

cette phase précoce, et la personne guérit en trois semaines à un mois.

PLS

Que se passe-t-il si l'on ne remarque pas l'érythème migrant ?

M. V.-T. : C'est alors que les problèmes surviennent, ou lorsque l'on voit un érythème, mais que l'on ne consulte pas. Celui-ci s'estompant assez vite et n'étant pas accompagné d'autres signes cliniques, on le pense sans gravité. En général, on ne s'aperçoit même pas qu'on est mordu par une tique, car au moment où elle pique, elle injecte des substances anesthésiantes. On peut ainsi rester avec une tique pendant plusieurs jours sans le savoir. On la remarque parfois quand elle grossit, la tique devenant 50 fois plus grosse à l'issue d'un repas.

Or sans le traitement antibiotique précoce, la situation se complique. D'autres symptômes très variés – articulaires, musculaires, neurologiques – apparaissent plusieurs semaines après l'érythème migrant. Le traitement est alors plus compliqué, car les antibiotiques sont beaucoup moins efficaces à ce stade, et le lien n'est pas toujours fait avec la maladie de Lyme. Des personnes souffrent ainsi de problèmes neurologiques, articulaires ou musculaires pendant plusieurs mois, voire des années.

PLS

Comment diagnostique-t-on la maladie lorsque l'érythème migrant a disparu ?

M. V.-T. : On recherche dans le sang de la personne des anticorps spécifiques des bactéries du groupe *Borrelia burgdorferi*, à l'aide de deux tests. Le premier est un test Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) : on passe au crible ces anticorps à l'aide d'une réaction immuno-enzymatique (quand un anticorps est reconnu à l'aide d'un antigène spécifique, une réaction enzymatique se déclenche, détectée par spectroscopie). Si ce test est positif, on confirme le diagnostic par un second test plus précis – un Western Blot. On incube le sang avec des bandelettes portant certaines protéines bactériennes contre lesquelles le patient a pu produire des anticorps. Si ces anticorps sont présents dans le sang, ils réagissent avec les bandelettes.

Si ces deux tests sont positifs, un diagnostic est posé sur la maladie de Lyme. Le problème, c'est que beaucoup de personnes se font piquer

par des tiques, ont divers symptômes, mais présentent des tests négatifs et ne sont donc pas diagnostiquées comme ayant la maladie de Lyme. D'où la protestation des associations de malades.

PLS

Pourquoi ces tests ne détectent-ils pas tous les cas ?

M. V.-T. : Pour plusieurs raisons. La première est que plusieurs tests différents sont commercialisés pour détecter la maladie de Lyme et qu'on ne connaît pas leur spécificité et leur sensibilité. Pour avoir une sensibilité optimale en France, il faudrait que les tests Elisa soient fabriqués à partir des cinq espèces de bactéries connues pour y causer la maladie. Mais les fabricants ne sont pas tenus de préciser le contenu de leurs tests. Certains le font, mais pas tous, et les laboratoires



UNE TIQUE *IXODES RICINUS* après un repas sanguin de plusieurs jours. Plus le repas est long, plus le risque de transmission d'agents pathogènes est grand.

d'analyse médicale choisissent ainsi leurs tests sans en connaître les performances.

En France, plus de vingt tests sont disponibles. Ils fonctionnent plus ou moins bien, mais quand vous allez dans un laboratoire pour un diagnostic, vous ne savez pas lequel est utilisé. Il y a un réel besoin de clarifier tout ça. C'est une des recommandations de l'avis donné par le Haut conseil de la santé publique en 2014, en réponse à une saisine de la Direction générale de la santé : faire un tri dans tous les tests commercialisés pour déterminer lesquels sont les plus spécifiques et les plus sensibles pour détecter la maladie. L'Agence nationale de sécurité du médicament

(ANSM) mène en ce moment cette étude et devrait donner ses résultats en 2016.

PLS

Existerait-il d'autres tests plus efficaces, utilisés ailleurs, par exemple ?

M. V.-T. : Les associations de malades utilisent beaucoup le test de la goutte épaisse : on prend du sang au bout du doigt, on le met entre lame et lamelle et en regardant au microscope sur fond noir, on verrait les bactéries. Avec Christian Perronne, infectiologue à l'hôpital de Garches, nous avons voulu savoir si cette approche fonctionnait. Nous avons comparé selon ce protocole le sang d'individus sains et d'autres dont on savait qu'ils avaient la maladie. Résultat : on distinguait très bien des bâtonnets hélicoïdaux qui ressemblaient aux *Borrelia*, mais à la fois chez les individus sains et chez les malades. Le test n'est donc pas spécifique.

Nous ne savons pas si ces bâtonnets sont des bactéries, mais ce ne sont pas des *Borrelia*, car nous avons essayé de les identifier par des tests spécifiques mettant en évidence l'ADN des *Borrelia*, sans succès. Il s'agit peut-être d'autres bactéries : lorsqu'on mange, certaines bactéries du tube intestinal passent la barrière intestinale et se retrouvent de façon transitoire dans le sang, notamment des bactéries qui ressemblent aux *Borrelia*.

PLS

Quelles sont les autres raisons de la difficulté à diagnostiquer la maladie ?

M. V.-T. : Un autre problème est que les tiques ne transmettent pas que *Borrelia*, mais aussi beaucoup d'autres bactéries, des parasites, des virus. Or à l'heure actuelle, lorsque vous êtes piqué par une tique, le seul test qu'effectue le médecin est celui de *Borrelia*. Si vous êtes infecté par un autre agent pathogène, vous serez négatif pour la maladie de Lyme, mais quand même infecté par autre chose.

