



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 31 janvier 2019

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à « l'analyse du rapport d'un groupe de travail sur les maladies vectorielles à tiques (USDHHS, 2018) ».

L'Anses a été saisie par courriel du 30/11/2018 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique (AST) suivant : Analyse du rapport américain¹ sur les maladies vectorielles liées aux tiques (USDHHS, 2018).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

La maladie de Lyme ou borréliose fait l'objet de nombreux débats et controverses du fait de son polymorphisme, des difficultés diagnostiques et de prise en charge des formes tardives. Elle est due à des piqûres de tiques du genre *Ixodes spp.* porteuses de la bactérie *Borrelia*.

En France, l'incidence de cette maladie semble en progression avec environ 50 000² cas estimés par le réseau sentinelles en 2016 (Fournier et al. 2018). Aussi, en 2016, la Direction générale de la Santé (DGS) a publié un « Plan national contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques »³ et a mis en place un comité de pilotage (COPIL Lyme) pour suivre son déploiement, dans le but de répondre concrètement aux inquiétudes légitimes exprimées par les citoyens vis-à-vis de la maladie de Lyme et des maladies transmissibles par les tiques. D'une façon générale, la maladie de Lyme et l'ensemble des maladies transmissibles par les tiques font l'objet de controverses, compte tenu du déficit de connaissances précises sur les agents pathogènes qu'elles transportent et qu'elles peuvent transmettre à l'Homme. En juin 2018, la publication des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) relatives au diagnostic de la maladie de Lyme et à sa prise en charge, a contribué à l'avancement du plan, sans pour autant mettre fin aux questionnements, parfois polémiques.

¹ Dans ce document, le terme « américain » fait référence aux États-Unis d'Amérique.

² L'incidence des cas de maladie de Lyme vus en consultation de médecine générale était stable entre 2009 et 2015 et comprise entre 41 et 55 cas pour 100 000 habitants. Mais l'année 2016 a enregistré une augmentation significative du nombre de cas, avec 84 cas pour 100 000 habitants. Une extrapolation sur le territoire métropolitain donnerait donc plus de 50 000 cas en 2016.

³ « Le plan vise à développer les connaissances sur les maladies transmissibles par les tiques afin d'améliorer les mesures de lutte et de prise en charge des patients, ainsi qu'à mettre en œuvre des mesures immédiates et concrètes en matière de prévention, de diagnostic et de soins afin de répondre aux besoins des malades » (plan Lyme 2016).

Outre-Atlantique, **les États-Unis** figurent parmi l'un des pays les plus touchés par la maladie de Lyme, avec une estimation de l'ordre de 300 000⁴ cas de borréliose de Lyme (selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies⁵ - CDC). C'est pourquoi, dans le cadre du « 21st Century Cures Act » (la loi sur les traitements du 21^{ème} siècle), le Congrès américain a créé en 2016 un groupe de travail sur les maladies transmises par les tiques, afin de fournir une expertise en la matière, d'examiner les efforts déployés par le gouvernement fédéral, de contribuer à la coordination et à la minimisation des chevauchements interagences et également d'examiner les priorités de recherche. La loi a également confié au groupe de travail la rédaction d'un rapport au Congrès et au « Department of Health and Human Services » (DHHS - équivalent au ministère de la santé en France) sur ses conclusions et ses recommandations, tous les deux ans. En novembre 2018, le groupe de travail a remis un premier rapport sur les maladies vectorielles liées aux tiques au Congrès américain. Celui-ci met en avant les lacunes existantes au niveau de la recherche, de l'éducation, de la prévention et de l'accès aux soins et identifie des pistes de recherche et de financement prioritaires.

Dans ce contexte et suite à la publication de ce rapport américain, la DGS a sollicité l'Anses, ainsi que la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence nationale de santé publique (« Santé publique France »), l'établissement français du sang (EFS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de la santé (ANSM) pour faire l'analyse du rapport. L'objectif de cette analyse était de faire un état des lieux des orientations américaines, et de mettre en évidence les éventuelles divergences et similitudes avec celles de la France, afin notamment de pouvoir répondre aux éventuelles sollicitations des associations.

Cette demande s'inscrit donc dans un contexte particulier, où l'attente des associations, qui s'exprime notamment au sein du COPIL Lyme, est forte pour une meilleure connaissance et prise en charge de la maladie.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

Afin d'instruire la présente expertise, conduite par la mission « vecteurs », l'Anses a fait appel à deux expertes. Celles-ci ont été nommées pour leurs compétences scientifiques et connaissances dans les domaines de l'acarologie (tiques), des interactions tiques-pathogènes, de l'écologie des tiques et des maladies infectieuses (borréliose de Lyme).

La présente note d'AST a ensuite été soumise à la relecture de deux expertes du Groupe de Travail « vecteurs » de l'Anses.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) », avec pour objectif le respect des points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Agence (www.anses.fr).

⁴ Chaque année, environ 30 000 cas de maladie de Lyme sont signalés au CDC. Cependant, ce nombre ne reflète pas tous les cas de maladie de Lyme diagnostiqués aux États-Unis chaque année, la surveillance nationale standard n'étant qu'un des moyens que les responsables de la santé publique ont pour suivre une maladie. Des estimations récentes utilisant d'autres méthodes suggèrent qu'environ 300 000 personnes pourraient contracter la maladie de Lyme chaque année aux États-Unis (<https://www.cdc.gov/lyme/stats/humancases.html>).

⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

L'objectif du rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques » (2018) était de dresser un état des lieux des connaissances disponibles sur l'épidémiologie et l'écologie des tiques et la prévention, le diagnostic, le traitement et la prise en charge des patients atteints de maladies à tiques, en particulier la borréliose de Lyme. Le rapport identifie également des pistes de recherche à développer en priorité pour les prochaines années. Il vise à orienter les décisions des pouvoirs publics dans ces domaines, dans le but de développer un plan stratégique de lutte contre les maladies à tiques à l'échelle nationale. Il est mentionné en début de rapport que « le lecteur ne doit pas considérer ce rapport ou l'une de ses parties comme un guide ou des instructions concernant le diagnostic, la prise en charge ou le traitement de maladies transmises par les tiques ou le substituer aux recommandations existantes ». Le rapport américain est composé des neuf chapitres suivants :

1. Contexte ;
2. Méthode du groupe de travail ;
3. Epidémiologie et écologie ;
4. Prévention ;
5. Diagnostic ;
6. Traitement ;
7. Accès aux soins, prise en charge des patients ;
8. Perspectives ;
9. Conclusion.

Chacun des chapitres fournit un aperçu général en discutant des controverses éventuelles et des questions scientifiques en suspens. La recherche menée dans le domaine y est également abordée, ainsi que les lacunes actuelles et les activités du gouvernement américain sur le sujet. Des recommandations au Congrès américain et au secrétaire du DHHS pour la lutte contre les maladies transmises par les tiques sont également faites.

Dans la présente note, outre la présentation générale du rapport, les chapitres relatifs à l'épidémiologie et l'écologie des tiques (chapitre 3), ainsi qu'à la prévention des maladies liées aux tiques (chapitre 4), seront plus spécifiquement détaillés, ces thématiques recoupant le champ de compétences de l'Agence. Les chapitres relatifs au diagnostic (chapitre 5), au traitement (chapitre 6) ou à la prise en charge des patients (chapitre 7⁶) ne seront pas analysés, Santé publique France, la HAS, l'ANSM et l'EFS ayant également été saisis pour donner leurs avis sur ces sujets.

■ Présentation de la méthode du groupe de travail américain

Le groupe de travail américain chargé de rédiger le rapport, a été désigné par le DHHS. Il était composé de 14 membres ayant des disciplines et des points de vue différents sur les maladies transmises par les tiques, il s'agissait de :

⁶ À noter que ce chapitre, comme le rapport de la HAS de juin 2018, prône la reconnaissance de la forme chronique de la maladie de Lyme.

- sept représentants de l'administration américaine (membres fédéraux issus des départements de la santé, de la défense, du bureau de la gestion et du budget ou d'agences gouvernementales : Instituts américains de la santé⁷ et CDC) ;
- sept membres de la société civile, dont des scientifiques travaillant sur les tiques et les maladies à tiques, des médecins⁸ recevant des patients atteints de la maladie de Lyme en consultation, ainsi que des représentants d'associations de patients.

Le groupe de travail s'est principalement basé sur des rapports établis par six sous-groupes travaillant chacun sur l'une des thématiques suivantes :

- Vecteurs, surveillance et prévention ;
- Pathogénèse, transmission et traitement ;
- Diagnostic ;
- Accès aux soins et aide aux patients ;
- Vaccins et thérapeutique ;
- Autres agents transmis que *Borrelia* et co-infections.

Il a également utilisé les données de l'inventaire des rôles et activités des agences et départements fédéraux et les données scientifiques disponibles.

De plus, les réunions du groupe de travail étaient ouvertes au public qui pouvait s'y exprimer ou envoyer des commentaires. Ceux-ci ont pu être pris en compte par le groupe de travail, ainsi que les témoignages de patients.

Les recommandations et sujets à prendre prioritairement en charge d'après le groupe de travail ont été classés en cinq axes, qui constituent les chapitres 3 à 7 du rapport.

Le rapport a été rédigé de manière transparente et dans le respect des avis divergents. Dans le cas où les recommandations faites par le groupe de travail ne faisaient pas l'unanimité du groupe, un avis minoritaire a été présenté à la fin du chapitre, apportant des éléments de discussion sur les différents points de vue des membres du groupe de travail. C'est par exemple le cas dans le chapitre 4 du rapport, point qui sera abordé par la suite dans le présent document.

⁷ National Institutes of Health (NIH).

⁸ dont le Dr. Richard Horowitz, qui est un médecin interniste américain, membre fondateur de l'*Association International Lyme and Associated Diseases Society* (ILADS). Il prône la reconnaissance du diagnostic à ce jour controversé de "maladie de Lyme chronique". Il est également conférencier et souvent invité à s'exprimer dans les médias.

■ **Présentation du chapitre 3 sur l'épidémiologie et l'écologie des tiques et de ses recommandations**

Aux États-Unis, 13 maladies humaines, dont sept à déclaration obligatoire⁹, dues à 18 agents pathogènes différents transmis par les tiques sont recensées par le CDC. D'après le rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques », la probable augmentation de l'incidence des maladies dues aux tiques dans ce pays, ainsi que du nombre d'agents pathogènes identifiés comme transmis par ces vecteurs, nécessite la mise en place d'une surveillance entomologique et épidémiologique.

Dans le rapport américain, un état des lieux concernant l'incidence des maladies à tiques est présenté comme indispensable pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention à mettre en place, la surveillance d'urgences, et estimer le coût lié à ces maladies.

Dans ce sens, cinq recommandations principales, développées ci-après, ont été émises sur le thème de l'épidémiologie et de de l'écologie pour mener à bien une stratégie de lutte nationale contre les maladies à tiques (voir annexe 3 pour comparaison avec les actions du plan Lyme).

1. Financer des projets de recherche sur la biologie des tiques et l'écologie des maladies à tiques, ainsi que des enquêtes d'épidémiosurveillance.

Le rapport américain dresse le constat d'une absence de surveillance et donc d'un manque de données dans plusieurs régions du pays, alors que la distribution de nombreuses espèces de tiques est en évolution.

