

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 17 Octobre 2018 à Poitiers

par Nicolas LAURENCEAU

**Maladie de Lyme et symptômes chroniques aspécifiques : une exploration à l'aide
d'une méthode qualitative des éléments qui vont à l'encontre des recommandations
officielles.**

Composition du Jury

Président :

Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Marion ALBOUY-LLATY

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Mariam RONCATO-SABERAN

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 17 Octobre 2018 à Poitiers

par Nicolas LAURENCEAU

**Maladie de Lyme et symptômes chroniques aspécifiques : une exploration à l'aide
d'une méthode qualitative des éléments qui vont à l'encontre des recommandations
officielles.**

Composition du Jury

Président :

Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Marion ALBOUY-LLATY

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Mariam RONCATO-SABERAN

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A **Madame le Professeur CAZENAVE-ROBLOT** qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, qui apporte une expertise reconnue en Infectiologie et sur le sujet de la maladie de Lyme.

A **Monsieur le Professeur BURUCOA** qui me fait l'honneur de juger ce travail, pour l'apport de son enthousiasme et d'une expertise reconnue en Bactériologie.

A **Madame le Docteur Marion ALBOUY-LLATY** qui me fait l'honneur de juger ce travail, pour l'apport d'une expertise complémentaire reconnue en Santé Publique, en Epidémiologie et en Prévention.

A **Madame le Dr RONCATO-SABERAN**, pour ses relectures pertinentes, pour son expérience indispensable en infectiologie, pour ses conseils avisés, pour son temps libre dédié bénévolement à ce travail, et pour tout ce que j'oublie.

A tous ceux qui m'auront guidé et aidé à progresser dans la médecine : aux professeurs passionnés, aux maîtres de stages impliqués, à Yannick, Pascal, Joël, Jérôme, François, Bruno, etc. Aux équipes hospitalières, médicales, paramédicales, auxiliaires, secrétaires et à mes anciens co-internes : merci pour votre implication, pour votre soutien ou pour votre amitié.

A Isabelle et Hervé, Anne et Michel, Alain, Françoise, Jean-Marc, Claudette, Michel, Nicole, Agnès, Julien, Isabelle, Jeannot... Et à tous mes très chers cousins, à mes très chères cousines, parce que c'est toujours un grand plaisir de vous voir, sans exception. Aux ancêtres, pour leur honnêteté, pour leur courage dans des périodes difficiles.

A Antoine et Lillian : on pense fort à vous, on espère vous voir bientôt.

A El Gruppo, à monsieur Bainchocos et à monsieur Homard, pour toujours. A Anis, Charlotte et Laurent, auxquels je pense bien fort. Au monseigneur De Lestapis, à sa très chère épouse, à leur carrosse rouge, et à leur descendance. A César et Anneso, à votre amitié, à vos chtis ;). Aux perdus de vue (co-externes, cocos, ifa, etc.) : les circonstances peuvent séparer, les sentiments restent.

A Josée et à la famille d'Aurélie, pour toute votre sympathie, pour votre accueil.

Aux Chalies, pour tout.

A Word et aux incompatibilités entre versions, au disque dur Western Digital qui rend l'âme : une thèse sans problèmes informatiques dans la dernière ligne droite serait bien triste.

A Damien et maman, à votre mémoire, à votre générosité et à votre justesse. A Théo, aux grands-parents, au grand cœur d'une Madeleine.

A Sarah et à Julien, parce que je pense toujours fort à vous et à toute la tribu malgré l'éloignement ;).

A Claude, à Papa et parce qu'il est impossible de lister : pour tout, vraiment.

A ceux et celles que j'oublie, parce que les remerciements sont souvent rédigés à la dernière minute.

A Aurélie : on ne peut pas remercier mille fois mille personnes... On peut éventuellement remercier mille personnes une fois. On peut surtout remercier une personne mille fois pour son soutien incommensurable ;). Au bout de chemin qui reste à parcourir !

Déclaration des conflits ou des liens d'intérêts

Une définition du conflit d'intérêt

« Une situation de conflit d'intérêts apparaît quand un individu ou une organisation doit gérer plusieurs intérêts qui s'opposent, dont au moins l'un d'eux pourrait corrompre la motivation à agir sur les autres, ou au moins donner cette impression. »

Déclaration de conflits d'intérêts financiers ou d'avantages

-Ce travail est mené dans le cadre des études en Médecine menant au titre de Docteur. Ce travail effectué sur le temps libre ne donne lieu à aucune rémunération, il ne donne lieu à aucun avantage.

-Je n'ai aucun lien avec des acteurs qui aient à ma connaissance des intérêts ou avantages directs ou indirects avec le sujet de ce travail. Le seul avantage conféré par une entreprise pharmaceutique ou médicale a consisté en la prise d'un dessert lors de la présentation d'un inhalateur bronchique durant une réunion de groupe.

-La directrice de ce travail de thèse déclare avoir reçu des avantages de la part de laboratoires dans le cadre de formations et ne pas avoir de conflit d'intérêt vis-à-vis du sujet de ce travail.

Un conflit d'intérêt moral potentiel

La présidente du Jury de ce travail, qui n'a pas pris part à l'élaboration de ce travail, est vice-présidente de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Cette société savante avait participé à l'organisation d'une conférence de consensus au sujet de la maladie de Lyme en 2006 puis à une révision en 2016.

Nous la remercions d'avoir accepté de présider le jury de ce travail sans en connaître la méthodologie ni les résultats par avance.

« Nous sommes si loin de connaître tous les agents de la nature et leurs divers modes d'action, qu'il serait peu philosophique de nier les phénomènes, uniquement parce qu'ils sont inexplicables dans l'état actuel de nos connaissances.

Seulement, nous devons les examiner avec une attention d'autant plus scrupuleuse qu'il paraît plus difficile de les admettre ; et c'est ici que le calcul des probabilités devient indispensable, pour déterminer jusqu'à quel point il faut multiplier les observations ou les expériences, afin d'obtenir, en faveur des agents qu'elles indiquent, une probabilité supérieure aux raisons que l'on peut avoir d'ailleurs de ne pas les admettre. »

Pierre-Simon Laplace, *Essai philosophique sur les probabilités*, 1814

« Quelle indulgence ne devons-nous donc pas avoir pour les opinions différentes des nôtres ; puisque cette différence ne dépend souvent que des points de vue divers où les circonstances nous ont placés ! [...] examinons sévèrement nos propres opinions, et pesons avec impartialité leurs probabilités respectives ».

Pierre-Simon Laplace, *Essai philosophique sur les probabilités*, 1814

« L'enfer, c'est d'avoir perdu l'espoir. »¹

Archibald Joseph Cronin, *Les clefs du royaume*, 1945

« La vie est faite de détails, mais un détail peut changer une vie ».

Rémi Goyer².

¹ Cette citation existe en de multiples variantes. Fiodor Dostoïevski disait, dans *Souvenirs de la maison des morts* en 1862 : « Vivre sans espoir, c'est cesser de vivre ».

² Poète méconnu, date inconnue.

Table des matières

Table des matières	9
Abréviations	16
1. INTRODUCTION.....	18
La maladie de Lyme : une maladie, deux paradigmes	18
2. METHODOLOGIE	19
2.1 Problématique	19
2.2 Objectifs.....	19
2.2.1 Objectif principal	19
2.2.2 Objectifs secondaires.....	19
2.3 Type et description de la méthode	19
2.4 Un résumé de la théorisation enracinée	20
2.5 Quelques caractéristiques de la méthodologie utilisée	20
2.6 Echantillon initial des données explorées	21
2.7 Piliers méthodologiques et annexe méthodologique.....	21
3. RESULTATS	22
3.1 Généralités	22
3.1.1 Un rappel historique sur la maladie de Lyme	22
3.1.2 Un rappel historique de la controverse sur la maladie de Lyme	23
3.1.2.1 La controverse prend de l'ampleur : demandes au Sénat états-unien	24
3.1.2.2 Récit de la première patiente témoignant des soins du Dr Burrascano	24
3.1.2.3 Un exemple des difficultés à préciser l'effet des antibiotiques.....	26
3.1.2.4 Des éléments de la controverse actuelle sont déjà dans ces témoignages.....	27
3.1.3 La création de l'ILADS en 1999	27
3.1.3.1 Pourquoi évoquer l'ILADS et le Dr Burrascano dans une thèse française ?	28
3.1.4 Qui est divisé par les thèses de l'ILADS ou celle du « Lyme Chronique » ?.....	28
3.1.4.1 Les infectiologues sont-ils divisés?.....	28
3.1.4.2 Les autres médecins et scientifiques français sont-ils divisés ?	29
3.1.4.3 Les médias français sont-ils divisés ?.....	29
3.1.4.4 Les Français sont-ils divisés ?.....	30

3.1.5	Un résumé du paradigme principal et d'un paradigme alternatif.....	31
3.2	La maladie de Lyme se transmet-elle seulement par des tiques ?	31
3.2.1	Se souvient-on toujours d'une morsure de tique ?.....	31
3.2.2	La maladie de Lyme peut-elle être transmise sexuellement ?	32
3.2.2.1	Description initiale de l'exploration sur la transmissibilité sexuelle de la ML..	32
3.2.2.2	Quels sont les arguments en défaveur d'une transmission sexuelle ?.....	32
3.2.2.3	Sources soutenant la transmissibilité sexuelle de la maladie de Lyme	33
3.2.2.4	Que dit cette étude sur la transmission sexuelle de la maladie de Lyme ?.....	34
3.2.2.5	Analyse de cette étude de MJ Middelveen et al.	35
3.2.2.5.1	Observation n°1: critique des méthodes par deux relecteurs	35
3.2.2.5.2	Observation N°2 : des conflits d'intérêts non détaillés ?	36
3.2.2.5.2.1	Le laboratoire Australian Biologics	37
3.2.2.5.2.2	Le <i>Lyme Disease Research Group</i>	38
3.2.2.5.2.3	Le laboratoire Mc Clain Laboratories	39
3.2.2.5.2.4	La participation du laboratoire IgeneX pour l'inclusion des sujets.....	39
3.2.2.5.2.5	Résumé des conflits d'intérêts potentiels	40
3.2.3	Une transmission de maladie de Lyme est-elle possible sans tique ?.....	41
3.2.3.1	Par passage placentaire, par transfusion sanguine, par lait maternel	41
3.2.3.2	Transmission par un autre arthropode que la tique en zone endémique ?.....	41
3.2.4	Synthèse de nos explorations sur la transmissibilité de la ML sans tiques.....	43
3.3	Tests diagnostiques, maladie de Lyme et symptômes chroniques	44
3.3.1	Sérologies sur prélèvement sanguin et controverses associées.....	44
3.3.1.1	Avant-propos concernant les sérologies dans la maladie de Lyme.....	44
3.3.1.2	Des tests commerciaux hétérogènes sur le marché ?	46
3.3.1.3	Les sérologies de la ML ont-elles une sensibilité médiocre ?.....	47
3.3.1.4	Test d'autodiagnostic de la ML après morsure de tique	50
3.3.1.5	Des controverses principalement états-uniennes.....	51
3.3.1.5.1	OspA et OspB : deux protéines absentes des sérologies états-uniennes	51
3.3.1.5.2	L'obligation de diagnostiquer une ML non primaire par un test positif	52
3.3.1.5.3	Les <i>Laboratory Developed Tests</i> présents aux Etats-Unis.....	54

