrelia*. Quand ces informations manquent, par biais de mémoire du patient, le pharmacien peut identifier certaines situations à risque auxquelles le patient aurait pu être confronté comme une sortie en forêt, dans un parc ou encore si une tique a été retrouvée sur son animal de compagnie. En revanche, le pharmacien ne doit pas dispenser d'autotest aux patients déjà suivi pour une maladie de Lyme diagnostiquée et aux patients ayant déjà effectué des tests sérologiques en LBM. Il doit s'assurer que le délai entre la piqure de tique et l'utilisation du test est d'au moins de 2 semaines pour écarter au maximum un résultat faussement négatif. Enfin, le pharmacien doit donner au patient la conduite à tenir selon le résultat du test, après lui avoir expliqué son fonctionnement et les données relatives à l'apparition des anticorps IgM selon les phases de la maladie.

II-3-3-4- Le pharmacien dans la prévention de la maladie de Lyme

Les pharmaciens d'officine avec leur « maillage territorial » (environ 22 000 officines), leur contact avec plus de quatre millions de personnes par jour, leur formation dans les domaines du médicament, de l'éducation à la santé, de l'éducation thérapeutique, sont à même d'agir dans tous les champs de la prévention. Ils ont un rôle dans la prévention secondaire avec la dispensation de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dont l'usage et les résultats

doivent être bien expliqués et confirmés, en collaboration avec les biologistes médicaux et les médecins traitants. Le pharmacien a un devoir majeur d'information sur la gestion d'une piqure de tique, sur les mesures de protection dans les zones à risque, mais aussi sur le risque de transmission de la maladie de Lyme et les autres maladies vectorielles à la suite d'une piqure de tique. Il dispose de moyens pour informer tels que des brochures explicatives à remettre aux patients issues de Santé Publique France (annexe 4). Les répulsifs et les tique-tique, éléments de prévention, restent la meilleure option de conseil au comptoir tant qu'il n'existe pas de consensus scientifique sur le diagnostic rapide de la maladie de Lyme.

III- Enquête sur la vision officinale (pharmaciens et équipe) de l'autotest revendiquant le dépistage de la maladie de Lyme

Nous pouvons retrouver aujourd'hui dans nos officines de nombreux autotests en vente libre, indiqués dans de multiples indications. L'Académie de pharmacie a validé une partie de ces autotests récemment mis sur le marché et a jugé une autre partie de ceux-ci non pertinents, dont l'autotest de la maladie de Lyme. Cependant, les pharmacies d'officine, très dépendantes des laboratoires pharmaceutiques, se voient proposer des multitudes de gammes de produits et c'est aux responsables des commandes de faire un choix sur les produits qui leur semblent les plus pertinents pour l'exercice officinal de tous les membres de leur officine. Il est donc intéressant de voir quelle est la position des officinaux et de leurs équipes face aux autotests de la maladie de Lyme, dans ce contexte de polémique où la pathologie est jugée mal diagnostiquée et les tests de diagnostics sont jugés peu performants. Cette enquête, menée à l'aide d'un questionnaire diffusé dans certaines pharmacies d'officine de diverses régions, dresse un état des lieux de la mise à disposition et de la vente des autotests de dépistage de la maladie de Lyme, dans les pharmacies d'officine, au niveau national.

III-1- Méthodologie de l'enquête

III-1-1- Objectifs de l'enquête

L'objectif principal de l'enquête était d'obtenir une vision sur la vente d'autotests détectant la maladie de Lyme, dans les pharmacies d'officine. Cet objectif vient compléter la réponse à

la problématique qui est d'évaluer la pertinence de la vente de ce type d'autotest au grand public. Il est en effet intéressant de savoir si cet autotest peut faire l'objet de conseil du pharmacien (ou du préparateur) ou de demande spontanée du patient ou au contraire, s'il est jugé peu utile. D'autre part, une auto-évaluation des connaissances au sujet de la maladie de Lyme était demandée afin d'obtenir une estimation de l'état de celles-ci. En effet, la délivrance d'un autotest détectant une pathologie particulière nécessite un minimum de connaissances à son sujet. La délivrance d'autotests nécessite également une formation, qu'elle soit initiale ou acquise lors de son exercice professionnel. Cette formation est primordiale car elle impacte la qualité de la dispensation des autotests. En effet il est important de savoir bien conseiller le patient selon le contexte de la demande et de pouvoir répondre à ses questions. Enfin, pharmaciens, préparateurs et futurs praticiens sont invités à émettre leur avis sur l'intérêt de cet autotest dans le dépistage de la maladie à l'heure où les tests sérologiques en laboratoire de biologie médicale sont jugés peu fiables, ainsi que sur la polémique actuelle où associations de patients et sociétés savantes s'affrontent.

III-1-2- Contenu du questionnaire

Le questionnaire comprend 18 questions avec pour chacune des items à cocher pour rendre le questionnaire simple, permettent des réponses rapides, et ainsi potentialiser le nombre de réponses. Le praticien est interrogé sur trois grands axes, après quelques questions préliminaires sur son profil (poste occupé) et de l'officine où il exerce (localisation). Le premier axe concerne la dispensation d'autotests en général, où le praticien est invité à autoévaluer son niveau de connaissances et d'aisance à la dispensation par rapport aux formations (initiale et/ou acquises) qu'il indique avoir eu. La disposition et la dispensation des autotests de la maladie de Lyme constituent le deuxième axe de l'enquête. Cette pathologie est complexe et très peu enseignée dans les facultés encore à ce jour : les praticiens estiment leur niveau de connaissance par le moyen d'une autoévaluation. Enfin, ils sont invités à s'exprimer sur l'intérêt de l'autotest dans le dépistage de la pathologie et sont interrogés sur la lecture ou non du rapport de l'Académie de pharmacie afin de voir si les pharmaciens ont pris en compte ou non les dernières recommandations. Enfin, dans un troisième axe, la position du pharmacien en regard de la polémique actuelle autour de sa forme chronique et de son diagnostic.

Autotests de la maladie de Lyme

Ce questionnaire a pour but d'obtenir une vision de la délivrance des autotests de « la maladie de Lyme » à l'officine dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie. Il s'agit des autotests permettant à un patient, à partir d'une goutte de sang, de détecter la présence d'anticorps contre la bactérie responsable de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi* s.l.). Il s'adresse à tous les membres de l'équipe officinale qui souhaitent participer.

1. Quel est votre poste au sein de l'officine ? *

- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Préparateur(trice)
- ☐ Etudiant en pharmacie

2. Localisation de l'officine ? *

- ☐ Zone urbaine
- ☐ Zone rurale

3. Dans quel département exercez vous ? *

Réponse courte

4. Etes-vous à l'aise avec la dispensation d'autotests en général ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

5. Par quel biais avez-vous eu une formation sur les autotests ? *

- ☐ Pendant vos études à la faculté/école
- ☐ Dans le cadre de campagnes de santé publique
- ☐ Par la société distributrice
- ☐ Aucune

6. Si vous avez eu une formation, pensez-vous que cette formation est suffisante ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

7. Avez-vous pris connaissance du rapport de l'académie nationale de pharmacie, de décembre 2017, intitulé « autotests-TROD, rôle du pharmacien d'officine » ? *

- ☐ Oui, je l'ai lu
- ☐ Oui, mais je ne l'ai pas lu
- ☐ Non

8. Quel est votre niveau de connaissances sur la maladie de Lyme ? *

- ☐ Elevé
- ☐ Moyen
- ☐ Faible

9. Disposez-vous d'autotests « maladie de Lyme » dans votre pharmacie ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

10. Si non, pourquoi ?

- ☐ Aucune démarche commerciale
- ☐ Je n'en vois pas l'intérêt

11. Avez-vous déjà dispensé un autotest « maladie de Lyme » ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non (passer à la question 14 directement)

12. Si oui, à quelle fréquence ?

- ☐ Une à plusieurs fois par semaine
- ☐ Une à plusieurs fois par mois
- ☐ Une à plusieurs fois par an

13. La dispensation a-t-elle déjà concerné :

- ☐ Une demande spontanée, suite à une piqûre de tique récente (moins de 3 semaines)
- ☐ Une demande spontanée, suite à une piqûre de tique remontant à plus de 3 semaines
- ☐ Une demande spontanée, sans historique de piqûre de tique
- ☐ Une demande spontanée, suite à une sérologie en laboratoire s'avérant négative
- ☐ Votre conseil, suite à une piqûre de tique récente (moins de 3 semaines)
- ☐ Votre conseil, suite à une piqûre de tique ancienne (plus de 3 semaines)
- ☐ Autre...

14. Avez-vous déjà eu des retours de patients faisant un autotest « maladie de Lyme » ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

15. Quel est (ou quel serait) votre conseil associé à la délivrance d'un autotest maladie de Lyme ? *

- ☐ Orientation vers un médecin quel que soit le résultat du test
- ☐ Orientation vers un médecin uniquement en cas de test positif
- ☐ Orientation vers un médecin uniquement en cas de test négatif
- ☐ Orientation vers un laboratoire d'analyses
- ☐ Autre...

16. Pensez-vous que la disposition d'autotests de la maladie de Lyme au grand public présente un intérêt dans le dépistage de la maladie de Lyme ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

17. Etes vous au courant de la polémique sociétale autour de la maladie de Lyme ? *

Des associations de malades, soutenues par certains infectiologues et professionnels de santé, estiment que les recommandations officielles sont trop restrictives. Selon eux, les tests sérologiques manquent de fiabilité, provoquant un sous diagnostic. Elles réclament également de nouvelles attitudes thérapeutiques auprès des autorités de santé notamment par la reconnaissance d'une "maladie chronique de Lyme" et d'une antibiothérapie de longue durée.

- ☐ Oui, je suis au courant
- ☐ Non, je ne suis pas au courant

18. Quelle est votre position par rapport à l'avis des associations de malades (décrit ci-dessus) ? *

- ☐ En accord
- ☐ Plutôt en désaccord
- ☐ En désaccord
- ☐ Sans avis

III-1-3- Diffusion et recueil des questionnaires

Le questionnaire, élaboré pendant la rédaction de cette thèse en 2018, a été corrigé puis validé par le directeur de thèse à l'issue d'un test au niveau de 5 pharmacies, fin 2018. Après la validation, le questionnaire a commencé à être diffusé en janvier 2019. L'outil "google form" a été utilisé pour donner au questionnaire un format électronique ce qui a rendu possible une meilleure diffusion, notamment au niveau national car une version "papier" du questionnaire aurait certainement limité la zone géographique. Le questionnaire a été publié au sein d'un groupe d'officinaux présent sur les réseaux sociaux ce qui a généré une majorité des retours. La voie électronique, e-mail, a également permis un bon nombre de retours, grâce à la diffusion via des groupements de pharmacies en Loire-Atlantique. Le recueil des réponses au questionnaire s'est fait très rapidement et simplement grâce à l'outil google form, jusqu'en février 2019 où 89 réponses ont pu être comptabilisées.

III-2- Analyses et commentaires des résultats

Cette partie expose les résultats du questionnaire obtenus, présentés sous forme de graphiques et de tableaux. Les trois axes du questionnaire, qui feront suite aux informations

préliminaires établissant le contexte du déroulement de l'enquête, sont établit de la façon suivante :

- Premier axe : Formations et aisance de dispensation des autotests
- Deuxième axe : Disposition et dispensation d'autotests Lyme en pharmacie
- Troisième axe : Position des pharmaciens en regard de la polémique autour de la maladie de Lyme

III-2-1- Informations préliminaires

III-2-1-1- Taux de participation

Le questionnaire a été transmis par mail à 5 pharmacies d'officine, qui l'ont à leur tour transmis à d'autres pharmacies, générant 20 réponses. Le questionnaire a été également publié sur un groupe présent sur les réseaux sociaux qui constitue environ 14000 membres (plus ou moins actifs dans leur profession), regroupant pharmaciens, préparateur(trice)s, étudiants en pharmacie et apprentis préparateur(trice)s. Le taux de participation au sein de ce groupe est de 69 réponses sur 14365 réponses potentielles. Ce taux s'explique par le fait que le lien du questionnaire est resté visible seulement quelques jours, et dépend de l'activité plus ou moins élevée des membres sur ce groupe. Cette méthode de diffusion du questionnaire ne permet pas d'établir un taux de participation précis car il est difficile de se rendre compte du nombre de personnes ayant visionner le questionnaire mais n'ayant pas répondu.

III-2-1-2- Profil des répondants

Le questionnaire pouvait être abordé par tout employé de pharmacie d'officine, à même de pouvoir exercer au comptoir et potentiellement concerné par la vente d'un autotest Lyme. C'est pourquoi le questionnaire était rendu ouverts aux pharmaciens titulaires, adjoints, préparateur(trice)s et étudiants en pharmacie. En 2014, l'OMPL dénombre une majorité des emplois en pharmacie occupé par les préparateur(trice)s (55%) contre 19% des emplois occupé par les pharmaciens adjoints (100). Le retour des participants montre (figure 29) des proportions plutôt équivalentes entre les différentes professions, avec une petite majorité de

pharmaciens adjoints (35%), puis 25% de préparateur(trice)s, 22% de pharmaciens titulaires, et enfin 18% d'étudiants en pharmacie.