L'accent est mis sur la nécessité de standardiser les méthodes en épidémiosurveillance de façon à obtenir des données comparables entre les États portant sur la distribution géographique, l'abondance, la saisonnalité, la biologie, et la diversité des espèces de tiques identifiées.

2. Financer des études et des actions visant à identifier et caractériser les nouveaux agents pathogènes transmis par les tiques.

Le rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques » met l'accent sur le besoin de disposer de nouvelles méthodes d'étude standardisées et performantes pour détecter, identifier, et caractériser les éventuels nouveaux agents émergents transmis par les tiques, et pour évaluer la compétence vectorielle des différentes espèces de tiques vis-à-vis de ces derniers. L'étude du microbiome des tiques et sa détermination est évoquée dans ce contexte, afin de comprendre son impact sur les agents transmis.

3. Mettre en place et financer des études visant à évaluer le coût financier et sociétal des maladies à tiques aux États-Unis, en commençant par la borréliose de Lyme.

D'après le rapport analysé, il semble qu'aucune étude exhaustive d'envergure n'ait jamais été réalisée sur le coût financier et sociétal des maladies à tiques aux États-Unis. Le rapport mentionne qu'une telle étude devrait permettre de fournir aux instances décisionnaires les priorités en termes de santé publique, de recherche et d'actions à mettre en œuvre.

⁹ Il est important de souligner qu'en France, hormis la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC), aucune maladie à tique n'est à déclaration obligatoire.

4. Mettre en place un système de surveillance des cas humains de maladies dues aux tiques impliquant une déclaration systématique des cas, notamment afin de réaliser des études comparatives entre les états et dans le temps.

Le rapport indique que la surveillance des cas humains de maladies dues aux tiques devrait permettre d'évaluer le risque de survenue de maladies dues aux tiques en fonction des régions (et donc d'améliorer le diagnostic) et celle de l'efficacité de mesures de prévention et/ou de contrôle. Outre la surveillance nationale par les médecins, la mise en place d'une approche interdisciplinaire est évoquée pour collecter l'ensemble des données émanant de cas chez les animaux de compagnie, recourant aux sciences participatives, aux dossiers médicaux électroniques ou encore aux déclarations des compagnies d'assurance.

5. Renforcer la communication de la part des autorités publiques vers les médecins, les assureurs, les instances locales de santé, la presse et le grand public.

Le rapport mentionne qu'il est essentiel que les autorités insistent sur le message suivant : « Les critères de surveillance de la maladie de Lyme ne visent que la surveillance de la maladie et ne doivent pas être utilisés uniquement à des fins diagnostiques » de façon à ne pas écarter du diagnostic, du traitement et de la prise en charge par les assurances les individus ne rentrant pas dans la définition stricte des critères de surveillance.

■ **Analyse des recommandations du chapitre 3 du rapport et comparaison avec les pratiques mises en œuvre ou travaux de recherche en cours en France**

Le rapport américain insiste sur l'importance d'acquérir des connaissances sur la biologie et l'écologie des différentes espèces de tiques présentes sur le territoire en termes de périodes d'activité, préférences trophiques et écologiques, compétences vectorielles, hôtes réservoirs des agents pathogènes, ainsi que sur l'ensemble des interactions entre tous ces facteurs.

En France, des travaux de recherche, en termes de détection d'agents pathogènes et de surveillance des tiques sont déjà menés par différentes équipes (voir Annexe 2 pour plus de détails) de manière non coordonnée et souvent non pérenne, en fonction des financements. Il serait nécessaire de réaliser un inventaire et une mise en commun de ces études pour valoriser et utiliser au mieux leurs résultats.

Le besoin de disposer de cartes de répartition géographique des différentes espèces de tiques souligné dans le rapport américain a également été soulevé en France, notamment par le groupe de scientifiques « Tique et maladies à tiques » (TMT), composé de représentants d'organismes publics et privés. La nécessité de standardiser les méthodes de collecte des tiques et de détection des agents pathogènes afin de comparer les données des études et régions entre elles a aussi été mise en avant dans ce contexte. Bien que le sujet ait été évoqué régulièrement, ces projets n'ont pas encore vu le jour, faute de moyens.

Les seules données cartographiques disponibles actuellement en Europe sont celles mises à disposition par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)¹⁰, mais qui sont cependant très approximatives.

¹⁰ <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>

■ Présentation du chapitre 4 sur la prévention et de ses recommandations

Aux États-Unis, l'incidence des infections transmises par les tiques a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie faisant notamment de la maladie de Lyme, une maladie à transmission vectorielle majeure. Or, il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin disponible contre la borréliose de Lyme.

Le rapport précise que les mesures de prévention individuelles, comme l'inspection corporelle au retour des zones à risque et l'utilisation de répulsifs restent de ce fait la première ligne de défense contre les piqûres de tiques, bien que ces mesures ne soient pas sans faille.

Outre le développement de vaccins, plusieurs autres moyens de prévention sont également évoqués dans le rapport, comme la gestion des paysages ou des espèces animales impliquées dans le cycle de développement des tiques, ainsi que la réalisation de campagnes d'information. L'utilisation de pesticides/acaricides dans les zones résidentielles, le contrôle de la population de cervidés¹¹ ou encore des tiques dans l'environnement sont également proposés. Toutefois, ces mesures semblent plus difficiles à mettre en œuvre aux États-Unis, car elles dépendent de règlements municipaux et des États. Cependant, plusieurs projets de ce type sont à l'étude, comme l'abatage de cervidés ou l'installation de mangeoires artificielles équipées de rouleaux imprégnés de pyréthrine qui s'appliquent sur le pelage des cervidés pour tuer les tiques lors de l'agraine¹².