3.3.2	La persistance d'une PCR positive signifie-t-elle qu'une infection perdure ?	55
3.3.2.1	Recommandations officielles et persistance d'ADN bactérien après traitement	56
3.3.2.2	L'ADN de bactéries mortes peut-il persister dans le corps humain ?.....	56
3.3.3	Quelle efficacité pour des tests diagnostiques dits <i>alternatifs</i> ?	57
3.3.3.1	Introduction sur les tests Elispot	57
3.3.3.2	Qui propose des tests Elispot pour la maladie de Lyme ?.....	58
3.3.3.3	Des promesses sur des tests Elispot sont-elles avancées concernant la ML ? ...	58
3.3.3.4	Analyses des publications citées en faveur de l'Elispot dans la ML.....	59
3.3.3.4.1	L'étude de validation de l'Elispot par Jin et al. (2013).....	60
3.3.3.5	La mesure des cellules CD57+ dans la maladie de Lyme	61
3.3.3.5.1	Résumé sur le test CD-57 et information externe concernant l'auteur	63
3.3.4	Synthèse concernant les tests diagnostiques dans la ML.....	64
3.3.5	Diagnostic de maladie de Lyme et symptômes chroniques aspécifiques	66
3.3.5.1	Le livre et le questionnaire du Dr R Horowitz	67
3.3.5.2	Synthèse concernant les symptômes chroniques aspécifiques et la ML :	68
3.4	Lyme, co-infections transmises par des tiques, infections masquées	69
3.4.1	Le microbiote : un nouvel organe à prendre en compte.....	70
3.4.2	La maladie de Lyme peut-elle imiter ou provoquer diverses maladies ?.....	72
3.4.2.1	Autisme, maladie de Lyme et antibiotiques	72
3.4.2.1.1	Point de départ de l'exploration	72
3.4.2.1.2	Le lien entre microbiote intestinal et autisme	73
3.4.2.1.3	Des preuves de traitements antibiotiques efficaces dans l'autisme ?.....	73
3.4.2.1.4	Explorations du lien entre autisme et maladie de Lyme	74
3.4.2.2	La maladie d'Alzheimer, la maladie de Lyme, le microbiote	76
3.4.2.2.1	Description préalable et point de départ de l'exploration	76
3.4.2.2.2	Implication causale de la ML dans la maladie d'Alzheimer ?.....	77
3.4.2.2.3	Rôle potentiel du microbiote dans la maladie d'Alzheimer	77
3.4.3	Rôle potentiel des co-infections dans des symptômes chroniques aspécifiques.....	79
3.4.3.1	<i>Bartonella</i> et Bartonelloses	80
3.4.3.2	<i>Babesia</i> et Babésioses	82

3.4.3.2.1 Introduction	82
3.4.3.2.2 Description des données explorées sur les babésioses	82
3.4.3.2.2.1 Babésioses habituelles.....	83
3.4.3.2.2.2 Examens complémentaires	83
3.4.3.2.2.3 Traitements.....	83
3.4.3.2.2.4 Séroprévalence	84
3.4.3.2.2.5 Descriptions de formes modérées plus difficiles à diagnostiquer	84
3.4.3.2.2.6 Mise en évidence de nouvelles espèces.....	85
3.4.3.2.3 Babésioses et symptômes chroniques aspécifiques.....	85
3.4.3.2.4 Explorations sur <i>B. duncani</i> et sur une étude discordante de l'ILADS.....	86
3.4.3.2.4.1 Description de l'étude A selon laquelle la babésiose à <i>B. duncani</i> est très répandue au Canada : des critères d'inclusion et de preuve très incertains	87
3.4.3.2.4.2 Découverte de l'étude B de J Scott dont l'existence semble incompatible avec la méthode annoncée dans l'étude A.....	88
3.4.3.2.4.3 Quel lien avec l'ILADS ?.....	90
3.4.3.2.5 Synthèse sur les babésioses et sur l'étude discordante de l'ILADS	90
3.4.3.3 <i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>	91
3.4.3.3.1 Généralités.....	91
3.4.3.3.2 Implications chez l'humain et bilan de l'exploration.....	92
3.4.3.3.3 Synthèse sur <i>C. N. mikurensis</i>	93
3.4.3.4 Virus du chikungunya	94
3.4.4 Des <i>crypto-infections</i> peuvent-elles expliquer diverses maladies ?.....	95
3.4.4.1 Introduction	95
3.4.4.2 Hidrosadénite, hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil (synthèse)	96
3.4.4.3 Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (cf ANNEXE-4).....	97
3.4.4.4 Maladie cœliaque (cf ANNEXE-5).....	98
3.4.5 Synthèse globale concernant Lyme, les co-infections et les crypto-infections.....	98
3.5 Acteurs importants, conflits d'intérêts ou productions.....	100
3.5.1. Pr Montagnier : prix Nobel, caution scientifique.....	100
3.5.1.1 Des affirmations parfois controversées sans publication analysable	100
3.5.1.2 Exemples de propos du Pr Montagnier sur le « Lyme Chronique »	101

3.5.1.3	Des travaux du Pr Montagnier jugés non crédibles : pour quelles raisons ?....	102
3.5.1.4	Synthèse concernant le Pr Montagnier et la maladie de Lyme	104
3.5.2	L'IDSA : conflits d'intérêts ?.....	104
3.5.3	L'ILADS	107
3.5.3.1	ILADS : conflits d'intérêts ?.....	107
3.5.3.2	Les recommandations rédigées par l'ILADS ne décrivent pas la prise en charge du « Lyme Chronique ».....	108
3.5.3.3	Les recommandations du Dr Burrascano diffusées par l'ILADS.....	109
3.5.3.4	Des conflits d'intérêts dans le guide « <i>Burrascano</i> » hébergé par l'ILADS ?.	110
3.5.3.5	Les compléments doivent-ils vraiment être de la marque conseillée ?.....	112
3.5.3.6	Synthèse sur l'ILADS, sur ses recommandations, sur des conflits d'intérêts..	113
3.5.4	Une expertise scientifique de l'ILADS à la loupe	113
3.5.4.1	RB Stricker, ses publications analysées dans ce travail, son antécédent	114
3.5.4.2	Une « <i>preuve évidente</i> » d'infection persistante dans la ML ?	115
3.5.4.3	Plusieurs équipes indépendantes réfutent cette définition des <i>Morgellons</i>	117
3.5.4.4	Des fibres de <i>Morgellons</i> retrouvées grâce à une loupe et des vêtements ?	118
3.5.4.5	Synthèse concernant l'expertise de l'ILADS à la loupe	119
3.6	Antibiothérapie intraveineuse : un soin onéreux	121
4.	DISCUSSION	123
4.1	Concernant la méthodologie et son application	123
4.1.1	Concernant le choix de la méthodologie	123
4.1.2	Limites et avantages de la méthodologie	123
4.1.3	La mise en œuvre de la méthodologie.....	124
4.2	Une partie des publications sur la ML sont erronées ? Pourquoi ?.....	124
4.3	Un espoir concernant les acteurs de la ML en France ?	125
4.4	L'espoir et la dignité du patient	126
4.5	Des hypothèses pour la recherche ?.....	127
4.5.1	Concernant la ML et les maladies transmises par les tiques	127
4.5.2	Des recherches concernant les autres maladies ?.....	127
4.5.3	L'hypothèse de recherche qui nous a semblé la plus intéressante ?.....	127

5. CONCLUSION	129
[ANNEXE-1] Méthodologie.....	130
A1.1 Définitions concernant le sujet de l'étude	130
A1.2 Définitions concernant la méthodologie.....	131
A1.3 Les quatre piliers méthodologiques :.....	132
A1.3.1 Pertinence	132
A1.3.2 Réflexivité	132
A1.3.3 : Objectivité	133
A1.3.4 Transparence.....	134
A1.4 Méthode de recueil et d'analyse des données lors de l'exploration.....	134
A1.4.1 Inclusion et codage des données.....	134
A1.4.2 Analyse : catégorisation, conceptualisation, finalisation	135
A1.5 Archivage et accès aux sources	135
A1.5.1 Archivage des données	135
A1.5.2 Sources à accès restreint.....	136
A1.6 Aspects juridiques	136
[ANNEXE-2] Le microbiote : un nouvel organe à prendre en compte	137
A2.1. Le microbiote : un organe principalement entre l'hôte et son environnement...	137
A2.2 Des micro-organismes présents au-delà de l'épiderme et des muqueuses.....	138
A2.3 Influence de notre génétique sur notre microbiote	139
A2.4 Influence de notre microbiote sur notre génétique et sur son expression.....	139
A2.5 Influence de notre mode de vie et de l'environnement sur le microbiote	140
A2.6 Influence de notre microbiote sur notre mode de vie	141
A2.7 Influence directe et indirecte du microbiote sur le microbiote.....	141
A2.8 Influence du microbiote sur notre santé	141
[ANNEXE-3] Résultats de l'exploration de la maladie de Verneuil ou hidrosadénite ...	142
A3.1 Description	142
A3.2 Physiopathologie	142
A3.3 Les traitements utilisés et leur efficacité	143

[ANNEXE-4] Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.....	145
A4.1 Description	145
A4.2 Traitements habituellement recommandés dans les MICI	145
A4.3 Quel est le rôle potentiel d'une dysbiose sur l'inflammation ?.....	146
A.4.4 Quel est le rôle potentiel des traitements de la MICI sur une dysbiose ?.....	146
A4.5 Des traitements qui ciblent des dysbioses sont-ils efficaces dans des MICI ?....	146
A4.6 Des traitements combinés ciblant des dysbioses sont-ils testés ?.....	148
A4.6 Synthèse sur le rôle potentiel de micro-organismes dans des MICI	149
[ANNEXE-5] Maladie cœliaque et rôle de micro-organismes dans une allergie.....	150
A5.1 La maladie cœliaque.....	150
A5.2 La sprue tropicale	150
A5.3 Comparaison de ces deux maladies	151
A5.4 Exploration des traitements de ces deux maladies	151
A5.5 Une synthèse et des hypothèses sur la maladie cœliaque émergent des données	153
Notes sur la bibliographie et sur l'archivage.....	154
Adresse de contact.....	155
Bibliographie	155
Résumé	190
SERMENT	191

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

B. burgdorferi sl ou sp : *Borrelia burgdorferi* au sens large (sl) ou au sens strict (sp). Le sens large englobe toutes les espèces qui provoquent la maladie de Lyme.

BEH : Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire (édité par l'InVS).