PLS

A-t-on déjà détecté d'autres maladies transmises par des tiques ?

M. V.-T. : Les symptômes à eux seuls ne permettent pas de reconnaître une maladie, car ils ne sont pas très spécifiques : état grippal, douleurs musculaires, fatigues intenses... En revanche, on sait que certaines bactéries hébergées par

les tiques causent des maladies chez l'homme, telles *Anaplasma phagocytophilum*, responsable de l'anaplasmose granulocytaire, ou celles du genre *Bartonella*, responsables de la bartonellose. Récemment, nous avons recherché la présence de tels agents pathogènes chez environ 60 patients séronégatifs pour la maladie de Lyme, mais qui se souvenaient d'avoir été piqués par une tique et présentaient des symptômes tels que de grosses fatigues, des douleurs musculaires ou des problèmes neurologiques. Dans le sang de 10 % d'entre eux, nous avons détecté des bactéries *Bartonella*. La bartonellose est une maladie que l'on sait traiter, mais les médecins ne pensent pas à rechercher d'autres agents pathogènes que *Borrelia*.

BIBLIOGRAPHIE

M. Vayssier-Taussat *et al.*, Emerging horizons for tick-borne pathogens: from the 'one pathogen-one disease' vision to the pathobiome paradigm, *Future Microbiology*, prépublication en ligne, 10.2217/fmb.15.114, 2015.

M. Vayssier-Taussat *et al.*, How a multidisciplinary 'One Health' approach can combat the tick-borne pathogen threat in Europe, *Future Microbiology*, vol. 10, pp. 809-818, 2015.

M. Vayssier-Taussat, Microorganismes transmis par les tiques: une association de malfaiteurs ?, *Feuilles de Biologie*, n° 326, septembre 2015.

Haut conseil de la santé publique, *Borréliose de Lyme*, Rapport du groupe de travail, 28 mars 2014 : <http://bit.ly/1QiXalH>

PLS Certaines maladies seraient-elles donc transmises sans érythème migrant ?

M. V.-T. : En effet. Les *Bartonella* ne donnent pas d'érythème migrant, donc on peut passer complètement à côté. Il y a aussi d'autres bactéries – les *Rickettsia* –, des virus, des parasites... Nous travaillons beaucoup sur les tiques et sur l'identification de ce qu'elles peuvent transmettre. À l'aide des méthodes nouvelles de séquençage à haut débit, on séquence sans *a priori* le génome des microorganismes portés par les tiques – leur pathobiome. On sait maintenant de manière assez globale ce que les tiques véhiculent. On s'est ainsi aperçu que 80 % de ces microorganismes étaient inconnus. Mais ce n'est pas parce que ces microorganismes sont dans les tiques qu'ils sont transmis et pathogènes. À l'heure actuelle, nous caractérisons ces microorganismes et essayons de voir si on les trouve chez des patients et s'ils peuvent être transmis par des tiques.

PLS Comment améliorer le diagnostic ?

M. V.-T. : Avec le répertoire des pathogènes transmissibles par les tiques, on peut imaginer un test qui permet de détecter tous ces microorganismes en une seule fois. Des techniques sont disponibles pour cela, comme la détection sur puces à ADN. Cela commence à se faire en médecine vétérinaire. Avec une jeune entreprise, nous mettons au point des tests de diagnostic à haut débit qui permettent de détecter tous les agents pathogènes potentiels transmis par les tiques, avec l'idée de les développer

pour les animaux : bovins, chevaux, chiens. Des tests similaires pourraient être conçus dans un avenir proche pour l'homme. Une réflexion est aussi menée à l'échelle européenne pour harmoniser les procédures de diagnostic, car actuellement chaque pays a ses propres règles d'identification.

PLS N'y a-t-il pas aussi un manque d'information ?

M. V.-T. : Il y a en effet une méconnaissance de la maladie dans le monde médical. Par exemple, il existe des cas de borréliose de Lyme à peu près partout, même en Corse et dans le sud de la France, mais les médecins n'y connaissent pas cette maladie, car historiquement, elle est du nord-est de la France. On pense aussi que les tiques sont inactives en hiver, alors que dès qu'il y a un redoux, on peut être mordu. De plus, les tests sérologiques sont parfois faits trop tôt, lors de l'érythème, ce qui ne sert à rien car l'organisme n'a pas eu le temps de fabriquer des anticorps, et les tests sont négatifs. Les associations de patients demandent d'ailleurs que les maladies transmises par les tiques soient plus enseignées dans le cursus médical.

C'est aussi à nous, chercheurs, d'écrire des articles de vulgarisation destinés à la presse médicale. Le public doit aussi être plus informé, car la prévention est une façon très efficace de diminuer le nombre de maladies à tiques : à chaque fois que l'on se promène dans un endroit susceptible d'avoir des tiques, il faut s'examiner et enlever les tiques le plus tôt possible, car les risques de transmission augmentent avec la durée d'attachement de la tique. En général, la tique ne transmet pas tout de suite l'agent pathogène...

PLS Quand peut-on espérer avoir une meilleure détection des maladies à tiques ?

M. V.-T. : Les laboratoires de recherche ont déjà beaucoup d'outils en main qui pourraient être utilisés pour développer des tests diagnostiques, ce qui est fait d'ailleurs en santé animale. Après, il faut que des entreprises privées souhaitent développer ces tests chez l'homme. Y a-t-il un marché ? Ce n'est pas mon domaine. Notre mission n'est pas de commercialiser des kits de diagnostic. Mais les outils sont là, prêts à être utilisés. ■

Propos recueillis par Marie-Neige CORDONNIER