Aussi, les grandes priorités identifiées par le rapport américain au sujet de la prévention portent sur la réduction de l'exposition des Hommes aux tiques, l'identification de nouvelles méthodes de contrôle des populations de tiques et des agents qu'elles transmettent, et l'élaboration de nouvelles stratégies visant à bloquer la transmission des agents pathogènes par les tiques.

Ainsi, quatre recommandations principales, développées ci-après, ont été émises sur le thème de la prévention, afin d'orienter la stratégie de lutte contre les tiques (voir annexe 4 pour comparaison avec les actions du plan Lyme).

1. Développer et évaluer des méthodes de lutte traditionnelles et novatrices contre les tiques.

Des répulsifs cutanés efficaces sont largement utilisés aux États-Unis, notamment le DEET¹³. Cependant, de fortes réticences à recourir à ces répulsifs sont observées et devraient être étudiées. Par ailleurs, malgré l'engouement pour les produits naturels, peu d'études scientifiques ont été à ce jour mises en œuvre pour évaluer l'efficacité des répulsifs dits « naturels » (Nootkatone, huile essentielle de cèdre, de menthe, etc.) vis-à-vis des tiques.

De nombreuses données existent en revanche sur l'efficacité avérée d'une imprégnation des vêtements à la perméthrine, méthode utilisée notamment par l'armée américaine.

Le rapport insiste également sur l'importance de développer des projets de recherche pour une meilleure compréhension de l'évolution des populations de tiques et des micro-organismes qu'elles transmettent, afin notamment de pouvoir prédire les risques de résistance liés à toute intervention de lutte.

¹¹ Les cervidés sont des hôtes très importants pour maintenir des populations de tiques.

¹² L'agraine est une pratique cynégétique consistant à nourrir des animaux sauvages, dans leur environnement (plus souvent dans la forêt et plus rarement dans les champs).

¹³ N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide.

Le rapport évoque également la lutte génétique par des lâchers de tiques ou d'hôtes réservoirs vertébrés (rongeurs) génétiquement modifiées, ou par l'extinction de gènes d'intérêt chez les tiques comme étant en cours de développement. Cependant, de telles solutions ne pourront pas être opérationnelles à court ou moyen terme. Néanmoins, les recherches basées sur ces approches génétiques doivent être soutenues, car elles permettent d'identifier des cibles potentielles pour le contrôle des tiques et des maladies associées.

2. Restaurer la confiance du public vis-à-vis de la vaccination.

Afin de restaurer la confiance du public vis-à-vis de la vaccination, le rapport propose d'analyser et de discuter de façon transparente les essais antérieurs de vaccination et leurs effets indésirables éventuels en vue de l'élaboration de futurs vaccins. L'importance de comprendre et documenter les échecs antérieurs, notamment suite à l'échec du Lymerix en 2002, avant d'encourager le développement d'un nouveau vaccin pouvant cibler la même protéine est d'ailleurs soulignée dans l'avis minoritaire du chapitre « Prévention ».

3. Soutenir le développement de vaccins sûrs et efficaces pour prévenir la maladie de Lyme.

La question de la vaccination est largement abordée dans le rapport américain et met en avant la nécessité de développer des vaccins à la fois contre la bactérie responsable de la maladie de Lyme, et des vaccins contre les tiques qui permettraient d'agir sur l'ensemble des agents pathogènes transmis, et qui soient de surcroît sans danger pour la santé humaine. Est notamment souligné la nécessité de disposer d'un vaccin contre la borréliose de Lyme, et suite à l'échec du Lymerix en 2002, qui ciblait la protéine OspA des *Borrelia*, de rechercher de nouvelles cibles vaccinales.

D'après le rapport, des vaccins dirigés contre les protéines bactériennes OspA et OspC pourraient être rapidement disponibles pendant que d'autres types de vaccins anti borréliose de Lyme chez l'être humain seraient en cours d'étude.

Des études sur l'utilisation chez les rongeurs de vaccins oraux contre les bactéries responsables de la maladie de Lyme (vaccin contre OspA) sont évoquées. Bien que l'efficacité vis-à-vis de l'incidence de l'infection par *Borrelia* ait été démontrée, ils n'auraient pas d'impact sur la prolifération des tiques ni des autres micro-organismes transmis, justifiant l'intérêt d'une vaccination anti-tique plus à même de diminuer leurs populations ou de bloquer la transmission des agents pathogènes.

Concernant les vaccins dirigés contre certaines protéines de tiques : ceux-ci peuvent altérer la capacité des tiques à piquer et donc à transmettre n'importe quel agent pathogène, ou encore leur capacité à affecter la réponse de l'hôte et donc à faciliter la piquûre, l'acquisition et/ou la transmission d'un agent pathogène.

4. Former les professionnels de santé et informer le public quant aux risques locaux et spécifiques liés aux tiques.

Aux États-Unis, les niveaux de connaissances de la population sur les risques liés aux tiques et les moyens de prévention sont très variables, même si, dans les zones où la borréliose de Lyme est endémique, la population semble relativement bien informée. Or, le risque existe aussi pour les personnes vivant dans des zones classées comme non hautement endémiques vis-à-vis de cette maladie (activités en milieux extérieurs, contact avec la faune sauvage, voyage en zone endémique ou à risque inconnu) ainsi que d'autres maladies liées aux tiques. Aussi, le rapport souligne le manque de coordination et de cohérence des messages de prévention vis-à-vis des tiques.

Le rapport insiste sur la nécessité de former les professionnels de santé et d'informer le public sur la biologie des tiques et les moyens de prévention de la maladie de Lyme. Il souligne également la nécessité de réaliser des études visant à identifier les lacunes de connaissances spécifiques à certaines

catégories de la population (en prenant en compte l'âge, le sexe, le niveau social, la langue...). Par ailleurs, il rappelle qu'il est important de mener des campagnes de prévention et d'information dans l'ensemble des régions.