CDC : Centres pour le Contrôle et la prévention des Maladies. Il s'agit d'une institution publique sanitaire aux Etats-Unis. *Centers for Disease Control and Prevention*.

CMIT : Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

CNR : Centre National de Référence

CNRTL : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Mis en œuvre par le Centre National de Recherche Scientifique et hébergé à l'adresse www.cnrtl.fr

DMARDs : Médicaments antirhumatismaux utilisés habituellement dans la Polyarthrite Rhumatoïde (*Disease-modifying antirheumatic drugs*).

ESGBOR : Groupe d'étude de l'ESCMID pour la borréliose de Lyme. *Escmid Study Group for lyme BOReliosis*

ESCMID : Société Européenne de Microbiologie Clinique et des Maladies Infectieuses. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.

EUCALB : Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme. *European Concerted Action on Lyme Borreliosis*.

FDA : Administration de la nourriture et des médicaments des Etats-Unis. *US Food and Drugs Administration*.

FFMVT : Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques (association).

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique.

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IDSA : Société Américaine de Maladies infectieuses. *Infectious Diseases Society of America*.

ILADEF : Fondation Internationale d'éducation sur la maladie de Lyme et les maladies associées. *International Lyme and Associated Diseases Education Foundation*.

ILADS : Société internationale de Lyme et des Maladies Associées. *International Lyme and Associated Diseases Society*.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDRG : groupe de recherche sur la maladie de Lyme de l'unité de biologie de l'université de New Heaven aux Etats-Unis. *Lyme Disease Research Group*.

LDT : *Laboratory Developed Test* : test de laboratoire indépendant ne nécessitant pas une étude de validation pour être commercialisé auprès des professionnels de santé. Parfois nommés tests dits *in-house*.

LDAA : Association Maladie de Lyme en Australie. *Lyme Disease Association of Australia*

LLMD : Initiales de *Lyme-Literate-Medical-Doctor*. Ce terme désigne des médecins qui ont suivi une formation de l'ILADS et/ou de l'ILADEF et/ou qui prennent en charge la maladie de Lyme avec des méthodes non conventionnelles.

LSF : Lyme Sans Frontières (association)

ML : Maladie de Lyme

NEJM : *New England Journal of Medicine*.

ROC : « *Receiver Operating Characteristic* » : caractéristique de fonctionnement du récepteur. La courbe ROC caractérise la performance d'un test binaire.

ROML : Recommandations Officielles sur la Maladie de Lyme.

SFD : Société Française de Dermatologie

SFM : Société Française de microbiologie

SFN : Société Française de Neurologie

SFR : Société Française de Rhumatologie

SNFMI : Société Nationale Française de Médecine Interne

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TAML : Théories alternatives sur la Maladie de Lyme, ce qui comprend la thèse du « Lyme Chronique ».

1. INTRODUCTION

La maladie de Lyme : une maladie, deux paradigmes

Il y a la maladie de Lyme qu'on apprend. Elle est absente de certaines régions, mais relativement fréquente dans d'autres. Elle ressemble parfois à d'autres maladies, mais d'autres maladies lui ressemblent. On peut la diagnostiquer, mais on risque de l'oublier ou de passer à côté. On peut prescrire une sérologie fiable en phase tardive, mais inutile en phase primaire. On peut la traiter et stopper facilement son évolution, mais elle peut laisser des séquelles graves et définitives ou des symptômes post-infectieux qui ne répondent pas aux traitements.

Il y a aussi des *maladies de Lyme* que des patients soupçonnent ou évoquent en consultation. Avec des symptômes chroniques et complexes, des inquiétudes, une souffrance, ou le sentiment que la prise en charge est inadaptée. Avec, parfois, la crainte d'avoir une maladie invisible ou très résistante aux traitements. Avec, rarement, des demandes insistantes : il faudrait une sérologie juste après une morsure de tique et en absence de signe évocateur, un test *Western-blot* d'emblée d'une marque bien précise, un traitement qui semble inopportun, etc. Pour un médecin généraliste, il n'est pas évident de comprendre ces *maladies de Lyme* qui paraissent autant disputées que discutées.

En visitant des sites d'associations de patients et des publications qui sont proposées sur ces sites, un premier constat est possible : il est difficile de trouver des réponses à une partie des questions soulevées. Les recommandations officielles n'évoquent pas certains sujets, et se lancer dans la bibliographie est une tâche longue et hasardeuse.

Un second constat provient de la lecture des nombreux témoignages : des *maladies de Lyme* aident parfois des patients à mettre un nom sur des maux qui sont chroniques, hétérogènes et invalidants, et le mot *Lyme* permet parfois d'entrevoir la possibilité d'une guérison. La *maladie de Lyme* est-elle alors la meilleure réponse?

Ce travail propose une exploration de l'abîme qui sépare les deux paradigmes de la maladie de Lyme. La méthode qualitative utilisée pour cette exploration est encore peu usitée en médecine. Cette méthode encourage à explorer un sujet sans définir de direction a priori, en se basant sur des piliers méthodologiques et sur un échantillon initial de données. La direction de l'exploration dépend ensuite de la nature des données explorées et des questions qui sont soulevées par l'analyse de ces données.

2. METHODOLOGIE

2.1 Problématique

Que peut-on retenir de l'exploration et de l'analyse des éléments qui vont à l'encontre des recommandations officielles sur la maladie de Lyme ou qui soutiennent qu'une infection chronique active à *Borrelia burgdorferi* *sl* explique des symptômes chroniques aspécifiques justifiant des antibiothérapies très prolongées ?

2.2 Objectifs

2.2.1 Objectif principal

Explorer par une méthodologie de théorisation enracinée toutes les données qui semblent pertinentes pour répondre à la problématique, puis produire, en se basant sur les données collectées et analysées, des synthèses et des hypothèses cohérentes avec ces données.

2.2.2 Objectifs secondaires

- Réaliser une thèse qui puisse apporter des informations pertinentes à un médecin s'intéressant au sujet. Proposer des synthèses pour faciliter la lecture.
- Tester l'apport potentiel d'une méthode de recherche innovante sur un sujet complexe.
- Proposer des pistes de recherches ou de prise en charge si le rapport coût/utilité semble intéressant.

2.3 Type et description de la méthode

L'exploration est effectuée avec une méthode qualitative inspirée de la méthodologie de théorisation enracinée. La théorisation enracinée désigne une des adaptations francophones de la *grounded theory*. On dit que ces méthodes sont enracinées ou *grounded* parce qu'elles reposent sur une base de données collectées au cours du travail. (1)

La méthode consiste à recueillir des données sur un sujet, à les catégoriser, à les analyser, à en extraire des hypothèses, puis à explorer ces catégories et hypothèses par la recherche de nouvelles données ciblées. Les nouvelles données font évoluer ces catégories, ces analyses et hypothèses : ce cycle se répète jusqu'à saturation. Une fois qu'une théorie ou une hypothèse est compatible avec toutes les données explorées et que les nouvelles données ne modifient plus cette théorie, la saturation sur le sujet est atteinte et l'exploration se termine.

2.4 Un résumé de la théorisation enracinée

Point initial : le chercheur n'a pas besoin d'être un expert du sujet de l'étude, il évite ainsi d'avoir des préconceptions établies sur le sujet exploré. Sa formation doit lui permettre de pouvoir comprendre le sujet exploré.

Étape 1 : exploration de l'échantillonnage initial qui est précisé dans la méthode.

Étape 2 : classement des données dans des catégories, ce qui est une première forme d'analyse.

Étape 3 : acquisition de nouvelles données qui modifient les catégories et les hypothèses qui émergent.

Étape 4-5-6-7 : le cycle d'acquisition de données se poursuit de manière ciblée, ce qui modifie les catégories, les analyses et les hypothèses.

Étape finale : lorsque l'acquisition de nouvelles données ne modifie plus les hypothèses ou bien la théorie émise par les chercheurs, les chercheurs peuvent considérer qu'ils ont atteint la saturation théorique.

2.5 Quelques caractéristiques de la méthodologie utilisée

La méthode de théorisation enracinée peut s'adapter à tous les sujets d'études, à condition d'adapter la méthode. Une adaptation a eu lieu pour ce travail, car la majorité des méthodes décrites se basent sur la réalisation d'entretiens individuels, ce qui n'est pas le cas ici. (2)

Cette méthode ne vise pas à vérifier une hypothèse prédéfinie. Elle procède par induction : cette méthode imite et formalise le travail du chercheur au moment où il explore et analyse un nouveau sujet de recherche.

Dans ce travail et dans la méthode de théorisation enracinée, on peut dire que :

- le recueil et l'analyse des données sont réalisés en même temps que l'écriture, de manière circulaire ;
- le travail est de nature inductive, il dépend des données qui seront trouvées et recherchées au fur et à mesure des explorations : refaire ce travail avec la même méthode peut soulever des résultats différents, ce qui est normal pour ce type de recherche ;
- ce travail ne peut pas prouver des hypothèses, il vise à émettre des théories qui sont cohérentes avec toutes les données qui sont explorées.

2.6 Echantillon initial des données explorées

Les premières catégorisations et hypothèses seront formulées à partir des données qui suivent.

Echantillon initial supposé en faveur des recommandations officielles :

-les publications des sociétés savantes et des organes de concertations officiels seront d'abord explorées : IDSA¹, SPILF, HAS², Académie de Médecine...

Echantillon initial supposé comme opposé aux recommandations officielles :

-les référentiels disponibles sur le site de l'ILADS³, le site internet de l'ILADS.

-les sites internet des associations Françaises de patients⁴ qui concernent la Maladie de Lyme.

-le livre *La vérité sur la Maladie de Lyme* du Pr Christian Perronne et ses publications scientifiques.

2.7 Piliers méthodologiques et annexe méthodologique

La méthodologie s'appuie sur 4 piliers pour produire les analyses. Ces 4 piliers sont les notions de pertinence, de réflexivité, d'objectivité et de transparence. (3) (4)

Ces 4 piliers et la méthode pour les mettre en œuvre sont précisés dans la méthodologie complète qui figure en [ANNEXE-1]. Cette annexe a été rédigée avant l'acquisition des résultats.

Des définitions figurent au début de cette [ANNEXE-1]. Deux sont régulièrement citées et sont notées ci-dessous :

-les ROML ou Recommandations Officielles pour la Maladie de Lyme correspondent aux recommandations émises en France par la conférence de consensus de 2006, ou aux États-Unis par les recommandations de l'IDSA en 2006 ;

-les TAML ou Théories Alternatives de la Maladie de Lyme désignent les théories qui s'opposent aux recommandations officielles. La principale théorie alternative désigne l'existence d'une forme chronique de maladie de Lyme où des spirochètes résistants aux antibiotiques provoquent des symptômes chroniques.

¹ *Infectious Disease Society of America*

² La publication conflictuelle de la HAS du 20 Juin 2018 n'a pas été prise en compte dans cette catégorie.