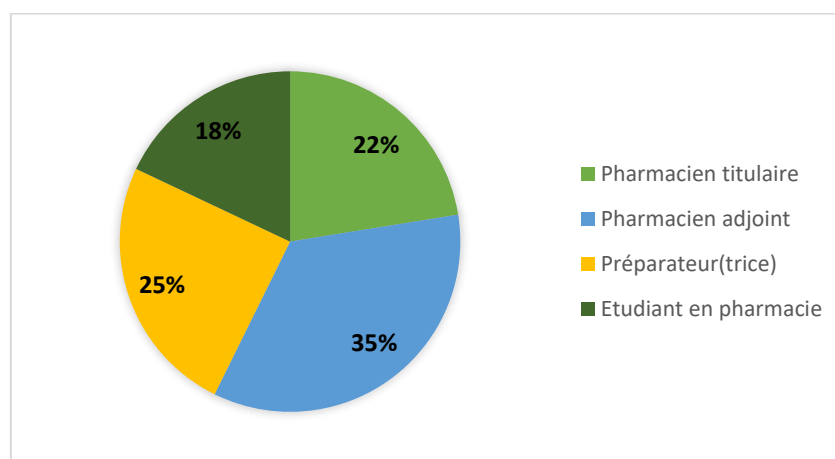


Figure 29 : Poste occupé par les participants au sein de leur pharmacie

III-2-1-3- Origine géographique des officines

Le questionnaire rendu accessible par le biais des réseaux sociaux a déclenché des réponses depuis 39 départements français différents.

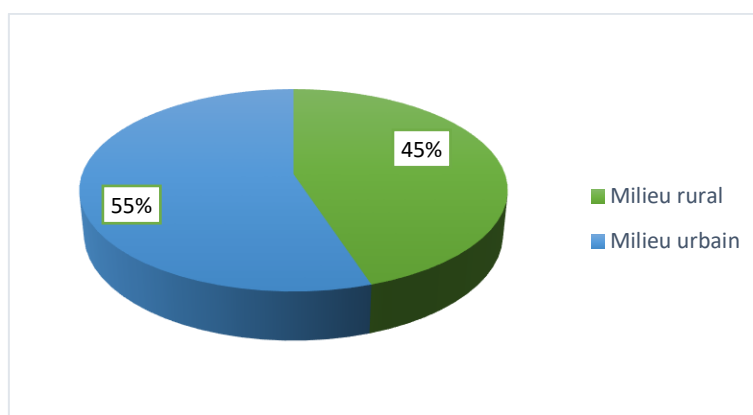


Figure 30 : Localisation de la pharmacie d'exercice des participants

Une majorité des réponses proviennent du département de Loire-Atlantique soit 30% (27 réponses sur 89). Parmi les répondants, 55% exercent au sein d'officines localisées en milieu urbain et 45% en zone rurale (figure 30). Selon les données de l'OMPL en 2018, la majorité des officines (81%) se situent dans des grands pôles urbains ou en leur périphérie, contre une minorité (19%) en milieu rural (100).

III-2-2- Premier axe : Formations et aisance de dispensation des autotests

III-2-2-1- Les moyens de formations des officinaux

Le questionnaire proposait trois items de moyens de formation sur les autotests dont la formation initiale pendant les études (facultés de pharmacie, écoles de préparateurs), ainsi que les formations pouvant être acquises durant leur exercice professionnel à l'officine (formation continue) soit via les sociétés distributrices ou via les campagnes de santé publique. Un item « aucune formation » était également proposé. La question était formulée ainsi : « Par quel biais avez-vous eu une formation sur les autotests ? », les résultats étant exposés graphiquement à la figure 31.

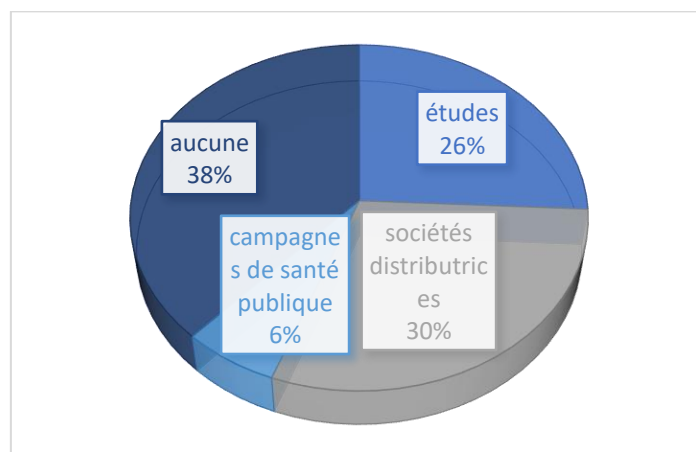


Figure 31 : Les différents moyens de formation initiale et continue sur les autotests

La formation continue représente 36% des réponses tandis que la formation initiale représente une plus faible proportion. La formation des pharmaciens et de leurs équipes semble reposer en grande partie sur les sociétés distributrices des autotests (30% des réponses). Toutefois, 38% des participants ont déclaré n'avoir eu aucune formation. Le résultat obtenu pour la formation via les campagnes de santé publique (6% des réponses) s'explique par le fait que peu d'autotests en pharmacie d'officine ont été concernés par des problèmes sanitaires (dépistage du diabète ou dépistage du virus HIV) où une formation systématique est mise en place. La figure 32 représente les moyens de formation en fonction du poste occupé à l'officine.

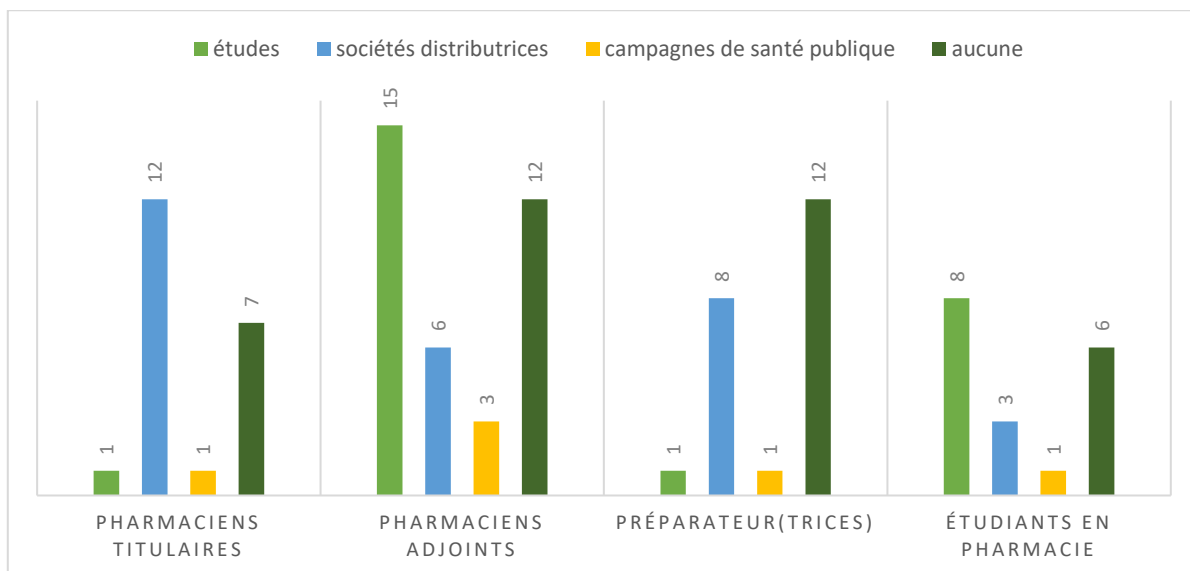


Figure 32 : Les moyens de formations initiale et continue sur les autotests en fonction du statut

On remarque une hétérogénéité des moyens de formation entre les différents profils notamment entre les pharmaciens titulaires et les pharmaciens adjoints. Ces derniers semblent avoir été mieux formés durant leurs études que leur supérieur qui aura eu une formation plutôt via les sociétés distributrices. Cela peut s'expliquer par deux raisons, la première est l'accès à la formation et la deuxième est l'âge moyen de chaque profession. La plupart des pharmaciens titulaires rencontrent les commerciaux des laboratoires pharmaceutiques qui leur apportent la formation et les informations concernant les produits achetés. En 2016, la moyenne d'âge d'un pharmacien titulaire est de 50,3 ans et 38% d'entre eux ont entre 52 et 61 ans contre 12% ayant moins de 36 ans. En revanche, l'âge moyen des pharmaciens adjoints est de 42 ans, avec 19% ayant moins de 30 ans. Le pharmacien adjoint semble appartenir à une catégorie plus jeune et donc plus proche de ses années d'études en faculté où il a acquis une formation initiale sur les autotests. On note également chez les préparateur(trice)s une faible proportion formés aux autotests par les sociétés distributrices, et une proportion quasi nulle de formation lors des études. La plupart des autotests présents aujourd'hui en officine sont arrivés récemment sur le marché et n'ont pas tous pu faire partie d'un enseignement en faculté. De plus, toutes les facultés n'apportent pas cet enseignement ou bien de manière hétérogène comme l'a relevé l'Académie de pharmacie dans son rapport.

III-2-2-2- Autoévaluation sur le niveau de formation

Pour estimer le niveau de formation, une autoévaluation à réponse binaire était proposée en réponse à la question « si vous avez eu une formation, pensez-vous que celle-ci était suffisante ? ». Le niveau de formation ressenti par rapport aux autotests est très faible (figure 33) : seuls 13% (8 réponses positives pour 61 réponses totales) des praticiens, tous profils confondus, estiment leur formation suffisante lorsqu'ils déclarent en avoir eu une. Parmi eux, la moitié sont pharmaciens (4 pour 8 réponses positives), un quart sont préparateur(trice)s (2/8) et le dernier quart, étudiants (2/8).

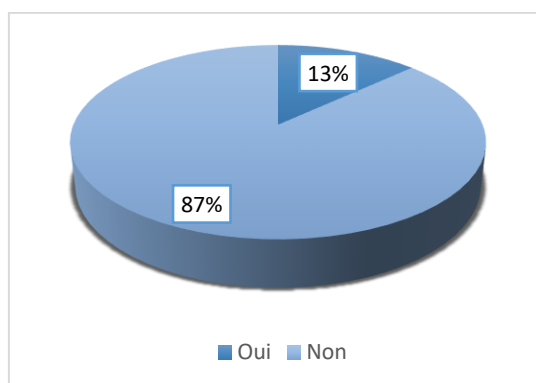


Figure 33 : Auto-évaluation binaire du niveau de formation

En regroupant les réponses en fonction des différentes sources de formation (figure 34), on observe une tendance négative globale.

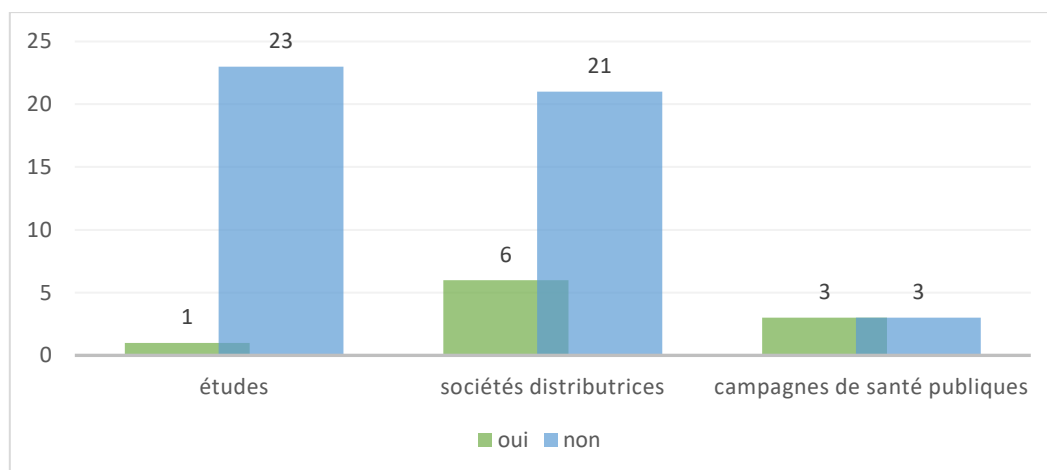


Figure 34 : Auto-évaluation binaire du niveau de formation, en fonction de la source de formation

Sur 29 participants qui ont déclaré avoir eu une formation via la société distributrice, seulement 6 estiment avoir eu une formation suffisante. Cette tendance est encore plus marquée pour la formation initiale (études) où 23 participants contre 1 participant, estiment

que cette formation n'était pas suffisante. En revanche les données sont équivalentes lorsqu'il s'agit des campagnes de santé publique (3 réponses positives pour 3 réponses négatives). De plus, à la question « Etes-vous à l'aise lors de la dispensation d'autotests en général ? », dont les résultats sont visibles sur la figure 35, 38% des praticiens estiment être à l'aise avec la dispensation d'autotest, tandis que 55% ne l'est pas, ce qui renforce le fait qu'il n'y a probablement pas assez de formation par rapport aux autotests.