■ **Analyse des recommandations du chapitre 4 du rapport et comparaison avec les pratiques et travaux en cours en France**

Le rapport insiste sur l'importance de la prévention et identifie différentes initiatives que le gouvernement fédéral américain pourrait mener pour améliorer la prévention contre les maladies à tiques.

A titre de comparaison, des actions et travaux de recherches menés en France sont cités ci-dessous et dans l'Annexe 2.

Répulsifs

Concernant les répulsifs cutanés, la recherche en France dans le domaine des molécules naturelles est pour l'instant inexistante, seules certaines substances actives (DEET, IR3535, KBR3023, Para-menthane-diol) sont en cours de tests spécifiques sur les tiques¹⁴.

Dans le rapport, est également évoquée la possibilité d'utiliser des répulsifs vestimentaires, ou des vêtements imprégnés à la perméthrine. En France, il y a peu d'études scientifiques sur ce sujet, notamment sur les risques au long cours d'une exposition à la perméthrine (en raison des frottements contre la peau et des risques de pénétration transcutanée). Il s'agit d'une question récurrente, soulevée notamment par l'Office National des Forêts (ONF).

Vaccination

Tout comme aux États-Unis, la vaccination contre la maladie de Lyme est très attendue en France, et plusieurs projets sont actuellement en cours. En France, un seul vaccin est à ce jour en développement clinique, mené par la société de biotechnologie franco-autrichienne Valneva. En décembre 2018, après une phase I conclue avec succès, la phase II du développement clinique du candidat vaccin a commencé. Le candidat vaccin VLA15, qui bénéficie du statut de « Fast Track » de l'agence du médicament américain¹⁵ est un vaccin multivalent ciblant la protéine OspA de *Borrelia*, tout comme le vaccin Lymerix, mais vraisemblablement sans l'épitope potentiellement responsable de l'autoimmunité.

D'autres projets vaccinaux sont également en développement (voir Annexe 2 pour plus de détails) tels que le vaccin vétérinaire basé sur des antigènes de *Borrelia* détectés dans la peau par protéomique. Si ce vaccin s'avère être efficace chez le chien, cette approche pourrait être testée dans le futur chez l'Homme. Un vaccin anti-tiques, ciblant des molécules de la tique elle-même et non pas celles des agents pathogènes dont elle est le vecteur est également à l'étude. L'avantage de cette approche est qu'elle pourrait se révéler efficace contre l'ensemble des agents infectieux susceptibles d'être transmis par la tique *I. ricinus*.

Enfin, le projet européen « ANTIdOTE¹⁶ » (2014 – 2018) regroupait un certain nombre de laboratoires (Pays-Bas, Allemagne, Espagne, Slovaquie, République Tchèque) afin de développer un vaccin anti-

¹⁴ Des tests d'efficacité *in vitro* sur l'efficacité vis-à-vis des tiques ont été commandités à l'Institut de Biologie de l'Université de Neuchâtel. Ces essais visent à fournir des données sur l'efficacité de substances actives sur deux stades du cycle de vie (nymphe, adulte) des tiques *Ixodes ricinus* et à préciser l'efficacité d'une sélection de mélanges de substances actives répulsives sur les nymphes d'*I. ricinus*.

¹⁵ Food and Drug Administration (FDA).

¹⁶ Financement FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1.

tique ciblant les protéines impliquées dans l'immunité de la tique (Sprong et al. 2014). Aucune publication marquante n'a à ce jour été publiée sur les résultats de ce projet, mais des résultats protégés sont peut-être à venir.

Solutions innovantes

En termes de recherches innovantes, le développement d'organismes génétiquement modifiés (tiques et hôtes rongeurs notamment) est également évoqué dans le rapport américain. De telles approches sont en cours de développement chez le moustique (technique de l'insecte stérile, moustique infecté par *Wolbachia*...). Compte tenu de la biologie des tiques (cycle de développement, faible dispersion...), ce type de stratégies risque de s'avérer plus complexe à mettre en place chez les tiques. Certains projets sont en cours aux États-Unis, mais aucune recherche n'est faite dans ce domaine en France, qui n'a pas été identifiée comme un axe de recherche prioritaire dans le cadre du plan Lyme.

Autres moyens de prévention

Des solutions à long terme, comme la gestion du paysage ou des espèces animales impliquées dans le cycle de développement des tiques, bien que difficiles à mettre en place sont aussi mentionnées dans le rapport, comme :

- *L'utilisation de pesticides/acaricides en extérieur dans les zones résidentielles.* En France, les pesticides anti-tiques, compte tenu du risque environnemental ne sont pas recommandés (à ce jour, aucun produit n'a d'autorisation de mise sur le marché).
- *Le contrôle de la population de cervidés.* Ces mesures de contrôle des populations de cervidés qui semblent réalistes ne sont pas appliquées en France bien que régulièrement évoquées par les chasseurs et l'ONF. Ces approches nécessiteraient une évaluation plus approfondie pour déterminer l'efficacité de ces méthodes en France.
- *Le contrôle des tiques dans l'environnement.* En France, des approches biologiques sont régulièrement évoquées (oiseaux mangeurs de tiques, nématodes entomopathogènes, spores de champignons, etc.). Bien que de telles approches soient fonctionnelles pour la plupart en laboratoire ou à petite échelle en conditions contrôlées, elles ne semblent pas réalistes à plus grande échelle tant la répartition des tiques dans l'environnement est large.