³ *International Lyme and Associated Diseases Society* : association qui défend à l'internationale le concept alternatif de « Lyme Chronique ».

⁴ Associations trouvées en usant des mots clés « Lyme + Association » sur le moteur de recherche Google.

3. RESULTATS

3.1 Généralités

3.1.1 Un rappel historique sur la maladie de Lyme

Dès 1909, A Afzelius décrit en Europe l'existence d'« *Erythema Chronic Migrans* » faisant suite à des morsures de tiques du genre *Ixodes*. La bactérie qui provoque une atteinte cutanée tardive en Europe, l'acrodermatite atrophique, portera son nom : *Borrelia azfeli*. (5)

En 1922, Garin et Bujadoux publient un cas français de « *paralysie par les tiques* », réunissant pour la première fois un érythème migrant et une neuroborréliose, à une époque où ces termes ne sont pas utilisés.

Ils rapportent, après la morsure d'une tique, une « *auréole inflammatoire large comme une pièce de 5 francs* », s'étendant ultérieurement en un « *vaste placard rouge* » continu du genou gauche jusqu'à l'abdomen.

Le patient présente des douleurs intenses et localisées. Il a une parésie et une amyotrophie du deltoïde droit. Les auteurs n'arrivent pas à isoler l'agent infectieux dans le sang et ils écrivent :

« *Si celle maladie est due à un virus (Spirochète sans doute), comme on le soupçonne, notre observation indique qu'il faudra rechercher ce virus dans les centres nerveux, et non point dans le sang, comme cela a été fait sans succès jusqu'ici.* » (6)

Le « virus » n'avait pas la même signification qu'aujourd'hui, et le patient est traité avec du *novarsénobenzol*, un dérivé de l'arsenic autrefois utilisé contre la syphilis. Garin et Bujadoux notent l'amélioration très rapide du patient. Ce dernier conserve une gêne dans le bras droit. (6)

En 1951, Hollström décrit l'efficacité de la pénicilline sur des cas de « *erythema migrans azfeli* » et quelques publications sur le sujet voient le jour en Europe. (7)

Dans les années 1970, des cas d'arthrites inexplicables dans le Connecticut, à proximité des villes de Lyme et de Old Lyme, déclenchent progressivement une longue enquête.

En 1977, après avoir enquêté autour de ces villes, Steere *et al.* publient la première description qui regroupe les principales manifestations de la maladie de Lyme, en associant : morsure de tique du genre *Ixodes*, érythème migrant, arthrites de Lyme, atteintes neurologiques et cardiaques.

Des symptômes diversifiés y sont décrits : chaque manifestation peut être présente

indépendamment des autres, les arthrites avec œdèmes concernent principalement les genoux mais toutes les articulations peuvent être douloureuses fugacement au début de l'évolution de la maladie.

Steere *et al.* citent 12 précédentes publications qui sont en faveur d'une sensibilité aux antibiotiques, et une qui ne retrouvait pas d'efficacité. Steere *et al.* ne remarquent pas l'efficacité des antibiotiques sur les 8 patients traités de leur étude. La molécule et la durée ne sont pas précisées, et 7 de ces 8 patients subissent des complications secondaires. Les auteurs ne conseillent pas l'usage d'antibiotiques. Ils décrivent que l'aspirine et les corticoïdes ne semblent pas non plus prévenir les complications ultérieures. (8)

En 1980, Steere *et al.* confirment finalement l'efficacité des antibiotiques. Sur les 15 patients atteints d'arthrites suivis durant 29 mois, les symptômes ont duré en moyenne 4 mois chez ceux non traités, et 1 mois chez ceux traités. Chez 113 patients traités pour un érythème migrant, la durée moyenne de l'érythème migrant passait de 10 jours à 2 ou 4 (selon l'antibiotique). (9)

En 1982, W Burgdorfer et A Barbour isolent une bactérie flagellée de type spirochète chez une tique *Ixodes*. Ils suspectent qu'il s'agit de l'agent qui provoque la maladie de Lyme. (10)

En 1983, Steere et Burgdorfer confirment le rôle étiologique de la bactérie spirochète tant suspectée : *Borrelia burgdorferi* est identifié dans des tiques du genre *Ixodes* et chez des patients atteints de maladie de Lyme. (11)

La bactérie sera cultivée peu après par Barbour, qui a donné son nom au milieu de culture utilisé pour isoler ces spirochètes.

Par la suite, les études se poursuivent et se multiplient, et les recommandations évoluent au gré de leurs résultats.

3.1.2 Un rappel historique de la controverse sur la maladie de Lyme

Dans les années 1980 à 1990, quelques médecins états-uniens, qui suivent principalement des patients atteints de maladies de Lyme ou de symptômes chroniques aspécifiques, traitent les patients de manière beaucoup plus prolongée et agressive que ce qui est alors habituellement recommandé.

En 1993, Le docteur Joseph J Burrascano annonce s'être spécialisé dans le traitement de la maladie de Lyme et que plusieurs milliers de patients ont été traités avec ses méthodes. La

controverse publique dont il est à l'origine l'amènera devant le Sénat états-unien le 5 Août 1993.

3.1.2.1 La controverse prend de l'ampleur : demandes au Sénat états-unien

Le 5 Août 1993, neuf demandes du Dr JJ Burrascano sont adressées au Sénat états-unien. Seules les demandes controversées figurent ci-dessous :

« Si des protocoles standardisés pour le diagnostic et le traitement doivent être développés, ils doivent être réalisés avec des médecins du terrain et exclure le cercle rapproché d'individus partiaux, dont la plupart ont leur propres intérêts. »

« Mettre fin au harcèlement par les autorités de santé des médecins qui prennent en charge Lyme agressivement »

« Enquêter et couper le lien secret qui existe entre les compagnies d'assurance et les soi-disant experts de Lyme qui s'opposent à des thérapies à long terme, mais qui sont payés par ces mêmes compagnies pour perpétuer et répandre ce point de vue. »

« Exiger des études approfondies et multidisciplinaires pour étudier le "Lyme Chronique" »¹ (12)

3.1.2.2 Récit de la première patiente témoignant des soins du Dr Burrascano

La première patiente qui témoigne des soins du Dr Burrascano devant le Sénat se nomme Mme Linda Ardinger-Mateo. Tout témoignage est unique, mais il existe des similitudes avec d'autres qui suivront aux États-Unis, puis dans divers pays dont la France.

Il s'agit du témoignage d'une patiente tel qu'il fut noté par des rapporteurs : il dépend de la précision de souvenirs anciens, et il peut contenir des inexactitudes ou des incohérences.

Une errance médicale prolongée, éprouvante sur le plan médical, social, psychologique :

« Mme Ardinger-Mateo est atteinte par la maladie de Lyme depuis 1981. Cette année, elle a souffert de maux de dos, un orthopédiste lui a prescrit de l'exercice qui a transformé son mal

¹ Traductions de l'Anglais vérifiées par deux médecins. Le texte original est disponible dans la référence.

en une sciatique sévère. Les années suivantes, tous ses muscles étaient serrés, douloureux, faibles. La douleur était si forte que cela la faisait pleurer. Elle a consulté beaucoup de médecins et de neurologues, mais elle n'a pas reçu de diagnostic ou d'aide. [...]

En 1987, elle souffre de maux de gorge, de maux de tête, de fatigue sévère, et d'un peu de dépression. [...]

Elle ne pouvait pas imaginer pourquoi elle serait déprimée. Un thérapeute qu'elle a vu lui a dit qu'elle n'avait pas de problèmes psychologiques. Un autre docteur l'a diagnostiqué avec une hépatite aspécifique. Elle a arrêté son travail et après 6 semaines au lit son hépatite avait disparu. [...]

Les symptômes pseudo-grippaux¹ perdurent. Un test de Lyme de son médecin revient négatif. Enfin, il la diagnostique avec un syndrome de fatigue chronique et lui dit de trouver un autre médecin qui pourrait l'aider.

Elle trouve un docteur spécialisé en syndrome de fatigue chronique, qui lui prescrit des cures répétées de 10 jours d'antibiotiques. Bien qu'elle dise se sentir mieux dans les périodes d'antibiotiques, on lui dit que son amélioration n'est pas relative aux antibiotiques parce qu'elle n'a pas une infection bactérienne.

Elle se met alors à présenter des problèmes neurologiques : elle se sent déconnectée, elle a du mal à comprendre les conversations, a des difficultés à respirer et des palpitations. Son docteur lui a dit qu'elle faisait des hypoglycémies, mais ses tests sanguins de sucre étaient normaux. [...]

Elle demande un nouveau test de Lyme, qui revient positif. Son médecin a questionné le Dr Wormser², qui lui a conseillé de ne pas la traiter pour Lyme car le test sanguin n'était pas assez élevé.

Son médecin la traite quand même par 6 semaines d'antibiotiques, durant lesquelles sa santé décline, et d'autres tests lui sont prescrits.

Après que son médecin est passé à deux semaines de traitement en intraveineux (IV), elle se sent mieux.

¹ Le terme pseudo-grippal est rapporté par la patiente : il ne correspond pas nécessairement à la définition médicale du mot.

² Le Dr Wormser a participé aux recommandations officielles états-uniennes sur la maladie de Lyme.

Le traitement est arrêté, et un an plus tard elle souffre de maux de tête sévère, de difficultés de lecture et de compréhension, d'étourdissements, de tremblements.

Un neurologue lui dit qu'elle n'a probablement pas la maladie de Lyme, lui prescrit des tests et la met sous antibiothérapie IV pendant 3 semaines. Lorsqu'elle ressent de l'amélioration, elle demande une semaine de plus qui lui est refusée.

En 1989, elle devient trop faible pour travailler. Elle passe 2 semaines complètes au lit [...], elle se sent abandonnée par son docteur qui lui dit d'attendre 6 semaines avant un nouveau traitement. Bien qu'elle n'ait pas d'histoire de problèmes psychologiques, elle commence à souffrir d'attaques de paniques et de dépression clinique à cause de la bactérie de Lyme. »¹ (12)

La fin du témoignage, en faveur du Dr Burrascano, succède à une longue série d'échecs

« Mme Ardingher-Mateo se réfère au « groupe de support de la maladie de Lyme » et on lui conseille un interniste qui soigne des patients atteints de Lyme : elle est diagnostiquée avec une maladie de Lyme tardive, et durant les mois suivants elle est sous antibiothérapie orale ou IV, avec seulement une légère amélioration.

Enfin, elle consulte le Dr Burrascano, qui lui a donné des traitements intraveineux durant les 2 dernières années. Elle a ressenti des améliorations importantes durant la première année, avec des rechutes à l'arrêt du traitement. Elle recommence à retravailler et à se resocialiser. Elle commence à se sentir de nouveau comme un membre de sa famille.

Elle avait des difficultés à recevoir les paiements de son assurance invalidité privée, et elle a été forcée de recevoir un versement forfaitaire unique qui a annulé son contrat. [...] Ses finances familiales ont été très impactées, car elle gagnait auparavant 60% des revenus du foyer.