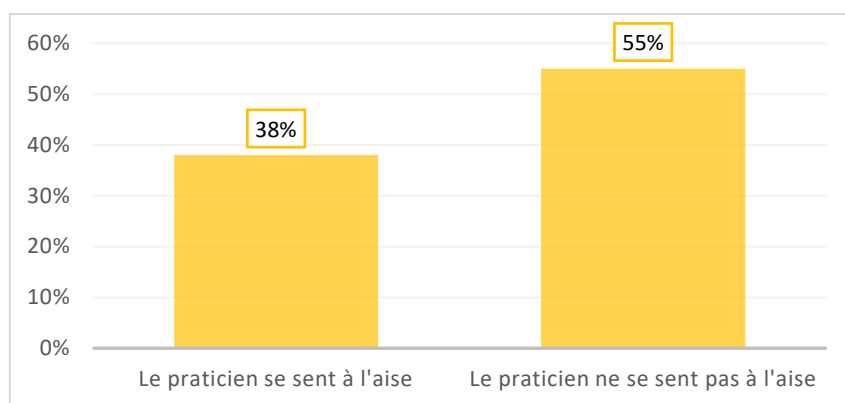


Figure 35: Aisance lors de la dispensation d'un autotest en général

Le pharmacien d'officine, et son équipe, n'est pas ou imparfaitement formé sur la dispensation d'autotests, autant dans sa formation initiale que dans sa formation continue. On constate une grande disparité sur la formation donc un conseil et une dispensation qui ne sont pas équivalents au sein du territoire dans les officines. Or pour garantir une qualité de dispensation, pertinente et sécurisée, une formation adéquate est primordiale. Cela conforte la requête de l'Académie de pharmacie en décembre 2017 pour « une harmonisation » des programmes d'enseignements sur les autotests (et TROD) dans les facultés pour la « formation initiale des pharmaciens d'officine » ainsi qu'une formation continue indépendantes des sociétés distributrices. Une prise en compte dans le DPC (Développement Professionnel Continu), formations obligatoires annuelles pour les pharmaciens, pourrait être bénéfique, comme le souligne l'Académie de pharmacie.

III-2-3- Deuxième axe : Disposition et dispensation d'autotests Lyme en pharmacie

III-2-3-1- Niveau de connaissances sur la maladie de Lyme

La dispensation d'un autotest requière, entre autres, des connaissances solides sur la pathologie dépistée, afin de pouvoir fournir des éléments d'explication concrets mais aussi

afin de s'apercevoir si le test est bien adapté à la situation du patient. Par le biais d'une autoévaluation, les participants pouvaient estimer leur niveau de connaissances sur la maladie de Lyme (trois niveaux : faible, moyen et élevé) grâce à la question « Quel est votre niveau de connaissances sur la maladie de Lyme ? ».

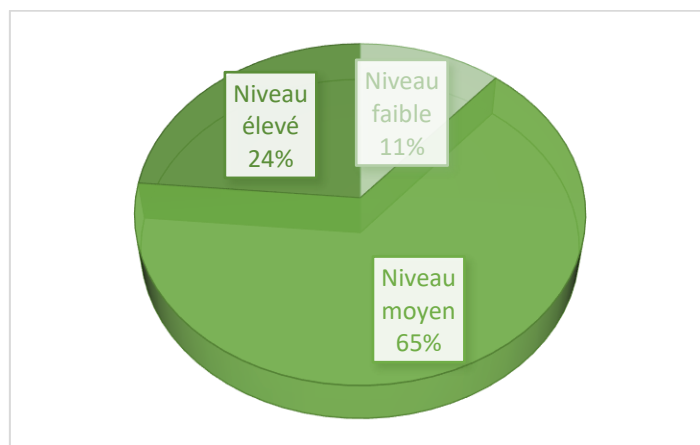


Figure 36: Auto-évaluation du niveau de connaissances de la maladie de Lyme

Globalement, les participants ont estimé leur niveau étant « moyen », pour 65% des participants. Pour 24% d'entre eux, le niveau estimé est considéré « moyen » et enfin 11% l'estime « faible » (figure 36). Le graphique suivant établit les niveaux de connaissances estimés en fonction des profils des participants (figure 37).

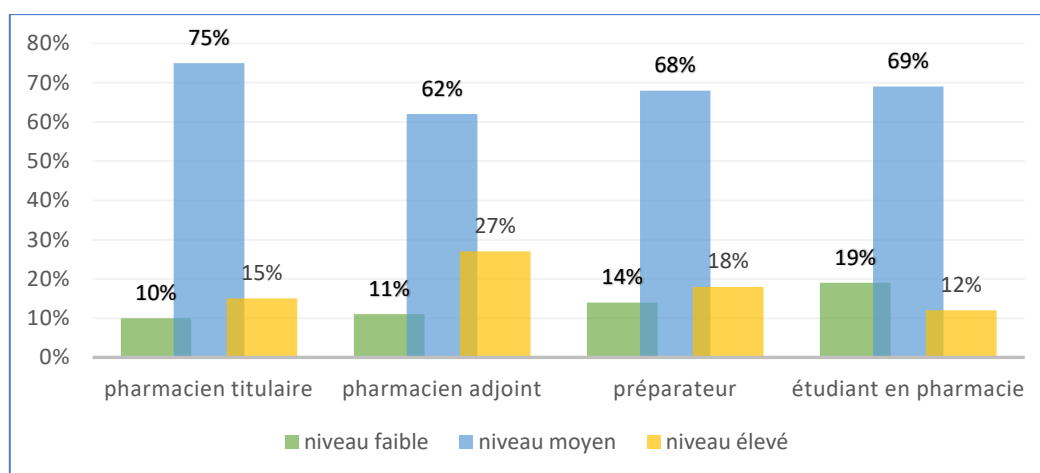


Figure 37 : Auto-évaluation du niveau de connaissances de la maladie de Lyme, en fonction du profil

Les pharmaciens adjoints semblent être un petit peu plus à l'aise avec les connaissances relatives à la maladie de Lyme : ils estiment leur niveau « élevé » pour 27% contre 18% pour les préparateurs et 15% pour les pharmaciens titulaires. Les étudiants en pharmacie ne sont que 12% à estimer que leur niveau est « élevé ». Une base solide des connaissances sur cette pathologie des pharmaciens et de leurs équipes est cruciale pour relayer des notions correctes

de physiopathologie, de biologie, mais aussi des éléments clés sur la prévention, surtout dans ce contexte de forte médiatisation anxiogène.

III-2-3-2- Possession d'autotests Lyme

Récemment mis sur le marché des autotests, l'autotest Lyme n'apparaît pas dans les rayons de toutes les pharmacies. Le graphique suivant (figure 38) expose les réponses positives et négatives à la question « Disposez-vous d'autotests maladie de Lyme dans votre pharmacie ? ».

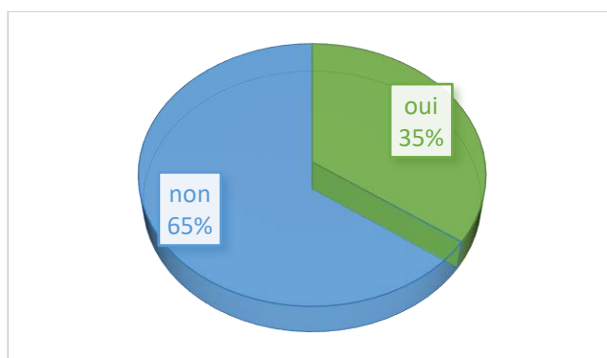


Figure 38 : Possession d'autotests maladie de Lyme dans la pharmacie d'exercice, tous statuts confondus

Les résultats de l'enquête sont les suivants : sur 89 participants, 31 ont déclaré que leur pharmacie possédait des autotests maladie de Lyme (35%) contre 58 qui ont déclaré ne pas en posséder (65%). Les participants ayant répondu qu'ils n'en possédaient pas dans leur pharmacie devaient justifier grâce à la question « Si non pourquoi ? » la raison de la non possession de ce type d'autotest. Cette question permettait de choisir entre deux raisons envisagées : « aucun démarchage » et/ou « aucun intérêt ».

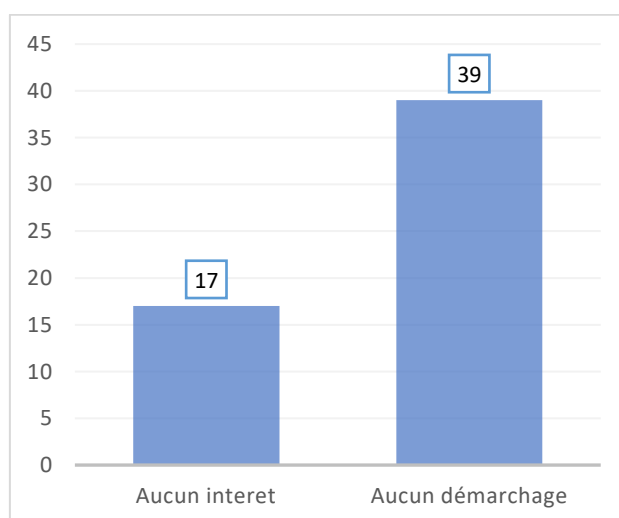


Figure 39: Motif de non possession d'autotest Lyme, tous profils confondus

Ainsi, pour 39 pharmacies, il n'y a pas eu de démarchage de la part d'un laboratoire distributeur (figure 39). En effet, ce genre de dispositif passe par l'achat en direct et n'est pas disponible via un grossiste-répartiteur. En revanche, 17 participants estiment que ce dispositif n'a pas sa place dans leur pharmacie car il ne présente aucun intérêt. La disposition d'autotests dans la pharmacie dépend de la personne responsable des commandes et c'est généralement le pharmacien titulaire qui gère les achats, rencontre les commerciaux et sélectionne les produits qu'il juge pertinent à l'exercice de la pharmacie. Dans certaines pharmacies, les employés (pharmaciens adjoints et/ou préparateurs) sont responsables de telle ou telles gammes, en général de parapharmacie, de micronutrition ou encore d'orthopédie. Les autotests proviennent de sociétés comme Mylan, assurant aussi la distribution de médicaments génériques, OTC ou autres, ce qui désigne le pharmacien titulaire de décideur de ce genre de produit.

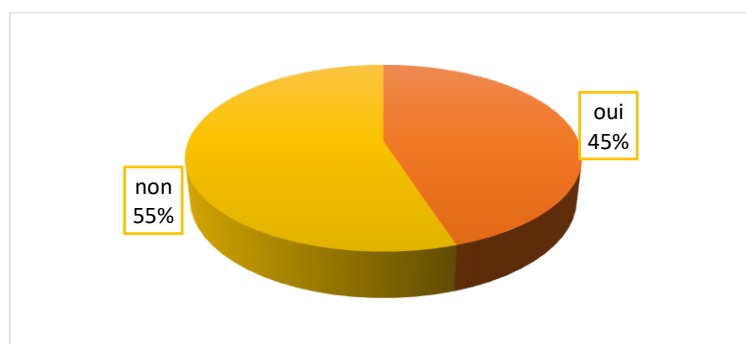


Figure 40 : Possession d'autotests maladie de Lyme, réponse des pharmaciens titulaires

L'enquête montre que 45% des pharmaciens titulaires disposent d'autotests maladie de Lyme dans leur officine, et que 55% d'entre eux n'en disposent pas (figure 40).

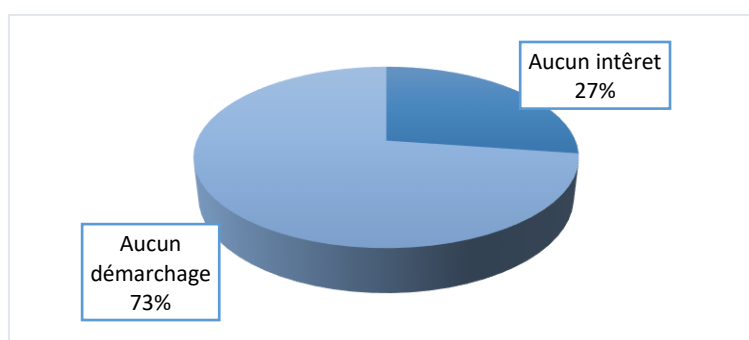


Figure 41: Motif de non possession par les pharmaciens titulaires

La raison pour laquelle ces derniers ont exclu ce type d'autotest dans leur officine est que pour 27% d'entre eux, il ne présente aucun intérêt mais pour la majorité des pharmaciens titulaires soit 73%, aucun laboratoire ne les a démarchés pour l'achat d'autotests (figure 41). En résumé, l'autotest maladie de Lyme, sorti assez récemment sur le marché des autotests, prend une

place encore très minime dans les officines, majoritairement à cause d'un démarchage discret de la part des sociétés qui les distribuent.

III-2-3-3- Vente d'autotests Lyme

Dans cette partie nous nous intéresserons à la dispensation de l'autotest de la maladie de Lyme, si celui-ci fait partie ou non de la dynamique de vente des officines. L'enquête a permis de relever la fréquence de dispensation de ce genre de dispositif mais également d'observer les situations de demande de la part des patients et les situations où le praticien a été amené à le conseiller et si cet autotest a pu faire l'objet de retours de la part des usagers. Enfin, il sera exposé les modalités de conseils associés à la dispensation de l'autotest, envisagés par les participants de cette enquête.

III-2-3-3-1- Dispensation

La figure 42 estime le niveau de vente d'autotests maladie de Lyme au sein des pharmacies enquêtées. La question préalable nécessaire à ce résultat était « Avez-vous déjà dispensé un autotest maladie de Lyme ? » à laquelle les participants devaient répondre « oui » ou « non ».