Ces moyens de prévention (utilisation d'acaricides dans l'environnement, port de vêtements imprégnés à la perméthrine, utilisation de tiques ou hôtes réservoirs génétiquement modifiés, etc.) soulèvent la question de leur innocuité et de leur acceptabilité sociétale. Ces préoccupations devront être prises en compte dans les futurs projets de recherche.

Formation et information

À court terme, le rapport invite également à renforcer l'éducation à la prévention des risques liés aux tiques, afin d'inciter à modifier les comportements. En France, le travail d'information des professionnels de la nature, l'ONF notamment, a été initié par la Mutualité Sociale Agricole (MSA) avec la distribution de plaquettes d'information et de tirs-tiques depuis une vingtaine d'années.

En France, seuls trois genres majeurs de tiques sont responsables de la survenue d'infections chez l'Homme (*Ixodes*, *Rhipicephalus* et *Dermacentor*). Les principales infections observées incluent la borréliose de Lyme, l'anaplasmose, l'encéphalite à tique et les rickettsioses. Il faut noter également la présence de la tique invasive *Hyalomma marginatum*, établie dans le sud de la France et porteuse potentielle de nouveaux agents pathogènes, notamment du virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo.

Cependant, tout comme aux États-Unis, on note des disparités régionales majeures sur les informations circulant sur les risques associés aux tiques. Dans la Région Grand-Est (Alsace, Lorraine), qui a été pionnière dans le domaine de la prévention, puisque la première étude épidémiologique humaine et vectorielle a eu lieu entre 2001 et 2003, l'information sur les tiques et la prévention sont plus développées qu'ailleurs. En Alsace, l'Agence régionale de santé (ARS) avait mis en place de 2012 à 2015 un Comité de pilotage « Tiques et maladies à tiques » avec une approche multidisciplinaire basée sur la participation de partenaires tels que l'ONF, la MSA, des universitaires, des infectiologues, des animateurs nature. Ce travail a permis d'améliorer l'information grâce à des plaquettes d'information, des conférences grand public, la pose de panneaux d'information dans les zones forestières très fréquentées, etc. Depuis le plan Lyme en 2016, ces approches ont été reprises par d'autres ARS.

Plusieurs autres initiatives en termes de formation et de prévention ont été également développées en France, parmi lesquelles :

- La formation continue des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) proposée grâce à différents supports multi-media¹⁷ ;
- La diffusion de spots radio préparés par la DGS et Santé publique France dans le cadre du plan Lyme ;
- Des vidéos et CDroms réalisés sur les tiques ;
- Le développement de l'application smartphone CiTique, etc.

■ Conclusion

Le rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques » met en lumière le besoin impératif et urgent de développer une stratégie nationale de lutte contre les maladies à tiques aux États-Unis, avec une implication directe des agences fédérales. Ce rapport est une première étape, qui s'inscrit dans un processus de six ans, dont l'objectif est de développer les connaissances concernant les maladies à tiques, afin d'améliorer les mesures de prévention, le diagnostic et la prise en charge des patients aux États-Unis. Les principaux défis identifiés dans ce rapport sont en cohérence avec les grands axes stratégiques du plan Lyme (2016) en France (voir Annexes 3 et 4). Ces enjeux sont :

- l'écologie des tiques et l'épidémiologie des maladies transmises par les tiques ;
- la prévention des maladies à tiques ;
- le développement de tests de diagnostic ;
- les traitements, en particulier pour les patients présentant des symptômes persistants ;
- l'accès aux soins des patients.

Concernant les chapitres du rapport américain analysés, deux conclusions majeures sont à retenir :

Un renforcement du financement de la recherche est nécessaire. En effet, aux États-Unis comme en France, l'effort de financement de la recherche sur les tiques et les maladies à tiques reste insuffisant. Compte tenu du manque de connaissances dans ce domaine, des évolutions rapides liées aux changements climatiques et aux échanges internationaux notamment (transports de bétails,

¹⁷ Le CNR Borrelia et le service d'infectiologie du CHRU de Strasbourg contribuent aussi à la diffusion de l'information par la mise en place d'un outil internet pour informer et tester les connaissances des médecins et en réalisant des formations continues auprès des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et des conférences grand public.

déplacements de personnes...) et des enjeux de santé publique et de santé animale liés aux maladies à tiques (borréliose de Lyme, peste porcine africaine, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, etc.) (Bonnet *et al.*, 2018), de nouvelles recherches avec des approches multidisciplinaires sont indispensables. Elles devraient traiter notamment d'écologie des tiques, de surveillance, de moyens de lutte innovants, et de caractérisation des agents pathogènes. De plus, un effort apparaît nécessaire en termes d'harmonisation des pratiques de collecte de tiques, de détection et de caractérisation de leurs agents pathogènes

La surveillance des tiques nécessite d'être développée. Le rapport américain « Maladies vectorielles liées aux tiques » recommande, parmi ses priorités, l'élaboration de cartes décrivant les distributions géographiques des différentes espèces de tiques, de façon à établir des cartes de risques à l'usage des services de santé et du grand public. En France, il existe des données de surveillance ponctuelles. Cependant, un inventaire de ces études en vue de la mise en place d'un dispositif de surveillance des tiques à l'échelle nationale permettrait d'anticiper les situations à risque et d'adapter les mesures de prévention et de gestion des risques. De plus, un tel état des lieux est indispensable pour évaluer l'efficacité de futures mesures de lutte qui seront mises en place.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Tiques, maladie de Lyme, *Ixodes*, écologie, épidémiologie, prévention, Etats-Unis, France.

Ticks, Lyme disease, *Ixodes*, ecology, epidemiology, prevention, USA, France.