L'assurance de son mari était responsable de sa couverture. Cependant, la compagnie a refusé de payer pour ce qu'elle considérait être un « traitement au hasard ». [...] (12)

3.1.2.3 Un exemple des difficultés à préciser l'effet des antibiotiques

Mme Ardingher-Mateo dit avoir été guérie 17 ans après son témoignage, en 2010. Elle retravaille, et l'accueil du site internet de son entreprise qui propose des thérapies chrétiennes indique :

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Le texte original est disponible dans la référence.

« Dieu m'a miraculeusement guérie après 29 ans d'une maladie grave que la profession médicale ne pouvait pas guérir. »¹ (13)

Pour un patient donné, il est difficile d'évaluer le rôle des antibiotiques dans une guérison lorsque celle-ci survient : un patient guérit-il grâce à l'éradication d'une pathologie bactérienne résistante et difficile à repérer, grâce à l'effet placebo induit par le sentiment d'être pris en charge dans la globalité et le sentiment de cibler la cause présumée des symptômes, grâce à un changement de vie, grâce à une amélioration spontanée, grâce à plusieurs de ces éléments à la fois ? Des questions similaires se posent lors de l'aggravation d'un patient.

3.1.2.4 Des éléments de la controverse actuelle sont déjà dans ces témoignages

Ces deux témoignages permettent de situer une partie de la controverse qui perdure à ce jour.

La patiente citée et le Dr Burrascano avancent en 1993 : (12)

- qu'il existe une forme chronique de la maladie de Lyme ;
- que cette forme peut nécessiter des traitements intraveineux agressifs² très prolongés (des années) et que les tests diagnostiques sont inadaptés ;
- qu'il faut laisser travailler les médecins qui adoptent ces méthodes, et rembourser les traitements qu'ils prescrivent de manière fluide ;
- que les médecins experts qui élaborent les recommandations principales sont corrompus ou partiaux, et que ce sont les médecins *du terrain* qui devraient élaborer les recommandations.

3.1.3 La création de l'ILADS en 1999

En 1999, le Dr JJ Burrascano et d'autres médecins se regroupent pour former l'ILADS, dont la traduction signifie *Société Internationale de Lyme et des Maladies Associées*³. Un groupe de travail réunissant 17 membres de l'association produira en 2004 des recommandations alternatives pour la prise en charge de la maladie de Lyme. Ce document insiste sur la forme « chronique » et sur la nécessité de traitements intraveineux prolongés. (14)

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Le texte original est disponible dans la référence.

² Ce mot est utilisé par le Dr Burrascano devant le congrès en 1993 : ce terme fait référence au fait que les antibiothérapies prescrites sont souvent des poly-antibiothérapies avec de nombreux traitements concomitants. La voie d'abord intraveineuse est aussi considérée comme agressive, elle provoque plus d'effets secondaires que la voie orale.

³ ILADS signifie : *International Lyme and Associated Diseases Society*

Au moins¹ depuis 2004, l'ILADS proposait sur son site internet un second guide qui sera évoqué dans le chapitre correspondant. La 16^{ème} et dernière version de ce guide, qui est rédigé exclusivement par le Dr JJ Burrascano, figurait à côté des recommandations de l'ILADS jusqu'à l'été 2018. (15)

3.1.3.1 Pourquoi évoquer l'ILADS et le Dr Burrascano dans une thèse française ?

Le « I » de ILADS signifie *International*. L'association a une section Européenne, et elle a par exemple organisé des conférences à Paris en Mai 2017. (16) (17)

L'ILADS a souvent été en première ligne pour défendre la théorie du « Lyme Chronique » et pour avancer la nécessité de traitements antibiotiques prolongés en dehors des Etats-Unis. L'ILADEF², qui se décrit comme une association sœur de l'ILADS, propose des formations internationales à des médecins. (18)

La description de la formation de l'ILADEF a pour vocation de toucher le monde entier, à titre d'exemple on pouvait récemment lire sur le site de cette association :

« aidez-nous à entraîner des médecins dans le monde entier [...] ». ³ (19)

En France, la *Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques (FFMVT)*, association française issue du regroupement de *France Lyme, LYM'P.A.C.T.* et *Relais de Lyme*, annonce par exemple sur son site internet, dans l'onglet « *la position de la FFMVT* » :

« *la FFMVT demande [...] la reconnaissance en France des recommandations de l'ILADS validées depuis le 21 septembre 2015 [...]* ». (20)

3.1.4 Qui est divisé par les thèses de l'ILADS ou celle du « Lyme Chronique » ?

3.1.4.1 Les infectiologues sont-ils divisés?

Aucun infectiologue n'a participé à la rédaction des recommandations de l'ILADS, que ce soit en 2004 parmi les 17 participants, ou en 2014 parmi les 3 signataires. (14) (21) Un directeur de la branche Européenne de l'ILADS, John Lambert, est infectiologue de formation. (16)

¹ Les archives qui remontent au-delà ne semblent pas exploitables.

² ILADEF signifie : *International Lyme and Associated Diseases Education Foundation*.

³ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Le texte original est disponible dans la référence.

En France, le Pr Perronne est un des rares¹ infectiologues de formation à avoir pris publiquement une position en faveur² des thèses de l'ILADS concernant la forme chronique de la maladie de Lyme : son positionnement n'est pas pour autant identique à celui de l'ILADS, et certains concepts avancés dans son livre *la Vérité sur la maladie de Lyme* sont éloignés des infections transmises par les tiques³.

3.1.4.2 Les autres médecins et scientifiques français sont-ils divisés ?

En France, un cri d'alarme de 100 médecins a été publié en 2016 dans l'Obs concernant la maladie de Lyme. Le Pr C Perronne est le plus connu et d'autres participent à la *Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques* (FFMVT). Ces médecins semblent très minoritaires en nombre, mais nous n'avons pas relevé de données chiffrées sur la question. Des données chiffrées existent concernant des difficultés potentielles sur le sujet de la maladie de Lyme.

Une enquête récente⁴ indique qu'une majorité des médecins généralistes répondant n'ont pas de difficultés dans la prise en charge d'une morsure de tique ni d'un érythème migrant ; mais 98% des 311 répondants éprouvent des difficultés de prise en charge lors de suspicion de maladie de Lyme dans les phases ultérieures. 87% se sentiraient mal à l'aise pour proposer une prise en charge en cas de persistance de symptômes après une morsure de tique. (23)

3.1.4.3 Les médias français sont-ils divisés ?

Une récente étude qui a utilisé les archives de l'Institut National Audiovisuel de 1987 à 2017 permet d'avancer des données précises sur cette question. (24)

Avant 2014, la maladie semblait peu médiatisée, et le temps de parole était en faveur des médecins qui soutenaient les recommandations officielles.

Le temps de parole télévisuel semble avoir augmenté et basculé après 2014 :

Le Pr Perronne a participé à 22 des 49 reportages qui ont eu lieu depuis Juin 2014. Dans la presse écrite, il est présent dans 22 des 89 articles publiés entre fin 2014 et fin 2017.

¹ Le Dr R Ghazzi, président de la FFMVT, semble avoir une position proche à celle du Pr Perronne sur la question, mais pas identique et moins médiatisée. Une troisième infectiologue était signataire d'une tribune de 100 médecins.

² Il a organisé la conférence de l'ILADS à Paris en mai 2017, il en parle favorablement dans son livre *La Vérité sur la maladie de Lyme* : une partie de ses informations proviennent de l'ILADS. (22)

³ Il évoque son expérience sur des infections masquées ou cachées qu'il n'assimile pas à la maladie de Lyme.

⁴ L'étude est en France, mais la localisation précise n'est pas spécifiée : celle-ci peut avoir une influence importante sur les réponses.

Les médecins en faveur des recommandations officielles ont participé à 11 des 49 reportages qui ont eu lieu depuis cette date. Ils sont présents dans 18 des 89 articles rédigés par la suite.

Les témoignages des patients sont nombreux : ils sont présents dans 34% des articles et ce sont plutôt eux qui évoquent des traitements antibiotiques prolongés.

A de rares occasions, des médias pour le grand public ont mis la maladie de Lyme au premier plan. Ils ont parfois pris position en faveur de la thèse dite « alternative ».

Le magazine *l'Obs* a par exemple publié un numéro dont la couverture était dédiée à cette maladie : *ENQUÊTE EXCLUSIVE : Maladie de Lyme : l'épidémie qu'on vous cache.* (25)

Paris Match titre : *Maladie de Lyme, le tueur masqué.* (26)

Le journal *Sud-Ouest* propose : « *Transmise par les tiques, la maladie de Lyme fait silencieusement des ravages* ». La provenance d'informations contenues dans l'article pose question, comme par exemple l'affirmation que « *les médecins ne sont toujours pas autorisés¹ à utiliser d'autres tests comme le Western-Blot, qu'ils jugent plus fiable* ». (27)

La maladie de Lyme n'a pas été massivement² médiatisée : les articles sont rares en nombre absolu. Selon le BEH, 35% des français n'ont jamais entendu parler de la maladie de Lyme. Inversement, des patients concernés s'informent sur la question de manière intense. (24) (28)

L'orientation des informations dépend souvent de la personne qui témoigne : le faible nombre de journalistes ayant des formations scientifiques ou médicales et le très faible nombre de journalistes pouvant consacrer du temps à la maladie de Lyme pourraient être à la source de reportages ne prenant en compte qu'un aspect superficiel ou qu'une seule vision de la question.

3.1.4.4 Les Français sont-ils divisés ?

Nous n'avons relevé aucune donnée chiffrée concernant l'adhésion de la population aux recommandations officielles sur la maladie de Lyme (ML).

On peut remarquer que des patients sont très actifs sur le sujet de la ML. Ils sont parfois dans des associations, et certains témoignent dans des médias. Les plus actifs semblent très majoritairement pencher en défaveur des recommandations officielles.

Des données chiffrées ne sont pas indispensables pour constater les divisions provoquées par la maladie de Lyme : le processus de la HAS qui a abouti à la révision des recommandations sur

¹ Ce test peut être prescrit par tout médecin en France, mais il n'est pas recommandé d'emblée et il n'est remboursé qu'en cas de positivité d'un premier test habituellement décrit comme étant plus sensible.

² Un exemple de médiatisation intense concernerait plutôt la grippe H1N1 en 2009. Le nombre de reportage et le nombre d'articles sur la maladie de Lyme est peu élevé en valeur absolue. (24)

les maladies transmises par les tiques en 2018 a été retardé plusieurs fois. Une fois publié, le texte validé par la HAS a été approuvé par la FFMVT mais il a été rejeté par l'académie de médecine, la SPILF et par d'autres collègues d'enseignants dont celui de médecine générale. Cet épisode n'est qu'un signe récent des divisions provoquées par ce sujet complexe. (29)

3.1.5 Un résumé du paradigme principal et d'un paradigme alternatif

Pour conclure ces généralités qui permettent de situer l'historique et la situation actuelle, Nous proposons un résumé des deux paradigmes principaux qui concernent la ML.