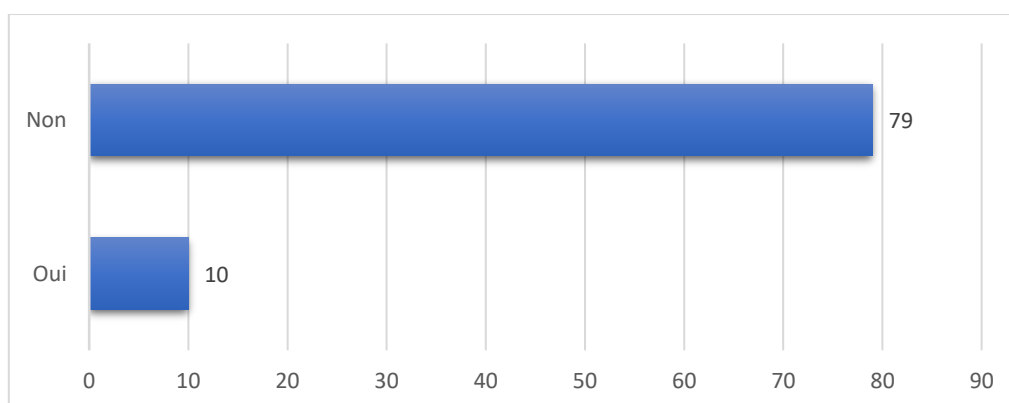


Figure 42: Estimation de la vente d'autotest maladie de Lyme au sein des pharmacies enquêtées

On dénombre 10 praticiens qui déclarent avoir déjà vendu au moins un autotest maladie de Lyme sur les 89 participants de l'enquête.

Au total, 31 praticiens ont déclaré disposer d'autotests dans leur pharmacie et 10 ont déclaré en avoir déjà vendu au moins un. Cela représente 32% de ventes d'autotests maladie de Lyme dans les pharmacies qui en détiennent (figure 43).

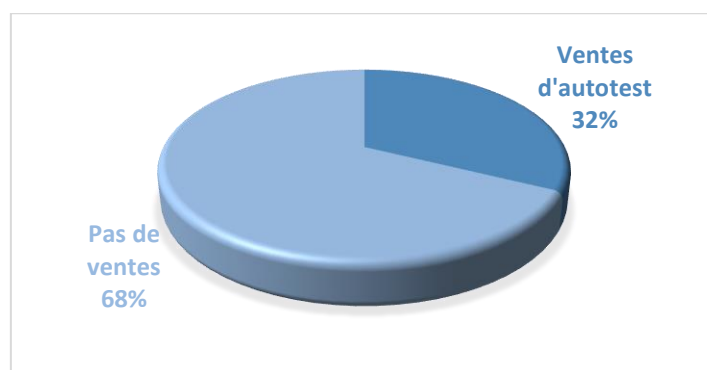


Figure 43 : Ventes d'autotests maladie de Lyme au sein des pharmacies détentrices

Si on regarde quelles professions exercent les participants ayant déclaré avoir déjà vendu un autotest de ce type, on dénombre parmi eux (tableau XVI) : 4 pharmaciens titulaires, 2 pharmaciens adjoints, 4 préparateur(trice)s et aucun étudiant en pharmacie.

Tableau XVI: Professions ayant déjà vendu un autotest maladie de Lyme

Professions	N
Pharmacien titulaire	4
Pharmacien adjoint	2
Préparateur(trice)	4
Etudiant en pharmacie	0
Total	10

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce résultat : L'autotest n'est pas ancré dans les automatismes de conseil, d'une part parce qu'il n'est pas enseigné dans les facultés et écoles de manière homogène, d'autre part c'est un test déjà effectué en laboratoire d'analyses médicales. Son arrivée récente sur les rayons des pharmacies fait que la population n'est pas forcément au courant de son existence, de plus son prix élevé n'est pas attractif, ce qui n'induit pas une forte demande.

III-2-3-3-2- Fréquence de vente

La fréquence de vente de l'autotest, parmi ceux ayant déjà dispensé un autotest maladie de Lyme, devait être renseignée en sélectionnant un de ces trois items que sont « une à plusieurs fois par semaine », « une à plusieurs fois par mois » ou « une à plusieurs fois par an » (figure 44).

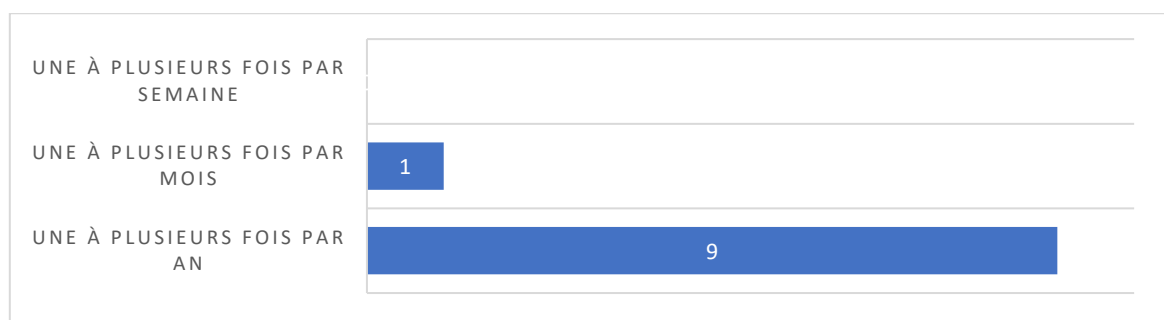


Figure 44 : Fréquence de vente d'autotest maladie de Lyme

Les ventes relevées dans cette enquête se sont déroulées au moins une fois par an neuf fois sur dix et pour un participant, la fréquence de ses ventes s'est élevée à une à plusieurs fois par mois. Depuis leur mise à disposition en 2016 dans les pharmacies d'officine, l'enquête montre que la fréquence des ventes de l'autotest de la maladie de Lyme semble plutôt discrète.

III-2-3-3-3- Contextes de dispensation d'un autotest maladie de Lyme

La vente d'un autotest peut faire l'objet d'une dispensation volontaire par le praticien qui choisit dans un contexte donné de le conseiller au patient. Elle peut également faire l'objet d'une demande spontanée d'un patient. Dans tous les cas, les données d'anamnèse sont importantes lors de la dispensation d'un autotest car il n'est pas adapté à toutes ces situations. Le délai minimal recommandé par les fournisseurs à l'usage d'un autotest maladie de Lyme est de 2 semaines après une piqûre de tique supposée infectante mais d'après les données de la littérature et les recommandations des autorités savantes (notamment la SPILF), l'apparition des IgM se fait à partir de la 3^{ème} semaine.

III-2-3-3-3-1- Demande spontanée d'autotest

Lorsque la vente s'agit d'une demande spontanée d'un patient souhaitant réaliser un autotest, plusieurs situations peuvent être rencontrées. Le questionnaire proposait plusieurs cas possibles de demande spontanée, dont les résultats sont présentés dans le tableau XVII, que les participants ayant déclaré avoir déjà dispenser un autotest pouvaient sélectionner. Cela permet de visionner quelles sont les situations de demandes spontanées les plus rencontrées.

Tableau XVII : Contextes de demandes spontanées d'autotest maladie de Lyme

		Contextes de demandes spontanées			
		Piqure < 3 semaines	Piqure > 3 semaines	Sans historique de piqure de tique	Suite à une sérologie négative en LBM
Praticiens	1			x	
	2	x	x	x	
	3		x		
	4	x			
	5			x	
	6			x	
	7	x			
	8				x
Total	8	3	2	4	1

Huit praticiens ont été confrontés à des situations de demandes spontanées d'autotest maladie de Lyme. Trois d'entre eux déclarent avoir dispensé un autotest dans la situation où le praticien relevait une piqure de tique datant de moins de 3 semaines. Comme expliqué précédemment, la période de détection des immunoglobulines de type IgM est possible invariablement qu'à partir de 3 semaines après une piqure de tique supposée infectante. C'est une situation non adaptée à la dispensation d'un autotest et d'ailleurs de toute prescription de sérologie. D'autre part, la situation où le patient déclare avoir déjà fait une sérologie qui s'est avérée négative n'est pas adaptée à l'usage d'un autotest comme signalé dans les notices d'utilisation. Cette situation n'a été rencontrée que par un participant. Enfin, comme relevé par 4 participants, l'historique d'une piqure de tique n'est pas toujours relevé ce qui ne permet pas d'établir une correspondance chronologique de l'infection présumée. En revanche, 2 praticiens déclarent avoir rencontré la situation où le patient déclarait avoir été piqué par

une tique remontant à plus de 3 semaines. C'est la période la plus avisée pour pratiquer un autotest mais qui implique toutefois un risque accru de faux négatif plus on avance dans la chronologie de l'infection (les IgM ne sont pas toujours détectables dans les stades tardifs).

III-2-3-3-2- Conseil d'un autotest par le praticien

Dans d'autres contextes, les praticiens peuvent être amenés à conseiller un autotest. L'enquête montre dans quelles situations celui-ci a été conseillé, les items pouvant être sélectionnés par le praticien, et les résultats présentés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Contextes de conseil par le praticien d'autotest maladie de Lyme

		Contextes de conseil par le praticien	
		Piqure < 3 semaines	Piqure > 3 semaines
Praticiens	1		<u>x</u>
	2	<u>x</u>	
	3		<u>x</u>
	4	<u>x</u>	
Total	4	2	2

L'enquête montre que 4 praticiens ont conseillé un autotest maladie de Lyme et ceux dans deux contextes différents. Deux praticiens ont déclaré avoir conseiller un autotest suite à une piqure de tique datant de moins de 3 semaines et deux autres praticiens témoignent de leur conseil suite à une piqure de tique datant de plus de 3 semaines.

III-2-3-3-4- Retours patients

Il est intéressant d'observer le comportement des usagers d'autotests maladie de Lyme après l'avoir acheté en pharmacie. La question « Avez-vous déjà eu des retours de patients faisant un autotest maladie de Lyme ? » permettait aux participants de signaler un retour d'un usager même s'il n'en possède pas dans sa propre pharmacie.

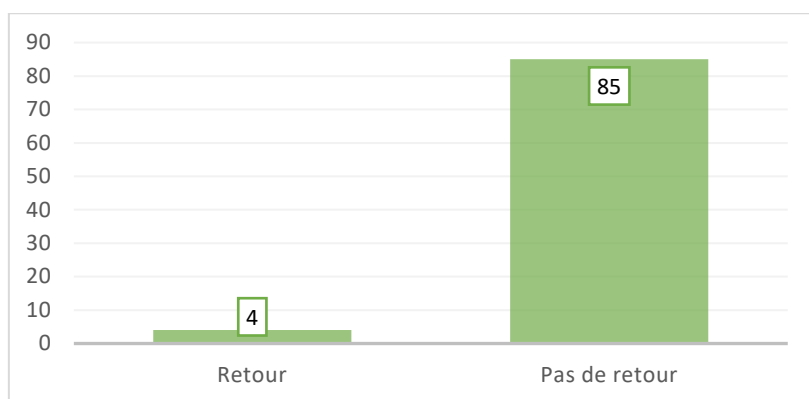


Figure 45: Retours de patients avec un autotest maladie de Lyme

Comme nous pouvons le constater sur la figure 45, le retour des usagers envers les pharmaciens et leurs équipes officinales est très minime. Seulement 4 retours patients sont comptabilisés parmi tous les praticiens répondant à l'enquête. Un seul praticien déclare avoir eu un retour d'un usager alors qu'il n'en a jamais dispensé.

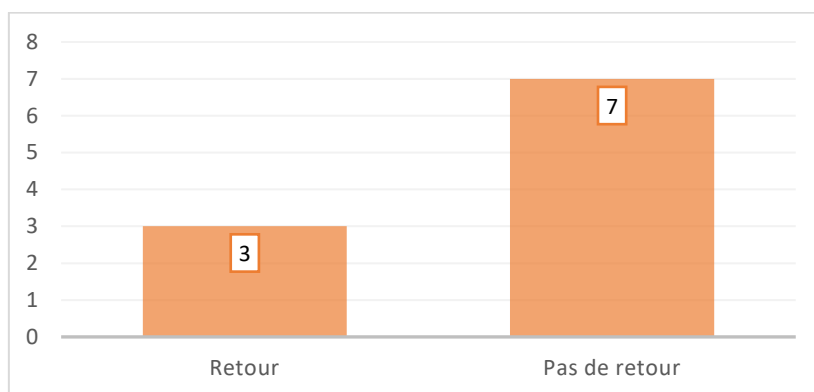


Figure 46: Retours de patients envers les praticiens ayant dispensé un autotest

Parmi les praticiens ayant déclaré avoir vendu un autotest à un patient (10 au total), 3 d'entre eux affirment avoir eu un retour (figure 46). L'enquête ne permet pas de savoir si c'est le même patient qui revient avec son autotest.

III-2-3-3-5- Conseils associés

Le tableau suivant expose comment le praticien va orienter le patient lors de la dispensation d'un autotest Lyme. Dans le questionnaire, il était demandé au praticien d'envisager quel conseil il dispenserait au patient désireux d'acheter l'autotest ou bien la nature de son propre conseil. Cette question étant ouverte, il était possible d'ajouter de nouvelles suggestions aux items proposés. Le tableau XIX répertorie les résultats obtenus à la question « Quel est (ou quel serait) votre conseil associé à la délivrance d'un autotest maladie de Lyme ? ».