BIBLIOGRAPHIE

Bonnet S.I., Blisnick A., Boulanger N., Stachurski F., Vial L. 2018. « Impact du changement climatique sur les populations de tiques en Europe : mythes et réalités – *Ixodes ricinus* : une tique ubiquiste – Introduction et expansion de nouvelles espèces de tiques : *Hyalomma marginatum*. ». Le Point Vétérinaire 385.

Fournier L, Roussel V, Couturier E, Jaulhac B, Goronflot T, Septfons A, *et al.* 2018 « Épidémiologie de la borréliose de Lyme en médecine générale, France métropolitaine, 2009-2016 ». Bull Epidemiol Hebd. (19-20):383-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/2018_19-20_1.html

Sprong, H., J. Trentelman, I. Seemann, L. Grubhoffer, R. O. Rego, O. Hajdusek, P. Kopacek, R. Sima, A. M. Nijhof, J. Anguita, P. Winter, B. Rotter, S. Havlikova, B. Klempa, T. P. Schetters, and J. W. Hovius. 2014. "ANTIDotE: anti-tick vaccines to prevent tick-borne diseases in Europe." Parasit Vectors 7:77. doi: 10.1186/1756-3305-7-77.

USDHHS (U.S. Department of Health and Human Services). 2018 "Tick-Borne Disease Working Group: 2018, Report to Congress"

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

EXPERTS RAPPORTEURS

Sarah BONNET, membre du GT « vecteurs » – Directrice de recherche à l'INRA, responsable du groupe Interactions Tiques-Agents pathogènes (ITA) et directrice adjointe de l'UMR BIPAR (INRA-Anses-ENVA à Maisons-Alfort) - Compétences : acarologie, écologie des tiques, interactions tiques – pathogènes, épidémiologie.

Nathalie BOULANGER – Maître de conférence en parasitologie à la faculté de pharmacie de Strasbourg, responsable de l'équipe de recherche « Borrelia » (EA7290-UDS) et attachée hospitalier au Centre national de référence (CNR) Lyme - Compétences : acarologie, écologie des tiques, interactions tiques – pathogènes, épidémiologie, santé humaine et maladies infectieuses (borréliose de Lyme), développement d'outils de protéomique pour le diagnostic et la vaccination, connaissances du contexte américain.

EXPERTS RELECTEURS

Antoinette LUDWIG, membre du GT « vecteurs » – Vétérinaire épidémiologiste à l'Agence de la santé publique du Canada et professeure associée à la Faculté de médecine vétérinaire de l'université de Montréal.

Magalie RENE-MARTELLET, membre du GT « vecteurs » – Enseignant-chercheur à VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon et rattachée, pour sa recherche, à l'UMR INRA/VetAgro Sup EPIA.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Elsa QUILLERY – Chargée de projets scientifiques pour la mission « vecteurs » - Anses

Contribution scientifique

Johanna FITE – Responsable de la mission « vecteurs » - Anses

Secrétariat administratif

Régis MOLINET – Anses

ANNEXE 2

Exemples de projets de recherche sur *Ixodes ricinus* menés en France (liste non exhaustive)

Exemples de projets	Coordinateur du projet
Surveillance	
Développement du site internet et de l'application pour smartphone de science participative CiTIQUE	INRA (depuis 2017)
Cartographie d'estimation de l'abondance* des tiques <i>Ixodes ricinus</i> en France métropolitaine (projet Cartotiq) *prend en compte des facteurs tels que le climat, l'occupation du sol, la présence d'ongulés sauvages ou encore l'altitude	UMR EPIA (depuis 2015)
Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acarologique (Projet ANR OSCAR)	UMR BioEpar (2011-2015)
Surveillance active multi-sites pour relier météo et activité des tiques* (projet CC-EID) *réalisation de collectes mensuelles de tiques au drap selon une méthode standardisée dans 7 sites de différentes régions de France (Nantes, Sud de Paris, Clermont-Ferrand, Lyon, Nancy, Toulouse et Montpellier) associée à la collecte de données météorologiques	UMR EPIA (depuis 2014)
Surveillance sur les patients du sud de la France exposés aux rickettsies vectorisées par des tiques	UMR VITROME
Suivi mensuel d' <i>Ixodes ricinus</i> en Alsace depuis 2012. Comparaison des densités Alsace-Bretagne depuis 2016.	Centre National de Référence <i>Borrelia</i>
Détection de pathogènes	
Approche <i>One health</i> pour identifier les agents pathogènes transmis par les tiques et responsables de syndromes inexpliqués chez l'Homme et les animaux (projet ANR OHTicks)	UMR BIPAR (depuis 2016)
Développement d'outils de protéomique afin de détecter la compétence vectorielle des tiques <i>Ixodes</i> et les agents infectieux susceptibles d'être transmis	Université de Strasbourg
Détection de multiples microorganismes chez les tiques par une puce ADN et des techniques de séquençage haut-débit	UMR BIPAR
Élaboration d'une banque de données par spectrométrie de masse pour l'identification rapide des tiques et des pathogènes associés. Suivi de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato, <i>B. miyamotoi</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> et TBE depuis 2012 chez les tiques et chez les patients en Alsace.	Université de Strasbourg et CNR <i>Borrelia</i>