-Le paradigme « principal » ou officiel correspond aux recommandations officielles françaises élaborées en 2006 qui sont proches mais non identiques aux recommandations de l'IDSA. La maladie est parfois difficile à diagnostiquer mais les atteintes décrites aux différents stades sont précisées. Les sérologies tardives sont considérées comme fiables. Le traitement antibiotique recommandé ne dépasse jamais 30 à 90 jours, un seul traitement est habituellement suffisant et un deuxième peut être prescrit en cas d'amélioration incomplète. En absence d'autre diagnostic, des symptômes persistants après des traitements bien conduits sont attribués des séquelles ou à des phénomènes immunitaires qui ne répondent pas aux traitements antibiotiques. (30)

-Le paradigme dit « alternatif », souvent assimilé au « Lyme Chronique », correspond à la théorie défendue de manière internationale par l'ILADS et parfois par des acteurs français. Dans cette définition, la maladie est considérée épidémique, des symptômes subjectifs prolongés peuvent être les seuls signes de la maladie et les sérologies tardives ne sont pas considérées comme fiables. Une infection à *B burgdorferi* *sl* qui serait résistante et chronique provoquerait divers symptômes persistants qui nécessiteraient parfois des traitements anti-infectieux très prolongés, tant que les symptômes persistent. (31)

3.2 La maladie de Lyme se transmet-elle seulement par des tiques ?

3.2.1 Se souvient-on toujours d'une morsure de tique ?

Les sources dites officielles et alternatives se rejoignent sur ce fait : dans la moitié des cas, un patient atteint de la maladie de Lyme ne se souvient pas d'une morsure de tique. Les nymphes de tiques, impliquées dans la transmission de la maladie chez l'homme, ne provoquent pas de douleur lors de leur morsure. Elles mesurent entre 1 et 2 mm et elles peuvent passer inaperçues.

En absence de souvenir de morsure, l'anamnèse peut retrouver un facteur d'exposition potentielle aux arthropodes. (30) (21)

3.2.2 La maladie de Lyme peut-elle être transmise sexuellement ?

3.2.2.1 Description initiale de l'exploration sur la transmissibilité sexuelle de la ML

Lors des recherches, nous avons constaté qu'une partie des patients étaient inquiets à l'idée que la maladie de Lyme puisse se transmettre par voie sexuelle. Les 18 pages de discussions sur le sujet sur le Forum de l'association *France Lyme* en sont un exemple, de même que l'onglet de prévention dédié à la transmission sexuelle sur le site de l'association *Lyme Sans Frontières*. (32)

Les recommandations officielles françaises et états-uniennes de 2006 n'évoquent pas ce mode de transmission. (30)

Le Haut Conseil de la Santé Publique, qui s'est penchée sur cette question dans un rapport complémentaire en 2016, a conclu à l'absence de preuve d'une transmission sexuelle, tout en ouvrant la voie à des recherches supplémentaires. (33)

3.2.2.2 Quels sont les arguments en défaveur d'une transmission sexuelle ?

Nous avons relevé plusieurs arguments qui vont à l'encontre d'une transmissibilité sexuelle.

-Les rares études sur l'animal relevées ne démontrent pas de transmission sexuelle de la ML : une étude sur des rats et une autre sur des hamsters n'ont noté aucune transmission. (34) (35)

-La prévalence de la ML est très liée à l'exposition aux lieux où des vecteurs compétents sont présents. Des zones épargnées affichent une prévalence de la maladie de 0% (36). Inversement, dans des zones exposées, prévalence et séroprévalence peuvent être élevés : la séroprévalence peut atteindre environ 25% dans des populations de chasseurs et de gardes forestiers, 26 à 28% chez des pratiquants de courses d'orientations dans des zones à risque, ou encore 53% chez des agriculteurs âgés d'Europe centrale. (37) (38) (39) (40)

-Les tiques sont l'hôte naturel de *Borrelia burgdorferi* *sl* qui peut s'y multiplier jusqu'à atteindre une concentration suffisante. La quantité de bactéries est déterminante pour provoquer une

infection. Des facteurs médiés par la tique favorisent en outre la transmission de la maladie. (41)
(42) (43)

-Nous n'avons pas relevé de cas de transmission sexuelle publié chez l'humain ni chez l'animal.

3.2.2.3 Sources soutenant la transmissibilité sexuelle de la maladie de Lyme

Voici quelques exemples de questionnements qui circulent sur le sujet, sans compter les commentaires de patients ou de citoyens:

-Le journal SudOuest a traduit et publié un article de H Elsheikha¹ en Mai 2016 dont le titre était ***la maladie de Lyme est une vraie bombe à retardement***. Il est écrit dans cet article :

« Plus inquiétant, la bactérie *Borrelia* peut aussi se transmettre d'une personne à l'autre via la salive, les transplantations d'organes, les transfusions sanguines, les rapports sexuels ou le lait maternel. » (45)

Deux liens hypertextes sont avancés dans ce paragraphe pour prouver la possibilité de la transmission sexuelle : ces deux liens distincts se basent indirectement sur une unique étude de MJ Middelveen *et al.* qui ne prouve pas de transmission sexuelle², et sur laquelle nous reviendrons. (45)³

-Un article de 2017 publié dans *la Revue Francophone des Laboratoires* relaie l'inquiétude d'une transmission sexuelle, dont la réalité est avancée par « *d'éminents spécialistes comme le Pr Luc Montagnier* ». (46)

-L'association *Lyme Sans Frontières* propose un onglet de prévention sur la transmission sexuelle de la ML qui se base sur la même étude de MJ Middelveen *et al.*. Un des auteurs, RB Stricker, est cité sur le site de l'association :

« *il y a toujours un risque d'attraper la maladie de Lyme dans la forêt, suite à une morsure de tique. Mais il y a un risque encore plus grand d'attraper la maladie de Lyme dans un lit* ». (32)

-Sur France 5, le Pr Perronne apporte une réponse plus nuancée à la question de la transmission sexuelle: « [...] *Il existe quelques rares publications qui disent qu'on a trouvé de faibles quantités de Borrelia dans le sperme, dans les sécrétions vaginales. [...] Je pense que ça existe*

¹ Professeur associé de parasitologie au Royaume-Uni et membre de l'*European Scientific Counsel for Companion Animal Parasites* (ESCCAP). Son article a aussi été publié par des journaux anglophones. (44)

² L'étude avance que des bactéries *B burgdorferi* peuvent se trouver dans les sécrétions génitales de patients non traités.

³ Le lien archivé contient l'article de *Sud-Ouest* : on peut cliquer sur les deux liens hypertextes qui sont archivés et accessibles via l'archive de l'article.

mais je ne sais pas si c'est vraiment le phénomène majeur ». Le Pr Perronne fait visiblement lui aussi référence à l'étude publiée par MJ Middelveen et al. (47)

-Le site internet *Lanutrition.fr* (48) et un site internet très bien référencé¹ proposant des traitements alternatifs pour Lyme (49) reprennent aussi l'étude de MJ Middelveen *et al.* en affirmant qu'il existe une transmissibilité sexuelle dans la maladie de Lyme.

Au final, les sources explorées qui questionnent ou affirment la réalité de la transmission sexuelle de la maladie de Lyme se rapportent ces dernières années systématiquement à la même étude de MJ Middelveen *et al.*, dévoilée le 25 Janvier 2014 en conférence puis publiée dans la revue *F1000 Research* en Décembre 2014². (50)

Cette étude de 2014 est aussi la seule à être citée en faveur d'une transmission sexuelle dans le rapport de 2016 du Haut Conseil de la Santé Publique. (33)

Nous avons trouvé et lu une autre étude en faveur de la transmissibilité sexuelle de la ML, mais cette publication de 2015 par MJ Middelveen et RB Stricker n'apportait pas de nouvelles données expérimentales. (51)

3.2.2.4 Que dit cette étude sur la transmission sexuelle de la maladie de Lyme ?

Le titre de l'étude de 2014 de MJ Middelveen *et al.* est : « *Culture et identification de spirochètes Borrelia dans des sécrétions vaginales et séminales humaines* ». ³ (50)

L'étude conclut dans son résumé que :

« *La culture de spirochètes Borrelia viables dans des sécrétions génitales suggère que la maladie de Lyme pourrait être transmise par un contact intime entre deux personnes.* »⁴

Pour synthétiser :

-L'étude **affirme** que des bactéries *Borrelia burgdorferi* cultivables peuvent être retrouvées dans les fluides génitaux de patients masculins et féminins.

-L'étude **suggère** la possibilité d'une transmission sexuelle : la méthodologie utilisée ne pourrait pas prouver l'existence d'une transmission sexuelle.⁵

¹ 1^{er} résultat en cherchant le mot « Lyme » dans le moteur de recherche Google en Juin 2018.

² Date de la première version de la publication.

³ Traduit de l'Anglais (référence : (50))

⁴ Traduit de l'Anglais : « *The culture of viable Borrelia spirochetes in genital secretions suggests that Lyme disease could be transmitted by intimate contact from person to person.* »

⁵ On pourrait prouver une transmission sexuelle avec des études animales : les deux seules que j'ai trouvé, sur des rats et des hamsters, concluaient à une absence de transmission sexuelle: (34) (35))

-Seule cette étude apporte des données expérimentales¹ en faveur d'une transmission sexuelle.

3.2.2.5 Analyse de cette étude de MJ Middelveen et al.

Il nous a semblé prématuré qu'un auteur avance « *qu'il y a un risque encore plus grand d'attraper la maladie de Lyme dans un lit* » en se basant sur sa propre étude qui ne conclut pas cela. Une analyse plus précise nous a invités à être sceptiques vis-à-vis des conclusions de cette étude.

3.2.2.5.1 Observation n°1: critique des méthodes par deux relecteurs

Contexte : l'étude de MJ Middelveen et al. est publiée dans la revue F1000 Research. La revue a pour ligne éditoriale de publier tout ce qui semble acceptable : la publication est d'abord publiée, puis des relecteurs approuvent ou désapprouvent et commentent l'étude. (52)

Les auteurs de la publication peuvent participer au choix de leurs relecteurs.

Le contrôle scientifique de la publication semble minimal.

Un point positif de cette revue est que le processus de relecture et les commentaires des relecteurs sont transparents pour tous les lecteurs. (52)

Le premier relecteur, Samuel T Donta, a désapprouvé la première version de l'étude avec 9 objections qui ont été partiellement prises en compte pour la publication d'une 2^{ème} version de l'étude. Le Dr Donta est décrit favorablement par l'association *Lymedisease.org*, qui milite en faveur du « Lyme Chronique ». (50)

Monica E Embers, la troisième relectrice, a émis des remarques qui ont semblé plus importantes. Il s'agit d'une biologiste américaine qui s'est spécialisée dans la maladie de Lyme et elle travaille à la Bay Area Lyme Foundation (53), une association qui effectue des recherches sur la maladie de Lyme et qui semble légèrement pencher en faveur² de TAML.