Tableau XIX : Conseils associés à la dispensation d'un autotest maladie de Lyme

Conseil d'orientation :	N	%
Orientation vers un médecin, quel que soit le résultat du test	58	65%
- <i>Dont orientent en plus vers un LBM</i>	7	
Orientation vers un médecin, uniquement en cas de test positif	23	26%
- <i>Dont orientent en plus vers un LBM</i>	3	
Orientation vers un LBM uniquement	5	6%
Autres suggestions	3	3%
Orientation vers un médecin, uniquement en cas de test négatif	0	
Total	89	100%

L'orientation vers un médecin quel que soit le résultat du test semble le conseil le plus pertinent, donné majoritairement dans 65% des cas. C'est effectivement ce que préconise les laboratoires dans les notices d'utilisation et allant dans le sens des recommandations des autorités savantes. Dans 26% des cas, le praticien expliquerait au patient qu'une consultation est nécessaire uniquement si le test affiche un résultat positif. Cette information inexacte peut cependant être source d'un retard de diagnostic et de faussement rassurer le patient devant un test négatif. Une orientation vers un LBM sans passer par la « case médecin » ne semble pas judicieuse (6% des réponses) : le diagnostic de la maladie de Lyme repose avant tout sur une démarche bioclinique et la sérologie n'est pas le seul critère déterminant. Les autres suggestions de conseils donnés lors d'une délivrance d'un autotest maladie de Lyme sont les suivantes :

- « Tout dépend des symptômes, si apparition d'un érythème, orientation vers un médecin même si le test est négatif »

Comme expliqué précédemment, la réalisation d'une sérologie lors de l'apparition d'un érythème n'est pas praticable, étant donné la faible sensibilité de la méthode et le risque élevé de rendre des résultats faussement positif ou faussement négatif. Un autotest ne peut donc pas être adapté dans cette situation. Certains praticiens envisageraient l'orientation du patient selon la fiabilité du test.

- « Orientation selon le résultat mais aussi selon les études préalables sur la fiabilité du test »
- « Cela dépendrait de la fiabilité du test et de l'historicité de la pique »

D'autre part, certains praticiens alerteraient le patient sur le manque de fiabilité de cet autotest et ne lui recommanderaient pas.

- « Je ne dispenserai pas de tests Lyme, le rapport de l'Académie de pharmacie est assez clair sur la question, ils ne sont pas à recommander »
- « Ne pas faire d'autotest, les tests en LABM étant déjà peu sensibles en particulier l'ELISA »
- « Prévenir que le test n'est pas fiable »

III-2-3-4- Avis sur l'intérêt des autotests Lyme dans le dépistage de la maladie de Lyme

L'avis des praticiens sur l'intérêt de l'autotest dans le dépistage de la maladie de Lyme a été recueilli via la question « Pensez-vous que la disposition d'autotests de la maladie de Lyme au grand public présente un intérêt dans le dépistage de la maladie de Lyme ? ».

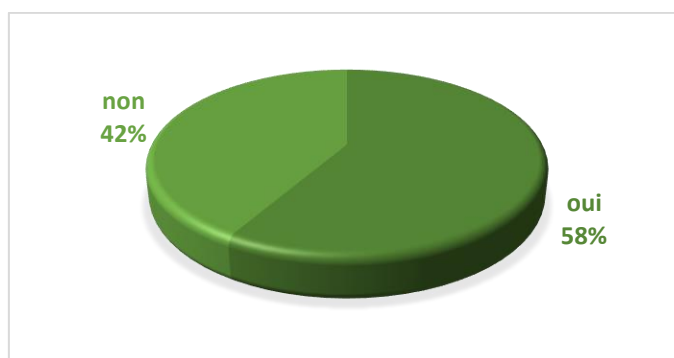


Figure 47: Intérêt de l'autotest dans le dépistage de la maladie de Lyme

Les résultats, figure 47, révèle que 58% des participants (tous profils confondus) ont déclaré que cet autotest pouvait présenter un intérêt dans le dépistage de la maladie et donc que celui-ci est jugé pertinent.

Il est intéressant d'observer quel impact a pu avoir le rapport de l'Académie de pharmacie sur l'intérêt que portent les officinaux sur l'autotest. La question « Avez-vous pris connaissance du rapport de l'académie nationale de pharmacie, de décembre 2017, intitulé « autotests-TROD, rôle du pharmacien d'officine » ? » permettait de répondre « oui je l'ai lu », « oui, mais je ne l'ai pas lu » et « non, je ne l'ai pas lu ». La figure 48 présente le taux de lecture du rapport parmi les praticiens estimant que l'autotest maladie de Lyme a un intérêt dans le dépistage de la pathologie.

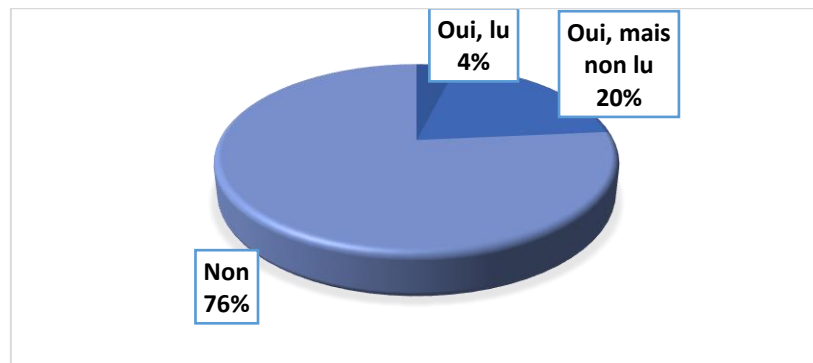


Figure 48: Prise en connaissance du rapport de l'Académie de pharmacie parmi les praticiens estimant que l'autotest présente un intérêt

Le rapport de l'Académie de pharmacie sur la pertinence médicale des autotests a été lu par 4% des praticiens, 20% d'entre eux ne l'ont pas lu mais en ont pris connaissance. La majorité des praticiens n'avaient pas eu connaissance de ce rapport. La figure 49 présente le taux de lecture du rapport parmi les praticiens estimant au contraire que l'autotest maladie de Lyme n'a aucun intérêt dans le dépistage de la pathologie.

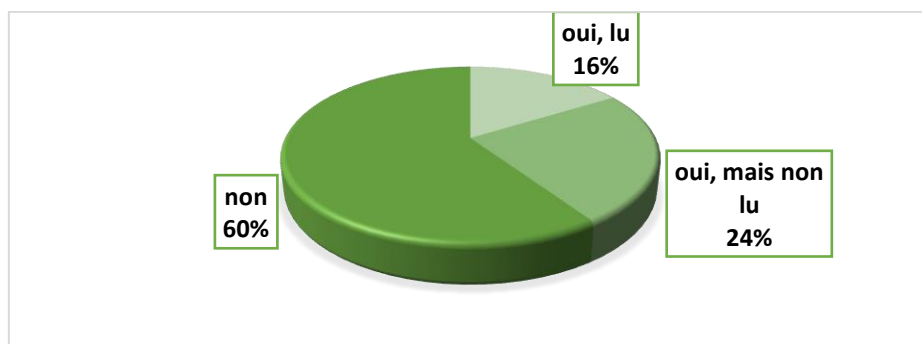


Figure 49: Prise en connaissance du rapport de l'Académie de pharmacie parmi les participants estimant que l'autotest ne présente pas d'intérêt

Malgré tout, ce rapport a eu un impact non négligeable : 16% estiment que l'autotest ne présente aucun intérêt et ont lu le rapport, et 24% ne l'ont pas lu mais en ont pris connaissance. La majorité des praticiens n'avaient cependant pas eu connaissance de ce rapport.

III-2-4- Troisième axe : Position des pharmaciens en regard de la polémique autour de la maladie de Lyme

Les deux dernières questions de l'enquête portaient sur l'aspect polémique concernant la maladie de Lyme. Les résultats (figure 50) montrent que tous les praticiens ne sont pas au fait de ce qu'il se passe en France (42%) malgré le caractère fortement médiatique de la maladie de Lyme.

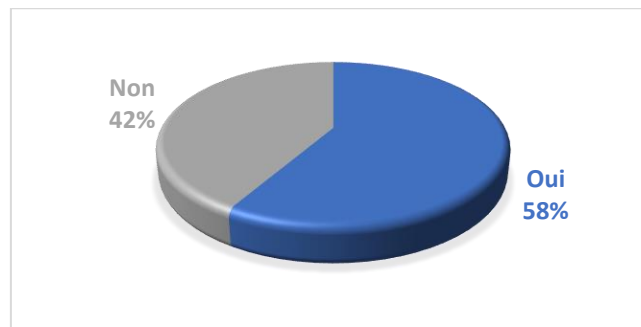


Figure 50: « Etes-vous au courant de la polémique sociétale autour de la maladie de Lyme ? »

Le praticien était invité à se positionner par rapport à l'avis des associations de malades, décrit dans le texte suivant : « *Des associations de malades, soutenues par certains infectiologues et professionnels de santé, estiment que les recommandations officielles sont trop restrictives. Selon eux, les tests sérologiques manquent de fiabilité, provoquant un sous diagnostic. Elles réclament également de nouvelles attitudes thérapeutiques auprès des autorités de santé notamment par la reconnaissance d'une "maladie chronique de Lyme" et d'une antibiothérapie de longue durée.* » La question « Quelle est votre position par rapport à l'avis des associations de malades (décrit ci-dessus) ? » permettait de répondre à plusieurs items présentés dans la figure 51.

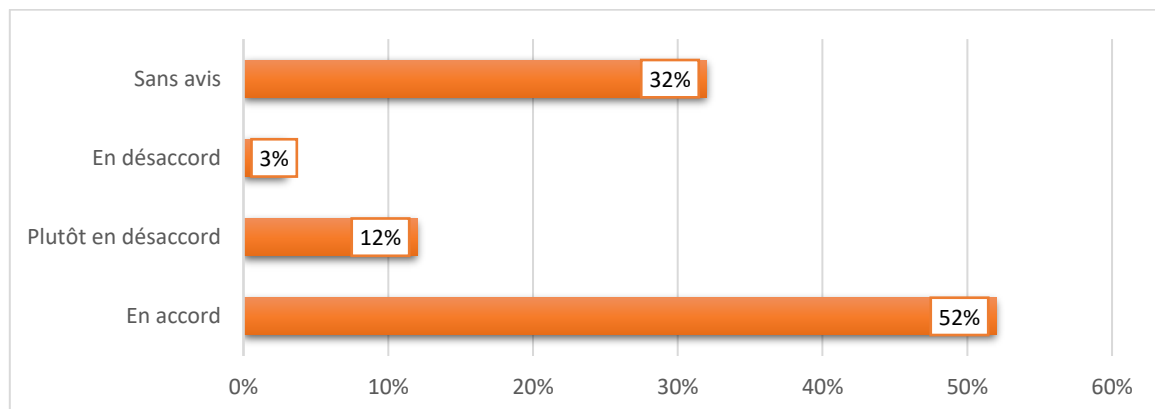


Figure 51: Position des praticiens par rapport à l'avis des associations de malades

On observe une nette tendance au soutien des associations de patients avec 52% des personnes interrogées ayant répondu « en accord ». On peut également remarquer une deuxième majorité (32%) ne s'avancant pas sur la question, en restant « sans avis ». Peu de praticiens interrogés expriment être « plutôt en désaccord » (12%) voir « en désaccord » (3%).

III-2-5- Biais de l'enquête

Le nombre de réponses obtenu par département ne suffit pas à explorer des pistes intéressantes comme l'observation des ventes dans des zones fortement exposées contre d'autres moins exposées aux piqûres de tiques. L'enquête a fourni peu de données sur le nombre de ventes, plus de la moitié des pharmacies enquêtées ne détiennent pas d'autotests de la maladie de Lyme ce qui donne des résultats peu significatifs.

III-2-6- Conclusion de l'enquête

D'après l'enquête menée de janvier à février 2019, la vente d'autotest maladie de Lyme ne semble pas décoller dans les pharmacies d'officine depuis leur mise à disposition en 2016. On aurait pu s'attendre à un meilleur succès vu le contexte et la forte exposition médiatique de la pathologie. Les pharmaciens et les équipes officinales possèdent une formation plutôt faible sur les autotests en général et semblent ne pas être entièrement à l'aise lors de leur dispensation. Cela est pourtant important pour donner les meilleures explications au patient usager quant à la bonne pratique du test, l'interprétation des résultats et son orientation. D'autre part, le pharmacien (et préparateur) doit être en mesure de le dispenser dans des cas adaptés et cela est d'autant plus vrai pour la Borréliose de Lyme. Cela est confirmé par le fait que l'autotest est conseillé et dispensé parfois dans de mauvaises situations. D'ailleurs le rapport de l'Académie de pharmacie n'a pas été pris en compte par tous les praticiens et parfois même si a été lu, l'autotest semble pour certains praticiens, un outil utile et pertinent pour le dépistage de la maladie de Lyme. De plus, la majorité des pharmaciens et des membres de leur équipe ayant participé à cette enquête semble donner raison aux associations de patients quant à leur contestation des recommandations sur la démarche biologique.

CONCLUSION

La Borréliose de Lyme, pathologie autant complexe cliniquement que biologiquement, fait l'objet de contradictions au sein même de la communauté scientifique et médicale. Les autotests de la maladie de Lyme sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* permettant, selon les sociétés le distribuant, l'autodiagnostic par un usager de la Borréliose de Lyme. L'Académie de pharmacie a jugé dans son rapport de décembre 2017 que cet autotest n'était pas pertinent et ne le recommandait donc pas. Pourtant ces autotests pourraient avoir une place notable dans le parcours de soin des patients et dans l'accès à une meilleure prise en charge si leur fiabilité était démontrée. Or il subsiste un manque de transparence dans les notices de ces dispositifs dont les données de fiabilité et de composition en antigènes ne sont pas connues. Leur apparition dans les pharmacies est controversée d'autant plus que les dispositifs sérologiques utilisés dans les laboratoires d'analyses sont jugés à l'heure actuelle peu fiables et la démarche biologique contestée. Les limites des tests sérologiques sont également transposées aux autotests qui sont de plus un moyen de contournement d'encadrement médical c'est pourquoi ces dispositifs sont mal venus dans le parcours de prise en charge des patients dont on suspecte une Borréliose de Lyme. Les pharmaciens d'officine sont placés dans une position ambiguë entre les laboratoires leur proposant des offres de marché, leur jugement scientifique et leur devoir de suivre les recommandations des autorités savantes. Leur devoir est d'orienter tout patient requérant un autotest de la maladie de Lyme vers un praticien qui devra mettre en place une démarche clinico-biologique et suivre les recommandations actuelles en vigueur. Par contre, les pharmaciens et leurs équipes ont un rôle incontesté dans la prévention des piqûres de tiques en relayant des informations par divers moyens dont ils disposent.