Méthodes de luttres contre les tiques	
Revue bibliographique sur l'écologie des tiques dont une partie du projet s'intéressera aux moyens de prévention, ainsi qu'à leur efficacité	UMR BIPAR (2019)
Etude réalisant des tests d'efficacité <i>in vitro</i> sur l'efficacité de substances actives sur deux stades du cycle de vie (nymphe, adultes) des tiques <i>Ixodes ricinus</i>	Anses - Institut de Biologie de l'Université de Neuchâtel
Mise en évidence de nouvelles cibles d'acaricides chez les tiques (Projet neuropatik)	UMR BIPAR (depuis 2016)
Etude du microbiome des tiques (Projets Kineticks, Orgaticks, ArcTick)	UMR BIPAR (depuis 2017)
Vaccins	
Développement clinique du candidat vaccin VLA15, ciblant la protéine OspA de <i>Borrelia</i>	Société de biotechnologie Valneva
Développement d'un vaccin vétérinaire basé sur des antigènes de <i>Borrelia</i> détectés dans la peau par protéomique - une approche qui pourrait être testée chez l'Homme	Université de Strasbourg et Virbac
Identification de cibles vaccinales chez la tique <i>I. ricinus</i> et développement d'un vaccin anti-tiques, ciblant des molécules de la tique elle-même et non pas celles des microbes dont elle est le vecteur (Projets VISION-TICOMIC)	UMR BIPAR (depuis 2013)

ANNEXE 3

Comparaison des recommandations du chapitre 3 du rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques » avec celles du plan Lyme en France

États-Unis		France
Recommandations du rapport américain	Actions, pistes de recherche proposées dans le rapport américain	Recommandations équivalentes identifiées dans le plan Lyme
Recommandation 3.1 <i>Surveillance des vecteurs</i>	Améliorer et standardiser les connaissances sur la distribution des tiques	Action 1 de l'axe stratégique 1 <i>"Renforcer la surveillance des différentes tiques sur le territoire"</i>
	Améliorer les connaissances sur l'abondance des tiques	
	Améliorer les connaissances en terme de biologie et d'écologie des tiques (saisonnalité, comportement, variation spatio-temporelle, compétence vectorielle, ...)	Action 2 de l'axe stratégique 1 <i>"Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces"</i>
	Réalisation des enquêtes d'épidémiosurveillance à l'échelle nationale	Action 4 de l'axe stratégique 2 <i>"Généraliser sur l'ensemble du territoire la surveillance des maladies transmissibles par les tiques"</i>
Recommandation 3.2 <i>Détection de pathogènes</i>	Améliorer la détection, l'identification, la caractérisation et la détermination du risque de transmission de pathogènes	Action 2 de l'axe stratégique 1 <i>"Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces"</i>
	Etudier le microbiome des tiques	
Recommandation 3.3 <i>Coût des maladies à tiques</i>	Evaluer le coût financier et sociétal des maladies à tiques	Non évoqué dans le plan Lyme

	États-Unis	France
Recommandation 3.4 <i>Surveillance des maladies à tiques</i>	Mettre en place un système de surveillance des cas humains à l'échelle nationale	Action 4 de l'axe stratégique 2 <i>"Généraliser sur l'ensemble du territoire la surveillance des maladies transmissibles par les tiques"</i>
Recommandation 3.5 <i>Communication et information</i>	Augmenter la communication des autorités publiques vers les médecins et instances de santé à l'échelle nationale	Action 6 de l'axe stratégique 2 <i>"Intégrer un volet sur les maladies vectorielles dans les schémas régionaux de santé et les autres politiques de santé régionales ou locales"</i>
	Augmenter la communication des autorités publiques vers les assureurs	
	Augmenter la communication des autorités publiques vers le grand public à l'échelle nationale	Action 7 de l'axe stratégique 2 <i>"Faire évoluer les messages et supports de prévention, en lien avec les associations et en prenant en compte les résultats des sciences participatives et comportementales"</i>

ANNEXE 4

Comparaison des recommandations du chapitre 4 du rapport « Maladies vectorielles liées aux tiques » avec celles du plan Lyme en France

États-Unis		France
Recommandations	Actions, pistes de recherche actuellement développées ou proposées	Actions équivalentes identifiées dans le plan Lyme
<p>Recommandation 4.1 <i>Développer et évaluer des méthodes de lutttes contre les tiques</i></p>	Evaluer des répulsifs cutanés utilisant des produits dits "naturels"	<p>Action 2 de l'axe stratégique 1 <i>"Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces"</i></p>
	Evaluer l'efficacité du port de vêtements imprégnés à la perméthrine et les risques liés à cet usage	
	Réaliser des études pilotes sur des vaccins bloquant la transmission et ciblant les rongeurs	et
	Développer de nouvelles approches génétiques (lâchers de tiques ou d'hôtes réservoirs génétiquement modifiés)	<p>Action 3 de l'axe stratégique 1 <i>"Tester l'efficacité des répulsifs contre les tiques et préciser les modalités de leur utilisation, notamment pour les travailleurs"</i></p>
<p>Recommandation 4.2 <i>Restaurer la confiance du public</i></p>	Analyser et discuter de façon transparente les essais de vaccination antérieurs	Non évoqué dans le plan Lyme
<p>Recommandation 4.3 <i>Soutenir le développement de vaccins</i></p>	Développement de vaccins contre la borréliose de Lyme, et recherche de nouvelles cibles vaccinales (autre que OspA)	<p>Action 2 de l'axe stratégique 1 <i>"Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces"</i></p>
	Développement de vaccins contre les tiques	
<p>Recommandation 4.4 <i>Informier les professionnels de santé et le grand public</i></p>	Améliorer la formation des professionnels de santé	<p>Action 6 de l'axe stratégique 2 <i>"Intégrer un volet sur les maladies vectorielles dans les</i></p>

États-Unis		France
	Améliorer l'information du grand public sur la biologie des tiques et les moyens de prévention	<i>schémas régionaux de santé et les autres politiques de santé régionales ou locales"</i>
		Action 5 de l'axe stratégique 2 <i>"Développer l'information sur les mesures de protection à l'orée des forêts et des sentiers de randonnée"</i>
		Action 7 de l'axe stratégique 2 <i>"Faire évoluer les messages et supports de prévention, en lien avec les associations et en prenant en compte les résultats des sciences participatives et comportementales"</i>