Ses études sur des singes sont souvent citées par des défenseurs des TAML. Par exemple, son étude de 2012 fait partie des 3 études sélectionnées sur le site de la *FFMVT* dans l'onglet « *données scientifiques - Études en soutien de la forme chronique de la maladie* » (56).

Une autre étude publiée par ME Embers en 2017 est régulièrement reprise en faveur du Lyme Chronique. (57) (58)

¹ On peut trouver une autre publication RB Stricker et MJ Middelveen de 2015 qui résume tous les arguments en faveur de la transmission sexuelle de la maladie, mais sans apporter de nouvelles données expérimentales. (51)

² En se basant par exemple sur la participation du Dr Horowitz au comité consultatif, sur la présentation de la maladie de Lyme sur le site de la fondation: la faible sensibilité précoce de la sérologie est soulignée mais la sensibilité tardive n'est pas évoquée, etc... (54) (55).

Dans son commentaire de relecture, ME Embers émet des remarques importantes qui sont partiellement listées ci-dessous : (50)¹

-La plupart des images microscopiques qui sont annoncées comme étant *B burgdorferi* ne correspondent pas à la morphologie de cette bactérie, ou sont obtenues avec des méthodes qui ne sont pas spécifiques pour des spirochètes. Seule l'image 2A semble bien correspondre à la morphologie de *B Burgdorferi*, mais il y a un doute sur le fait que l'image corresponde à la coloration annoncée dans la méthode.

-D'amples contaminations par d'autres bactéries sont clairement visibles sur les images. Il n'est pas possible de comparer les images avec celles des sujets sains.

-Des interprétations de séquences de PCR sont trompeuses (notamment les séquences 10 et 11).

-Un article de *Australian Biologics* cité pour décrire la méthode du laboratoire est incompatible avec des données externes.

-La sonde ADN *FlaB* utilisée pour l'hybridation moléculaire² n'est pas validée³, et sa spécificité est incertaine.

Par la suite, après relecture de la troisième et dernière version de cette publication, ME Embers finit par conclure : « *Je pense avoir un niveau approprié d'expertise et je ne considère pas que [ce travail] ait un niveau scientifique acceptable* ».

Seule la sérologie semble épargnée par les critiques de ME Embers. Ce test est cependant réalisé selon les critères internes⁴ du laboratoire *IgeneX*⁵.

3.2.2.5.2 Observation N°2 : des conflits d'intérêts non détaillés ?

La définition de la notion de conflit d'intérêts est rappelée dans le préambule de ce travail.

Il est précisé dans l'étude de Middelveen qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt. (50)

L'étude précise que les examens sont réalisés dans 3 laboratoires indépendants.

¹ Les commentaires des relecteurs sont situés en bas de la version 3 de la revue publiée.

² L'hybridation moléculaire consiste à cibler une portion d'ADN ou d'ARN avec une molécule fluorescente qui se fixe sur la séquence ciblée.

³ Selon le protocole, la méthode de sonde a été développée par E Sapi, la 3^{ème} auteure, par une observation **non** publiée. 12 images de 6 échantillons sondés sont en pièce jointe pour montrer la spécificité. 3 lignes après avoir affirmé la spécificité des sondes avec l'observation non publiée et les images, les auteurs écrivent au conditionnel: «*Par conséquent, elles [les sondes] semblent être spécifiques*». Texte original : « *Thus the probe appears to be specific* »

⁴ Nous n'avons pas trouvé d'étude de validation pour les tests de *IgeneX*. Le site internet de cette société rappelle les critères de la CDC et ses critères *in-house*, mais on ne peut pas en déduire une sensibilité et une spécificité. (59)

⁵ Laboratoire fondé par Nick Harris, qui est un des membres fondateurs de l'ILADS. (60)

Il découle de ces observations les questions suivantes :

-Y-a-t-il des conflits d'intérêts visibles et non déclarés?

-Les 3 laboratoires, qui sont en réalité 4 comme nous le constaterons, sont-ils bien indépendants?

3.2.2.5.2.1 Le laboratoire Australian Biologics

Le protocole de l'étude précise que les PCR et le séquençage sont réalisées soit chez *Australian Biologics*, soit dans le laboratoire de l'unité biologique de l'université New Haven.

3 auteurs de l'étude travaillent dans le laboratoire australien : la 2^{ème} auteure, Jennie Burke, est la directrice de ce laboratoire. Les 6^{ème} et 7^{ème} auteurs, Y Wang et A Franco, sont des employés. (50)

Plusieurs informations contextuelles concernent *Australian Biologics* : (61)

-Il n'y a pour l'instant pas de cas avéré de maladie de Lyme acquise en Australie. Les tiques qui transmettent habituellement la maladie sont absentes de l'île. (36) (62)

-*Australian Biologics* est le seul laboratoire Australien conseillé par la *Lyme Disease Association of Australia*. (63)

-Une part substantielle¹ ou majeure² des revenus de *Australian Biologics* proviennent de patients australiens qui suspectent avoir une maladie de Lyme.

-La page de présentation des tests pour la maladie de Lyme sur le site de *Australian Biologics* est la première à apparaître dans le menu, cette page indique en haut en gras : (64)

« *Si vous avez expérimenté n'importe quel symptôme ci-dessous, vous pouvez être infecté* ».

Sous cette annonce figurent des symptômes fréquents parmi lesquels : douleurs, fatigue, maux de tête, anxiété, insomnie, dépression, troubles intestinaux, malaise, douleur abdominale, infection, faiblesse...

Le laboratoire *Australian Biologics* est-il indépendant, comme le protocole de l'étude le précise? L'activité principale du laboratoire nous invite à penser qu'il y a un conflit d'intérêt et la

¹ La place qu'occupe la maladie de Lyme et les argumentaires liés sur le site de ce laboratoire sont prépondérantes. Les autres tests proposés (alimentaires et toxicologiques) peuvent aussi s'appliquer aux patients qui peuvent suspecter être atteints de maladie de Lyme.

² Les 9 études auxquelles le laboratoire a participé sont en faveur du Lyme Chronique et/ou de la maladie des Morgellons qui est évoquée plus loin : le sujet est très prépondérant.

directrice de *Australian Biologics* avait précédemment participé à une étude sur les *Morgellons*¹ avec E Sapi de l'unité de New Haven, avec MJ Middelveen et RB Stricker. (65)

Pour résumer le conflit d'intérêt :

- Il n'y a pas de cas reconnu de maladie de Lyme contractée sur le sol australien.
- Le chiffre d'affaires de *Australian Biologics* dépend du nombre de patients australiens qui financent un test diagnostique pour rechercher une maladie de Lyme.
- Favoriser l'idée qu'une transmission sexuelle existe pourrait directement majorer le nombre de tests commandés à *Australian Biologics* : il s'agit du seul laboratoire Australien conseillé par l'association *Lyme Disease Association of Australia*.

3.2.2.5.2.2 Le *Lyme Disease Research Group*

Quatre des auteurs de l'étude font partie du *Lyme Disease Research Group (LDRG)* de l'Université de New Haven².

E Sapi, la troisième auteure de l'étude, dirige ce LDRG. (66)

E Sapi et son unité contribuent à la recherche sur la maladie des *Morgellons* (cf chap. 3.5.4).

Le LDRG reçoit des donations de patients et d'associations qui militent en faveur du « Lyme chronique ». Les associations *Lyme Disease Association* et *Lymedisease.org*³ font partie des donateurs. (66)

La *Tick Borne Disease Alliance* annonçait en 2013 avoir financé le LDRG durant les 5 années précédentes. (68)

E Sapi, directrice du LDRG, a durant la même période coproduit des recherches en faveur du « Lyme Chronique » et des *Morgellons* avec la directrice de *Australian Biologics* nommée *J Burke*, avec *MJ Middelveen*, avec *RB Stricker*⁴ et avec *P Mayne* de l'ILADS.

Ces 4 acteurs ont reçu une dotation conjointe de la CEHF⁵ pour une étude sur la maladie des *Morgellons* publiée début 2013. (65)

¹ La « maladie des *Morgellons* » n'a pas d'existence démontrée : elle sera évoquée dans le chapitre sur les acteurs.

² D'après la description des auteurs sur PMC : (50).

³ La *Californian Lyme Disease Research Association* a été renommée en *Lymedisease.org* en 2011. (67)

⁴ RB Stricker, le 11^{ème} auteur, est évoqué dans le chapitre sur les acteurs. Il avait été condamné pour la falsification d'une étude sur un test diagnostique pour le VIH en

⁵ La Charles E Holman Foundation, qui finance la recherche sur les *Morgellons*, est évoquée dans le chapitre sur les *Morgellons*.

En 2013 aussi, 3 auteurs de l'étude sur les sécrétions génitales (RB Stricker, MJ Middelveen, P Mayne) participaient à la fois aux organes de consultation de la CEHF et à l'étude financée par le CEHF.¹ (65) (70) (69)

En résumé concernant le LDRG :

-Le LDRG dépend financièrement d'associations qui sont en faveur de TAML : une étude qui n'abonderait pas dans les sens des TAML pourrait diminuer les dons pour le LDRG.

-Une étude financée par le CEHF sur les *Morgellons* début 2013 réunissait déjà MJ Middelveen, RB Stricker, E Sapi du LDRG, J Burke de *Australian Biologics*, et P Mayne. 3 de ces auteurs faisaient partie en 2013 des organes médicaux et scientifiques de la CEHF, et les 5 ont participé à la présente étude sur les sécrétions génitales tout en indiquant que les différents laboratoires sont indépendants.

3.2.2.5.2.3 Le laboratoire Mc Clain Laboratories

Ce laboratoire fournit des services à d'autres laboratoires, y compris pour de la recherche.

D'après le protocole, ce laboratoire a réalisé des cultures et une partie des immunofixations avec la méthode de MJ Middelveen. Il a produit une partie des images microscopiques. Ce laboratoire ne semble jamais impliqué dans l'interprétation des résultats ni dans l'identification des spirochètes et aucun employé de ce laboratoire ne semble faire partie des auteurs.

En résumé : ce laboratoire ne semble pas présenter de conflit d'intérêt et aucun des 11 auteurs ne travaille dans ce laboratoire. Selon le protocole, le laboratoire n'est pas impliqué dans les étapes sensibles de l'étude.

3.2.2.5.2.4 La participation du laboratoire IgeneX pour l'inclusion des sujets

Malgré le fait que le protocole annonce 3 laboratoires, il y en a bien 4. *IgeneX* est ce 4^{ème} laboratoire.