Annexes

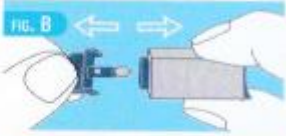
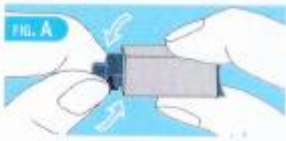
Annexe 1 - Procédure d'emploi du MyTest® Lyme extrait du « Guide pharmacien et équipe officinale » (Mylan) (101)

Conseils d'utilisation de **MyTest** Lyme

(extrait de la notice d'utilisation MyTest Lyme) - 300070F_IFU_05_2.0 - 11/2016

Procédure

- 1) Se laver les mains avec du savon et les rincer à l'eau claire.
- 2) Déchirer le sachet protecteur (à partir de l'encoche) et sortir uniquement la cassette et la pipette. Jeter le petit sachet dessicant.
- 3) Prendre l'un des autopiqueurs puis, avec précaution, tourner le capuchon à 360° sans tirer. - **fig. A**
- 4) Retirer et jeter le capuchon de protection. - **fig. B**
- 5) Presser la partie ainsi découverte de l'autopiqueur contre le bout du doigt (il est recommandé de piquer l'annulaire). - **fig. C**
La pointe se rétracte automatiquement en toute sécurité après usage.
- 6) Tout en gardant la main vers le bas, masser l'extrémité piquée pour obtenir une grosse goutte de sang bien formée. - **fig. D**
- 7) **Sans presser le bulbe** de la pipette, la mettre en contact avec la goutte. Le sang migre dans la pipette par capillarité jusqu'à la ligne indiquée sur la pipette. - **fig. E**
Il se peut que vous deviez masser encore votre doigt pour obtenir plus de sang si la ligne n'est pas atteinte.
Dans la mesure du possible, éviter les bulles d'air.
- 8) Déposer le sang recueilli avec la pipette dans le puits échantillon (de forme ronde) de la cassette, en pressant sur le bulbe de la pipette. - **fig. F**
- 9) Attendre que le sang se soit complètement écoulé dans le puits. **Dévisser le bouchon bleu** du compte-gouttes en plastique (laisser le bouchon blanc fermement vissé) et ajouter **5 gouttes** de solution diluante dans le puits échantillon de la cassette. - **fig. G**
- 10) Attendre **10 minutes** pour lire les résultats.



AUTOTEST LYME

TIK'ALERT®

Autotest rapide pour la détection précoce d'infections à *Borrelia* en cas de piqûre de tiques.



GENERALITE

Les tiques sont des insectes vivant dans les sous-bois et forêts des zones climatiques tempérées. Ces insectes peuvent être infectés par une bactérie (*Borrelia*) susceptible d'être ensuite transmise à l'homme (1 à 2 % de risque de transmission) après morsure sur les bras, les jambes ou toute autre partie du corps non protégée par un vêtement. La bactérie *Borrelia* s'attaque au système nerveux et peut entraîner des troubles neurologiques graves. Les souches européennes de *Borrelia* regroupent *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii* et *B. bavariensis* sont reconnues pathogènes. Les espèces *B. valaisiana* et *B. lusitanae* sont potentiellement pathogènes. L'infection peut également provoquer des atteintes cutanées et des arthrites. 3 à 10 jours, voire plusieurs semaines après la morsure, une inflammation et une rougeur (érythème) peuvent apparaître au niveau de l'endroit mordu. Cette inflammation peut s'accompagner d'un état fébrile. En cas d'infection, le système immunitaire réagit en libérant des anticorps spécifiques dirigés contre la bactérie *Borrelia*. Une catégorie particulière d'anticorps (IgM: immunoglobulines M) est détectable 2 à 6 semaines après l'infection. La maladie de Lyme évolue suivant 3 stades : Au cours de la phase I (2 à 4 semaines), les anticorps IgM n'apparaissent que dans 40 à 60 % des cas. Au cours de la phase II (4 à 6 semaines plus tard), les anticorps sont détectables dans 70 à 90 % des cas. Enfin en phase III, les anticorps sont généralement présents et peuvent donc être détectés.

L'AUTOTEST LYME permet de détecter la présence de ces anticorps spécifiques et donc une infection récente par la bactérie *Borrelia* 2 à 6 semaines après la morsure supposée par une tique. Le cas échéant, un simple traitement par antibiotiques élimine cette infection.

PRESENTATION

La boîte contient le matériel nécessaire à la réalisation d'un test.

- 1 sachet aluminium hermétiquement fermé contenant :

- 1 cassette test, 1 pipette en plastique et 1 sachet desséchant.

N'ouvrir le sachet aluminium que lors de l'utilisation du test.

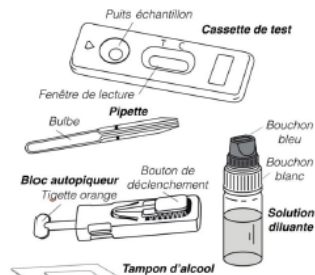
Le sachet desséchant ne doit pas être utilisé.

- 1 bloc autopiqueur stérile pour prélèvement sanguin.

- 1 flacon compte-gouttes contenant 1 mL de diluant.

- 1 notice d'utilisation.

- 1 tampon d'alcool.



PRECAUTIONS D'EMPLOI

1. Ce test est destiné exclusivement à l'usage diagnostique *in vitro*. Usage externe seulement. NE PAS AVALER.

2. Lire attentivement le mode d'emploi avant d'effectuer le test. Le test n'est interprétable que si le mode d'emploi est scrupuleusement respecté. Bien respecter les quantités et les temps indiqués.

3. À conserver entre +4°C et +30°C. Ne pas congeler le test.

4. Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et sur le sachet protecteur ou si celui-ci est endommagé.

5. Ne pas réutiliser l'AUTOTEST LYME.

6. Tenir hors de portée des enfants.

7. Après utilisation, jeter tous les composants à la poubelle.

PROCÉDURE

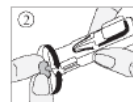
1. Se laver les mains avec du savon et les rincer à l'eau claire.

2. Déchirer le sachet protecteur (à partir de l'encoche) et sortir uniquement la cassette et la pipette. Jeter le petit sachet desséchant.

3. Pousser complètement la tigette orange dans le corps de l'autopiqueur jusqu'au bout et jusqu'au clic qui signale que le dispositif est armé. ①



4. Enlever la tigette orange en la tournant à gauche ou à droite. ②



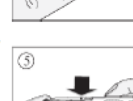
5. Nettoyer l'extrémité de l'index ou du majeur à l'aide d'un coton imbibé d'alcool fourni. Masser l'extrémité du doigt, de la base du doigt vers l'extrémité, pour favoriser l'afflux de sang.



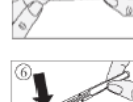
6. Presser fortement l'extrémité du bloc autopiqueur sur la partie du doigt nettoyée à l'alcool, de façon à avoir un bon contact. Appuyer sur le bouton de déclenchement. ③



7. La pointe se rétracte automatiquement en toute sécurité après usage.



8. Masser l'extrémité piquée pour obtenir une goutte de sang bien formée. ④



9. Sans presser le bulbe de la pipette, la mettre en contact avec la goutte. ⑤



Le sang migre dans la pipette par capillarité jusqu'à la ligne indiquée sur la pipette. Il se peut que vous deviez masser encore votre doigt pour obtenir plus de sang, si la ligne n'est pas atteinte. Dans la mesure du possible, éviter les bulles d'air.

10. Déposer le sang recueilli avec la pipette dans le puits échantillon de la cassette, en pressant sur le bulbe de la pipette. ⑥

11. Attendre que le sang se soit complètement écoulé dans le puits. **Dévisser le bouchon bleu** du flacon compte-goutte (laisser le bouchon blanc bien vissé) et ajouter 4 à 5 gouttes de solution diluante dans le puits échantillon de la cassette ⑦.



12. Lire le résultat après 10 minutes. Ne pas interpréter au-delà de 15 minutes.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'intensité de la couleur des lignes n'a pas d'importance dans l'interprétation du résultat du test.

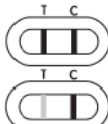
1. Résultat négatif

Une seule bande colorée apparaît dans la fenêtre de lecture sous le repère C (Contrôle). Ce résultat signifie qu'il n'y a pas d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* détectables dans le sang.



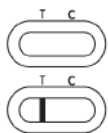
2. Résultat positif

Deux bandes colorées apparaissent sous les repères T (Test) et C (Contrôle). L'intensité de la ligne T peut être inférieure à l'intensité de la ligne C et ne modifie pas le résultat obtenu. Ce résultat indique la présence d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans le sang et donc une infection récente. **Vous devez absolument consulter votre médecin.**



3. Résultat non valide

Aucune ligne n'apparaît ou une bande colorée se forme sous le repère T (Test) sans qu'aucune ligne n'apparaisse sous le repère C. Dans ce cas, il n'est pas possible d'interpréter le test qui doit être considéré comme non valide. Il est recommandé de renouveler le test avec une nouvelle cassette AUTOTEST LYME et un échantillon de sang frais.



QUESTIONS ET RÉPONSES

Comment fonctionne l'AUTOTEST LYME ?

En présence de la bactérie *Borrelia* transmise par la morsure de la tique, des anticorps spécifiques de type IgM sont produits rapidement par le système immunitaire. Ces anticorps circulent dans le sang et se fixent sur les bactéries rencontrées. L'AUTOTEST LYME détecte spécifiquement ces anticorps dans le sang et permet de soupçonner la présence de cette bactérie.

Quand doit-on réaliser ce test ?

L'AUTOTEST LYME doit être réalisé 2 à 6 semaines suivant la morsure d'une tique ou dès l'apparition d'une inflammation circulaire (erythème) sur un endroit du corps susceptible d'avoir été exposé à la morsure d'une tique. La contamination n'intervient que dans 1 à 2 % des cas mais la présence d'anticorps IgM, révélée par un résultat positif, indique une infection qui doit être traitée rapidement.

Peut-on obtenir des résultats erronés ?

Les résultats sont précis dans la mesure où le mode d'emploi est scrupuleusement suivi.

Le résultat peut être faussé si l'AUTOTEST LYME est mouillé avant d'être utilisé ou si la quantité de sang déposée dans le puits échantillon n'est pas suffisante. La pipette en plastique fournie dans la boîte permet de s'assurer que le volume de sang prélevé est correct.

Comment interpréter le test si la couleur et l'intensité des lignes sont différentes ?

La couleur et l'intensité des lignes n'ont aucune importance dans la lecture du résultat. Les lignes doivent seulement être

homogènes et continues. Le test doit être considéré positif, quelle que soit l'intensité de la couleur de la ligne Test.

A quoi sert la ligne qui apparaît sous le repère C (Contrôle) ?

L'apparition de cette ligne signifie simplement que le test a fonctionné correctement.

J'ai lu le résultat du test après 15 minutes. Obtiendrai-je un résultat fiable ?

Non. Le test doit être lu dans les 10 minutes qui suivent l'ajout de la solution diluante. Le résultat est fiable jusqu'à 15 minutes.

Que faut-il faire si le résultat est positif ?

Si le résultat est positif, cela signifie que des anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* sont détectables dans le sang et que vous devez **absolument** consulter votre médecin traitant en lui montrant les résultats de ce test. Celui-ci décidera du traitement à suivre pour éviter les complications survenant après cette infection. En cas d'infection survenue plusieurs années auparavant, un résultat positif peut être obtenu car les anticorps sont persistants chez certains sujets. Un résultat positif peut aussi être obtenu après un traitement efficace par antibiotiques.

Que faut-il faire si le résultat est négatif ?

Si le résultat est négatif, cela signifie que des anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* ne sont pas détectables dans le sang. **Attention :** Des résultats faussement négatifs peuvent être obtenus en phase I (anticorps apparaissant dans 40 à 60% des cas) ou II (anticorps apparaissant dans 70 à 90% des cas) du développement de la maladie. Il est donc conseillé, en cas de résultat négatif, de refaire un dosage 2 à 6 semaines plus tard pour vérifier l'augmentation des anticorps. Si vous avez subi un traitement préventif par antibiothérapie, les anticorps ne sont pas détectables.

Si la morsure par la tique est trop récente (moins de 2 semaines), l'organisme n'a pas encore produit d'anticorps détectables. Il est alors recommandé de réaliser un nouvel AUTOTEST LYME 2 à 6 semaines après la morsure supposée. Cependant, si une éruption cutanée, accompagnée ou non d'un état fébrile persiste, il est recommandé de consulter votre médecin traitant.

Quelle est la fiabilité de l'AUTOTEST LYME ?

Malgré la fiabilité de ce test, des résultats faussement positifs ou faussement négatifs sont possibles.

L'AUTOTEST LYME est fiable et est utilisé dans les milieux professionnels (hôpitaux, laboratoires). Les études réalisées montrent, sur des échantillons d'origine européenne, que l'AUTOTEST LYME permet de détecter les anticorps précoces (IgM) dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans plus de 93% des cas mais il est toujours possible que la présence des anticorps IgM liés à une infection par *Borrelia* ne soit pas détectée par le test en raison du développement tardif de l'immunité chez certains sujets.

VEDA . LAB .
Rue de l'Expansion - ZAT du Loudeau - Cerisé
BP 181 - 61006 ALENCON Cedex (France)

Autopiqueur stérile : **STERILE R**



Owen Mumford Ltd Brook Hill, Woodstock, Oxfordshire OX20 1TU (UK)			
Consultez le mode d'emploi	Dispositif médical de diagnostic in vitro	Ne pas réutiliser	
Conserver entre +4°C et +30°C	Code du lot	À utiliser avant	
Fabricant			

TIC'ALERT® Ref. 700844V
MD-700007 m5 C PR - Révision 09/2016
LYMMMCOT60602 - 10/2016



Distributeur :
MEDISUR
1795 route de rognès
13540 Aix-en-Provence
www.medisur.fr
contact@medisur.fr



Accompagner la délivrance de **MyTest** Lyme



Expliquer l'autotest au patient

- **Décrire l'autotest**
« MyTest Lyme détecte la présence d'un type d'anticorps indiquant une infection récente par la bactérie responsable de la maladie de Lyme. »⁽¹⁾
- **Associer MyTest à la pathologie concernée**
« Une tique infectée par la bactérie *Borrelia* peut transmettre à l'homme la maladie de Lyme suite à une morsure. Des anticorps contre la bactérie pourront être détectés dans le sang à partir de 2 à 6 semaines après la morsure supposée de la tique. Au-delà le test ne sera plus adapté. »⁽¹⁾
- **Expliquer la pathologie**
« La maladie de Lyme évolue en trois phases et peut toucher plusieurs organes comme la peau, les articulations et le système nerveux. »⁽²⁾



S'assurer que l'autotest est adapté au patient

- Demander au patient **s'il est déjà suivi par son médecin pour une maladie de Lyme ou s'il a déjà pratiqué des tests** pour cela. Dans ces situations, **MyTest n'est pas adapté** au patient.
- **Les signes évocateurs d'une infection par la bactérie *Borrelia* peuvent ressortir à travers les questions suivantes :**
 - « Avez-vous été mordu par une tique récemment ? »
 - « Avez-vous retrouvé une tique sur votre corps ou sur vos vêtements récemment ? »
 - « Avez-vous remarqué l'apparition d'une plaque rouge dans les semaines suivant une possible morsure de tique ? »
- **Certaines situations peuvent être plus fréquemment associées à un risque d'infection par la bactérie *Borrelia* :**
 - « Avez-vous fait récemment une sortie ou une randonnée en forêt, dans un parc ? »
 - « Avez-vous retrouvé une tique sur votre animal de compagnie récemment ? »



Accompagner et orienter le patient

En fonction du résultat du test et des symptômes, vous orienterez le patient vers le médecin qui décidera si des analyses complémentaires sont nécessaires et si une prise en charge doit être envisagée.

 Si le résultat est négatif, cela signifie que des anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* ne sont pas détectables dans le sang. Si la morsure par la tique est trop récente (moins de 2 semaines), l'organisme n'a pas encore produit d'anticorps détectables. Il est alors recommandé de réaliser un nouveau MyTest Lyme 2 à 6 semaines après la morsure supposée.

Attention, chez certains patients les anticorps apparaissent très tardivement (cf notice).



Je reconnais la maladie et ses symptômes

- LA MALADIE DE LYME : QU'EST-CE QUE C'EST ?**

La maladie de Lyme, ou **Borréliose de Lyme**, est une infection due à une **bactérie (microbe)** transportée par une tique. La tique peut transmettre la bactérie à l'homme au moment d'une piqûre.

La maladie de Lyme n'est pas contagieuse. Elle ne se transmet pas par contact avec un animal porteur de tiques (oiseaux, chiens, chats) ni d'une personne à une autre.

Toutes les tiques ne sont pas infectées par la bactérie responsable de la maladie de Lyme.
- QUELS SONT LES SIGNES ?**

Dans les 3 à 30 jours après la piqûre, la maladie de Lyme peut apparaître d'abord sous la forme d'une **plaque rouge** qui s'étend en cercle (érythème migrant) à partir de la zone de piqûre, puis disparaît en quelques semaines à quelques mois.

Avec ou sans plaque rouge, il faut consulter un médecin en cas de symptôme grippaux, de paralysie faciale ou de fatigue inhabituelle quelques semaines ou quelques mois après la piqûre. Un traitement antibiotique pourra alors être prescrit.

Au bout de plusieurs mois ou année, en l'absence de traitement, des atteintes graves des nerfs, des articulations, du cœur et de la peau peuvent s'installer.

J'apprends à me protéger

- COMMENT SE PROTÉGER AVANT LES ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?**

La meilleure façon de se protéger lors de promenades à la campagne, en forêt, dans la nature ou dans les parcs, c'est d'**éviter de se faire piquer par des tiques**. Il est donc conseillé de **porter des vêtements longs** qui couvrent les bras et les jambes, un chapeau, et de rentrer le bas du pantalon dans les chaussettes. **Restez sur les chemins**, évitez les broussailles, les fougères et les hautes herbes. On peut aussi **mettre des répulsifs** contre les insectes sur la peau ou sur les vêtements, en respectant leur mode d'emploi. Pensez à prendre avec vous un **tire-tique** (disponible en pharmacie).
- COMMENT SE PROTÉGER EN REVENANT D'ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?**

Pour éviter la maladie de Lyme, il faut absolument retirer la ou les tiques le plus rapidement possible : plus une tique reste accrochée longtemps, plus elle risque de transmettre la bactérie. Les tiques peuvent rester accrochées sur la peau ou le cuir chevelu sans qu'on s'en aperçoive car leur piqûre ne fait pas mal.

Il faut donc vérifier soigneusement l'ensemble du corps, en particulier les aisselles, les plis du coude, derrière les genoux, le cuir chevelu, derrière les oreilles, et les régions génitales pour trouver une ou des tiques. N'hésitez pas à demander de l'aide à un proche pour examiner certaines parties du corps moins accessibles (dos, cheveux). Utilisez un miroir si vous êtes seul(e).

• QUE DOIS-JE FAIRE EN CAS DE PIQÛRE ?

COMMENT RETIRER UNE TIQUE ?

- Ne mettez aucun produit sur la tique.
- Ne tentez pas de la retirer avec les ongles.

Utilisez un **tire-tique** : glissez le crochet sous la tique sans l'écraser, au plus près de la peau. Tournez doucement jusqu'à ce que la tique se décroche.

Après avoir enlevé la tique, **désinfectez** la peau avec un antiseptique.

OU, À DÉFAUT,

Utilisez une **pince fine** : saisissez la tique à la base sans l'écraser et tirez vers le haut sans tourner.

Après avoir enlevé la tique, **désinfectez** la peau avec un antiseptique.

Attention, une fois enlevée, la tique peut encore piquer. Après l'avoir tuée sans l'avoir touchée à mains nues, il faut la mettre dans un mouchoir ou sur un bout de scotch qu'on jettera à la poubelle.

Y A-T-IL UN TRAITEMENT APRÈS UNE PIQÛRE DE TIQUE ?

En cas de piqûre, surveillez la zone piquée. Si une plaque rouge et ronde qui s'étend en cercle ou d'autres symptômes (symptômes grippaux, paralysie, etc.) apparaissent dans le mois qui suit la piqûre, consultez sans tarder un médecin. Un traitement antibiotique pourra alors être prescrit.

J'identifie les situations à risque

• OÙ TROUVE-T-ON LES TIQUES ?

Les tiques sont répandues partout en France, surtout en dessous de 1 500 m d'altitude. Elles vivent dans des zones boisées et humides, les herbes hautes des prairies, les jardins et les parcs forestiers ou urbains.



• QUI SONT LES PERSONNES LES PLUS EXPOSÉES ?

Les professionnels qui travaillent dans la nature :
bûcherons, sylviculteurs, gardes forestiers, gardes-chasse, gardes-pêche, jardiniers, etc.

Les amateurs d'activités dans la nature :
promeneurs et randonneurs en forêt, campeurs, chasseurs, ramasseurs de champignons, etc.



• À QUELLE PÉRIODE DE L'ANNÉE LE RISQUE EST-IL MAXIMUM ?



Les tiques sont plus actives entre avril et novembre.

Ce qu'il faut retenir

Les maladies vectorielles sont des maladies infectieuses transmises par des vecteurs. Les moustiques sont les vecteurs les plus connus, mais il en existe d'autres comme les tiques, les mouches, les puces, etc.

POUR SE PROTÉGER DE LA MALADIE DE LYME :

- Avant et pendant une activité dans la nature :
Je couvre mes bras et mes jambes avec des vêtements longs. **Je reste** sur les chemins, j'évite les broussailles, les fougères et les hautes herbes. Je pense à prendre avec moi un tire-tique.
- Après une activité dans la nature :
J'inspecte soigneusement mon corps.
- Après avoir été piqué par une tique :
Je surveille la zone piquée pendant un mois. Si une plaque rouge et ronde s'étend en cercle à partir de la zone de piqûre, je dois consulter un médecin rapidement. Je consulte également en cas de symptômes grippaux, de paralysie faciale ou de fatigue inhabituelle.

La maladie de Lyme n'est pas contagieuse.

En cas de doute,
parlez-en à votre médecin ou demandez
conseil à votre pharmacien.



Bibliographie

1. Serment de Galien [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: https://pharmacie.univ-nantes.fr/medias/fichier/serment_de_galien_1374233541997.pdf
2. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1977 [cité 23 sept 2017];20(1):7-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/836338>
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science* [Internet]. 1982;216(4552):1317-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7043737>
4. Adeolu M, Gupta R. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera. *Antonie Van Leeuwenhoek* [Internet]. 2014 [cité 29 sept 2017];105(6):1049-72. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10482-014-0164-x>
5. Centre National de Référence *Borrelia*. La bactérie responsable de la Borréliose de Lyme [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/bacterie_borreliose_de_Lyme.pdf
6. Tracy KE, Baumgarth N. *Borrelia burgdorferi* Manipulates Innate and Adaptive Immunity to Establish Persistence in Rodent Reservoir Hosts. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cité 5 oct 2017];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316537/>
7. Hubálek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2009 [cité 25 sept 2017];37:31-50. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/213069>
8. Centers for Disease Control and prevention. How many people get Lyme disease ? [Internet]. 2018 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/stats/humancases.html>
9. Wijngaard CC van den, Hofhuis A, Simões M, Rood E, Pelt W van, Zeller H, et al. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Eurosurveillance* [Internet]. 2017 [cité 25 sept 2017];22(27):30569. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30569>
10. Lindgren E, Jaenson T. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures [Internet]. 2006 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf
11. Haut Conseil de Santé Publique. La borréliose de Lyme [Internet]. 2014 [cité 26 oct 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspr20140328_borrelioselyme.pdf

12. Santé Publique France. Borréliose de Lyme [Internet]. 2013 [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
13. Jaulhac B, De Martino S. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Santé Publique Fr [Internet]. 2018 [cité 15 mars 2019];(19-20):49. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>
14. Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernède-Bauduin C, Baranton G, Pérez-Eid C, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato and Anaplasmatidae Members in *Ixodes ricinus* Ticks in Alsace, a Focus of Lyme Borreliosis Endemicity in France. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2006 [cité 26 oct 2019];72(4):3074-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1449083/>
15. Méha C, Godard V, Moulin B, Haddad H. La borréliose de Lyme : un risque sanitaire émergent dans les forêts franciliennes ? *Cybergeo Eur J Geogr* [Internet]. 2012 [cité 9 oct 2017]; Disponible sur: <https://cybergeo.revues.org/25285#ftn4>
16. Thorin C, Rigaud E, Capek I, André-Fontaine G, Oster B, Gastinger G, et al. Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2008 [cité 12 mars 2019];38(10):533-42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X08001650>
17. Medlock J, Hansford K, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George J-C, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors* [Internet]. 2013 [cité 15 sept 2017];6:1. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549795/>
18. Stanek G, Wormser G, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet* [Internet]. 2012 [cité 8 mars 2019];379(9814):461-73. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611601037>
19. Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 2013 [cité 7 mars 2019];(457):35-49. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/856556>
20. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. XVIème conférence de consensus en thérapeutique infectieuse [Internet]. 2006 [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-Lyme_court.pdf
21. Degeilh B. Scientific basis for prevention. *Med Mal Infect*. 2007;37(7-8):360-7.
22. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30.

23. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N. 2002;2(1):3-9.
24. Hofhuis A, Van de Kastelee J, Sprong H, Van den Wijngaard C, Harms M, Fonville M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. PloS One. 2017;12(7).
25. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. Int J Gen Med [Internet]. 2014 [cité 21 sept 2017];8:1-8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278789/>
26. Haut Conseil de la Santé Publique. Borréliose de Lyme. Modes de transmission [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>
27. Moniteur des Pharmacies. La maladie de Lyme. Monit Pharm [Internet]. 7 juin 2003 [cité 7 avr 2019];(2493). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2493/la-maladie-de-lyme.html>
28. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2011 [cité 8 mars 2019];17(1):69-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14609162>
29. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld K-P, Huppertz H-I, Krause A, Rauer S, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. GMS Ger Med Sci [Internet]. 2017 [cité 9 janv 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588623/>
30. Créange A. Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme? Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. Médecine Mal Infect [Internet]. 2007 [cité 23 janv 2018];37(7):532-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X07000558>
31. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest [Internet]. 2004;113(8):1093-101. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC385417/>
32. Krause PJ, Bockenstedt LK. Lyme Disease and the Heart. Circulation [Internet]. 2013 [cité 16 janv 2018];127(7):e451-4. Disponible sur: <http://circ.ahajournals.org/content/127/7/e451>
33. Bodaghi B. Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. Médecine Mal Infect [Internet]. 2007 [cité 16 janv 2018];37(7):518-22. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X07000571>
34. Haute Autorité de Santé. Symptomatology ou syndrome persistant polymorphe après une possible piqure de tique [Internet]. 2018 [cité 2 oct 2018]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques

35. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2005 [cité 13 févr 2018];34(6):1340-5. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ije/article/34/6/1340/707361>
36. Solomon SP, Hilton E, Weinschel BS, Pollack S, Grolnick E. Psychological factors in the prediction of Lyme disease course. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc*. 1998;11(5):419-26.
37. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granström M. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB). Serology: diagnostic guidelines [Internet]. 1996 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.01.03.00172-en>
38. Vayssier-Taussat M. Entretien: Maladie de Lyme: « les outils pour améliorer le diagnostic sont pourtant là ». *Pour Sci*. févr 2016;460:14-6.
39. Assous M. Laboratory methods for the diagnosis of clinical forms of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2007;37(7-8):487-95.
40. De Martino S. Tests sérologiques et autres tests biologiques [Internet]. 2015 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/f9c42b690c7b1f548fef1f1ad62789ae_LYME_DE_MARTINO.pdf
41. Centers for Disease Control and prevention. Comprendre le test d'immunoblot [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/labtest/twostep/westernblot/index.html>
42. Branda J, Body B, Boyle J, Branson B, Dattwyler R, Fikrig E, et al. Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cité 1 oct 2018];66(7):1133-9. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/1133/4706288>
43. Centers for Disease Control and prevention. Notice to Readers Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease [Internet]. 1995 [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038469.htm>
44. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. Sérologie: Normes minimales [Internet]. 2005 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20051228100049/http://www.oeghmp.at:%2080/eucalb/diagnosis_serology-minstandards.html
45. Conseil de l'Union Européenne. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. 1998 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31998L0079>

46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé. Réactifs de sérologie de la borréliose de lyme [Internet]. 2017 [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Reactifs-de-serologie-de-la-borreliose-de-lyme>
47. Haute Autorité de Santé. Argumentaire scientifique [Internet]. 2018 [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
48. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de lyme [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1585f757cbadac99e7994160f4ee173b.pdf
49. O'Connell S. Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme. Eurosurveillance [Internet]. 1996 [cité 8 mars 2019];1(3):23-4. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.01.03.00172-fr>
50. Jaulhac B. Aspects microbiologiques de la borréliose de Lyme [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-lyme-Jaulhac.pdf>
51. Haute Autorité de Santé. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques [Internet]. 2018 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
52. BioMérieux. VIDAS® Lyme [Internet]. BioMérieux France. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-lyme>
53. Hunfeld K, Kraiczky P. When Is the Best Time to Order a Western Blot and How Should It Be Interpreted? *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2009 [cité 11 mars 2019];167-77. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/213074>
54. Hansmann Y. Borréliose de Lyme certitudes et incertitudes [Internet]. 2016 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2016/desc-mit-2016-lyme.pdf>
55. Assous MV, Postic D, Paul G, Névot P, Baranton G. Western blot analysis of sera from Lyme borreliosis patients according to the genomic species of the *Borrelia* strains used as antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1993;12(4):261-8.

56. Hansmann Y, Jaulhac B. Le problème du diagnostic de la Borréliose de Lyme. Place de la clinique et des examens complémentaires. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2004 [cité 1 oct 2018];34:88-91. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X04900819>
57. Wormser GP, Schriefer M, Agüero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):9-15.
58. CNR Borrelia, InVS, ANSM, DYOMEDEA, Institut de Microbiologie CHU de Lille, APHP, DGS. Diagnostic biologique document destiné aux biologistes [Internet]. 2015 [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/DGS_Lyme_Biologie.pdf
59. Kaiser R, Lücking C. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* [Internet]. 1993 [cité 16 avr 2018];118(1):64-72. Disponible sur: [http://www.jns-journal.com/article/0022-510X\(93\)90247-V/abstract](http://www.jns-journal.com/article/0022-510X(93)90247-V/abstract)
60. Jaulhac B. Les tests diagnostics aujourd'hui: mythes et réalités [Internet]. 2018 [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://interface-rd.com/wp-content/uploads/2018/pdf/Les%20tests%20diagnostics%20-%20M.%20Jaulhac.pdf>
61. Kalish R, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere A. Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 Years after Active Lyme Disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 [cité 8 mars 2019];33(6):780-5. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/322669>
62. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. Sérologie EUCALB: limitations [Internet]. 2005 [cité 15 mars 2019]. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20051228115725/http://www.oeghmp.at/eucalb/diagnosis_serology-limitations.html
63. Garré C. Maladie de Lyme : la HAS dévoile ses recommandations sans clore la polémique. *Le quotidien du medecin* [Internet]. 20 juin 2018 [cité 13 mars 2019]; Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/06/20/maladie-de-lyme-la-has-devoile-ses-recommandations-sans-clore-la-polemique_859019
64. République française. Arrêté du 20 septembre 2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale [Internet]. 2005 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/9/20/SANS0523407A/jo/texte>
65. Haute Autorité de Santé. Dossier de presse: dépasser les controverses et proposer une solution à chacun [Internet]. 2018 [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-atiques

66. Hansmann Y. Maladie de Lyme, actualités diagnostiques et thérapeutiques [Internet]. 2017 [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/maj-lyme-sante-publique-france-2017-hansmann.pdf>
67. Hansmann Y. Prise en charge thérapeutique de la borréliose de Lyme. Médecine Thérapeutique [Internet]. 2008 [cité 25 sept 2018];14(4):7. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/prise_en_charge_therapeutique_de_la_borreliose_de_lyme_280076/article.phtml
68. Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. Clin Infect Dis [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2018];68(12):2060-6. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy799/5099448>
69. Krupp LB. Study and treatment of post Lyme disease. Neurology [Internet]. 2003 [cité 13 févr 2018]; Disponible sur: <http://n.neurology.org/content/60/12/1923>
70. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med. 12 juill 2001;345(2):85-92.
71. Marzec NS. Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease — United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2018];66. Disponible sur: <https://www.facebook.com/CDCMMWR>
72. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation, environnement, et du travail. Efficacité des biocides répulsifs contre les tiques [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/note-ast-de-lances-relative-%C3%A0-l%E2%80%99efficacit%C3%A9-des-biocides-r%C3%A9pulsifs-contre-les-tiques-et-aux>
73. Santé Publique France. Prévention de la Borrelie de Lyme [Internet]. 2017 [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1735>
74. Nigrovic LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. Epidemiol Infect [Internet]. 2007 [cité 24 sept 2018];135(1):1-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870557/>
75. Valneva R&D. Maladie de Lyme [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.valneva.com/fr/rd/vla15>
76. Comstedt P, Hanner M, Schüler W, Meinke A, Lundberg U. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. PLOS ONE [Internet]. 2014 [cité 24 sept 2018];9(11). Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113294>

77. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med. 2001;345(2):79-84.
78. Aubry P. Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/testrapide.pdf>
79. Doléans A, Issabré Y, Freney J. Les tests rapides en bactériologie. Ann Biol Clin (Paris) [Internet]. 2003 [cité 18 sept 2018];61(4):379-92. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/les_tests_rapides_en_bacteriologie__260385/article.phtml?tab=texte
80. Bousquet PJ, Daures JP, Demoly P. Principes, caractéristiques et interprétation des tests de diagnostic et de dépistage. Rev Fr Allergol Immunol Clin [Internet]. 2005 [cité 18 sept 2018];45(4):314-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0335745705000298>
81. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réactovigilance [Internet]. 2017 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Reactovigilance/\(offset\)/0#paragraph_2120](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Reactovigilance/(offset)/0#paragraph_2120)
82. République française. LOI n° 2013-442 [Internet]. 2013 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027478077&categorieLien=id>
83. Académie Nationale de Pharmacie. Autotests - TROD Rôle du pharmacien d'officine [Internet]. 2017 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf
84. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé. Recommandations pour le bon usage des autotests vendus en pharmacie [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-pour-le-bon-usage-des-autotests-vendus-en-pharmacie-Point-d-information>
85. Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro. Le Livre Blanc du SIDIV [Internet]. 2017 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sidiv.fr/>
86. Bartet R. Autotests en officine, un bilan en demi-teinte. La Revue Pharma. févr 2019;53.
87. AFIPA. Qu'est ce que le selfcare ? [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.afipa.org/selfcare>
88. AFIPA. XIVème baromètre AFIPA des produits du selfcare [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: http://www.openhealth.fr/images/files/barometre_selfcare_2017_afipa.pdf

89. Barthélémy L. Les Français et l'automédication en premier recours : quelle place pour le professionnel de santé ? [Internet]. Ipsos. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-lautomedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>
90. Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux. Propositions du syndicat des jeunes biologistes médicaux sur la place des autotests dans le système de santé français [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/PDF/%5BSJBM%5D-Autotests-Indications-et-limites.pdf>
91. Haute Autorité de Santé. Autotests VIH : un dispositif complémentaire de l'offre de dépistage [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027023/fr/autotests-vih-un-dispositif-complementaire-de-l-offre-de-depistage
92. Mylan. Dossier de presse [Internet]. 2016 [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: http://asoka.fr/wp-content/uploads/2016/10/111016_Dossier-de-presse_MYLAN_MyTest_VF.pdf
93. Alere Lyme Home Test [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.alere.com/fr/home/consumer-home-tests/alere-lyme-home-test.html>
94. Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires. Rapport sur les dispositifs de diagnostic in vitro en France: Autotests et tests rapides d'orientation diagnostique [Internet]. 2018 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.slbc.fr/wp-content/uploads/2018/02/18-02-Auto-tests-et-TROD.pdf>
95. Société Française de Biologie Clinique. APPEL à CANDIDATURE GROUPE de TRAVAIL : TROD et AUTOTESTS : fiabilité, recommandations d'utilisation [Internet]. SFBC. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sfbc-asso.fr/appele-a-candidature-groupe-de-travail-trod-et-autotests-fiabilite-recommandations-dutilisation/>
96. Communiqué de presse: sondage IPSOS sur la prévention et les autotests [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: https://www.mouvement.leclerc/sites/default/files/2018-08/CP%20E.Leclerc%20Autotest_2408.pdf
97. Agence Régionale de Santé Grand Est. Campagne de dépistage du diabète par les pharmaciens d'officine [Internet]. 2018 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.grand-est.ars.sante.fr/campagne-de-depistage-du-diabete-par-les-pharmaciens-dofficine>
98. République française. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques [Internet]. 2016 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032967712&categorieLien=id>

99. Santé Publique France. Journée mondiale de lutte contre le sida. Lancement d'une campagne de prévention pour valoriser l'offre de dépistage. [Internet]. 2017 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiqués/Journee-mondiale-de-lutte-contre-le-sida.-Lancement-d-une-campagne-de-prevention-pour-valoriser-l-offre-de-depistage>
100. Observatoire des Métiers dans les Professions Libérales. Etude des pharmacies [Internet]. OMPL. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: https://www.observatoire-metiers-entreprises-liberales.fr/fichiers_utilisateurs/fichiers/OMPL_ETUDE_PHARMACIE-BAT-WEB.pdf
101. Mylan. MyTest - Guide pharmacien et équipe officinale. 2017.
102. Notice Tik Alert Medisur [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wewebprod/designs/128/documents/Notice+Lyme+201216.pdf>
103. Santé Publique France. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques - brochure [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Maladie-de-Lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques-brochure>

Vu, le Président du jury,

Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de thèse,

Patrice LE PAPE

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom – Prénoms : CORNANGUER Camille

Titre de la thèse :

Perception des autotests maladie de Lyme par les pharmaciens d'officine et leurs équipes

Résumé de la thèse :

La Borréliose de Lyme (communément appelée maladie de Lyme) est une zoonose infectieuse, due à des espèces de *Borrelia burgdorferi* sensu lato (sl), pouvant être transmise à l'Homme par des piqûres de tiques. Il est apparu dans les pharmacies d'officine des dispositifs de diagnostic médical *in vitro* indiqués dans le dépistage de la maladie de Lyme à partir d'une goutte de sang d'un patient. Cependant ces outils arrivent dans un contexte de polémique, où les tests réalisés en laboratoires d'analyses médicales sont jugés peu performants et où les communautés scientifiques sont encore en désaccord quant au diagnostic de cette pathologie. Ces autotests permettant un auto-diagnostic ont été jugés non pertinents par l'Académie Nationale de Pharmacie. Une enquête menée en 2019 réalisée dans plusieurs départements français dans les pharmacies d'officine par le moyen d'un questionnaire, a permis d'établir un constat sur la position des pharmaciens et de leurs équipes par rapport à ces autotests.

MOTS CLÉS

MALADIE DE LYME, TIQUES, AUTOTESTS,
AUTO-DIAGNOSTIC, POSITION, ENQUETE

JURY :

PRÉSIDENT : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mr Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie et de Mycologie médicale, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Solène BAHIER, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 6 rue Arthur III, 44200 NANTES