Selon le protocole de l'étude de MJ Middelveen *et al.* toutes les sérologies de Lyme étaient réalisées dans le laboratoire de *IgeneX*. (50)

IgeneX est le premier laboratoire non conventionnel spécialisé dans les piqûres de tiques. *IgeneX* a été fondé en 1991 par Nick Harris, un membre fondateur de l'*ILADS*. (71)

¹ MJ Middelveen et son mari R Allan étaient 2 des 4 membres du conseil scientifique de cette fondation *CEHF*. (69) RB Stricker et P Mayne étaient tous deux conseillers médicaux de cette fondation. (70)

Ce laboratoire est décrit comme non conventionnel car ses tests n'ont pas fait l'objet de validation externe. Les tests de IgeneX sont réalisés avec des critères internes, cette pratique étant légale aux Etats-Unis sous certaines conditions. (59)

Les revenus de ce laboratoire proviennent exclusivement de tests sur des pathologies transmises par les tiques. Le site internet de IgeneX évoque principalement la maladie de Lyme. (72) (73)
Ce laboratoire sera aussi évoqué dans le chapitre sur le diagnostic.

Pour résumer le conflit d'intérêt sur IgeneX :

-les revenus de IgeneX proviennent des patients qui s'inquiètent d'avoir une maladie de Lyme ou une autre maladie transmise par des tiques et qui s'orientent vers des tests non conventionnels.

3.2.2.5.2.5 Résumé des conflits d'intérêts potentiels

-Les 3 laboratoires de l'étude sont décrits comme indépendants, cependant, deux de ces laboratoires mènent ensemble des recherches en faveur de TAML et sur les *Morgellons*. *Australian Biologics* et *IgeneX* ont pour activité principale de fournir des tests non remboursés pour la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques, tandis que le 3ème laboratoire (LDRG) reçoit des financements associatifs substantiels qui pourraient être influencés par le résultat des recherches.

-Les revenus de 9¹ des 11 auteurs proviennent en partie ou en totalité de patients et d'associations qui s'intéressent à la maladie de Lyme ou au « *Lyme Chronique* ». Les 2 autres auteurs, qui ont des revenus de nature inconnue, sont des médecins membres de l'ILADS.

-Les revenus des auteurs et laboratoires pourraient se majorer suite à cette recherche si des patients ou proches de patients qui s'inquiètent d'une transmission sexuelle commandent des tests de dépistage non remboursés dans ces laboratoires.

¹ Il y a 3 employés de *Australian Biologics*, 4 de l'unité LDRG, MJ Middelveen reçoit des financements d'associations pro-TAML pour ses nombreuses autres études, idem pour RB Stricker qui est un LLMD, et les 2 derniers auteurs sont décrits comme des « *membres de l'ILADS* » sans que l'on sache s'ils sont salariés ou LLMD.

3.2.3 Une transmission de maladie de Lyme est-elle possible sans tique ?

3.2.3.1 Par passage placentaire, par transfusion sanguine, par lait maternel

Un rapport du HCSP de 2016 propose une revue de littérature récente sur tous ces modes de transmissions, qui étaient relativement peu abordés dans les recommandations françaises de 2006 et qui inquiètent parfois des patients.

Nos explorations ont principalement consisté à rechercher des études publiées sur PubMed en les classant par ordre de date et en explorant celles publiées : suite à quelques requêtes puis à la recherche « (lyme OR burgdorferi) AND (transfusion OR pregnancy OR maternal OR milk OR breastfeeding) », aucun titre ou aucun résumé d'étude postérieur à 2016 parmi les 252 résultats ne nous a semblé pertinent pour apporter de nouvelles données. (30) (33)

Le HCSP ne rapporte aucun cas d'infection par le lait maternel, ni par transfusion sanguine. La transmission trans-placentaire semble incertaine, mais il semble y avoir un sur-risque sur le déroulement de la grossesse en cas d'infection aiguë non traitée (tandis qu'une infection ancienne ne semble pas associée à des complications). (33)

3.2.3.2 Transmission par un autre arthropode que la tique en zone endémique ?

Lors des explorations sur la maladie de Lyme, quelques données sur de possibles transmissions par d'autres arthropodes ont émergé.

-Une publication concernait la transmission d'une maladie de Lyme par une mouche piquante sur le torse d'un patient à Old Lyme en 1990. La narration de ce cas est convaincante, mais cela ne suffit pas à prouver la transmission par cette mouche piquante. (74)

-Une étude menée dans le Connecticut en 1988 montrait une prévalence de *Borrelia burgdorferi* *sl* de 0 à 14.3% chez différentes espèces de mouches piquantes et de moustiques dans des forêts. Au microscope, les bactéries étaient moins nombreuses chez les moustiques que chez les mouches piquantes. Il était rappelé que *B burgdorferi* ne survivait que 6 jours chez des moustiques expérimentalement infectés.

7 hamsters ont par la suite été soumis à de nombreux¹ moustiques dont au moins 1 par hamster portait des bactéries *Borrelia burgdorferi* *sl*. Un de ces hamsters a eu une séroconversion après les piqûres, mais *Borrelia burgdorferi* *sl* n'a pu être isolée sur aucun de ces 7 animaux. La

¹ 5 des 7 hamsters ont subi 113 moustiques chacun.

séroconversion pourrait provenir d'une quantité non infectante de bactéries, ou de la transmission de fragments de bactéries. (75)

-Le résumé d'une étude expérimentale russe de 1999 indique que l'arthropode hématophage *Ornithonyssus bacoti* peut transmettre la maladie de Lyme à des souris blanches. L'étude ne semble ni confirmée ni infirmée par une autre équipe. Seul son résumé était accessible¹. (76)

-Une étude de 2007 en Pologne sur 1699 tiques et 2862 moustiques femelles relevait *Borrelia burgdorferi* *sl* chez 16% des tiques et chez 1.7% des moustiques, sans tester la transmission par ces moustiques porteurs. Seul le résumé de cette étude était accessible². (77)

Pour résumer ces 4 publications :

-nous relevons la présence de bactéries *B burgdorferi* *sl* chez diverses espèces d'arthropodes hématophages en zone endémique ;

-une séroconversion chez un hamster est décrite après une exposition à des moustiques ;

-une publication ancienne et unique concerne un possible cas de transmission de maladie de Lyme par une mouche piquante ;

-il y a plus de bactéries *B burgdorferi* dans des mouches piquantes que dans des moustiques au microscope selon une autre étude ;

-nous relevons la possibilité de transmissions de ML à des souris par *Ornithonyssus bacoti* dans une étude qui reste à confirmer.

Par conséquent, il nous semble plausible qu'une mouche piquante, que *Ornithonyssus bacoti* ou que d'autres arthropodes hématophages puissent accidentellement provoquer des séroconversions et éventuellement des infections dans des zones endémiques.

¹ Il doit être possible de se procurer la publication en russe dans la revue d'origine, mais elle n'a pas été traduite en Anglais.

² Il doit être possible de se procurer la publication originale polonaise, mais elle n'a pas été traduite en Anglais.

3.2.4 Synthèse de nos explorations sur la transmissibilité de la ML sans tiques

▪ **Résumé sur la transmission de la ML par voie sexuelle**

-Les diverses sources relevées qui avançaient la réalité ou la possibilité d'une transmissibilité sexuelle ne citaient qu'une seule étude de nature expérimentale.

La méthode de cette étude ne pouvait pas démontrer une transmission sexuelle : cette étude pouvait seulement démontrer la présence de *B. burgdorferi* dans des sécrétions génitales.

Plusieurs arguments nous invitent à penser que les méthodes d'identification utilisées durant cette étude ne sont pas fiables.

Plusieurs liens et conflits d'intérêts non déclarés sont relevés.

Un des auteurs de l'étude avance publiquement des interprétations que l'étude ne démontre pas.

-A l'opposé, deux études expérimentales, des arguments épidémiologiques et l'absence de cas publié plaident en défaveur d'une transmission sexuelle.

Finalement, la transmissibilité sexuelle de la ML nous semble hautement improbable.

▪ **Résumé sur la transmission placentaire, sanguine, par allaitement**

-Nous ne relevons pas de nouvelles données depuis la publication du rapport du HCSP.

▪ **Résumé sur la transmission de la ML par d'autres arthropodes que la tique**

-En zone d'endémie seulement, une transmission accidentelle par d'autres arthropodes que la tique semble plausible d'après les données explorées.

-Il semble possible que la plupart des vecteurs alternatifs, inadaptés à *B. burgdorferi*, soient à l'origine de séroconversions plutôt que d'infections. Il est possible que certains vecteurs soient incapables de provoquer des formes primaires de maladie de Lyme : cela serait compatible¹ avec le fait que les patients se souviennent moins souvent de morsures de tiques dans les formes secondaires. (30)

¹ On pourrait aussi expliquer le moindre souvenir d'une tique par le fait que la phase secondaire est généralement plus tardive : le patient a le temps d'oublier la morsure. Si la tique reste attachée moins longtemps et qu'elle est de petite taille, elle est aussi plus difficile à détecter.

3.3 Tests diagnostiques, maladie de Lyme et symptômes chroniques

Durant une maladie de Lyme, les bactéries *Borrelia burgdorferi sensu lato* sont soit absentes, soit présentes en très faible concentration dans le sang. Sur un prélèvement sanguin, la sensibilité des cultures et des PCR est faible. Hormis dans les premières semaines et l'érythème migrant, les sérologies sont considérées comme les plus fiables en terme de sensibilité/spécificité. La sérologie sanguine, examen recommandé uniquement dans les atteintes secondaires et tardives, est à l'origine de la plupart des interprétations conflictuelles qui concernent le diagnostic de la ML. (30) (78)

Le sujet des tests diagnostiques est souvent apparu comme primordial lors de l'acquisition des données. Nous avons résumé des points importants et conflictuels dans les 3 sous-chapitres décrits ci-dessous :

La partie 3.3.1 évoquera les **sérologies sanguines**, qui donnent lieu à la majorité des controverses.

Dans la partie 3.3.2, les **PCR** seront évoquées à travers l'exploration de la signification de la persistance d'ADN bactérien.

La partie 3.3.3 abordera quelques **tests diagnostiques non validés** qui sont proposés à des patients.

La partie 3.3.4 évoquera brièvement le lien entre ML et symptômes chroniques aspécifiques.

3.3.1 Sérologies sur prélèvement sanguin et controverses associées

3.3.1.1 Avant-propos concernant les sérologies dans la maladie de Lyme

Le test sérologique sanguin recommandé est réalisé en deux temps : un test ELISA global ou quantitatif est réalisé en 1ère intention, et un test de confirmation qualitatif (Western-blot ou immunoblot) considéré comme moins sensible est recommandé en confirmation. Ce second test est recommandé (et remboursé) lorsque le premier test est positif. (30)

Dans le sang, les anticorps IgM et IgG mettent plusieurs semaines à apparaître lors d'un contact avec *Borrelia burgdorferi*. La sensibilité des examens sérologiques, très faible la première

semaine, est très dépendante du délai par rapport à la morsure et elle augmente avec le temps. Par conséquent, aucun examen n'est conseillé durant la phase primaire ou précoce, et les recommandations précisent que les sérologies précoces n'ont pas la fiabilité des sérologies tardives. (30) (79)

Après une séroconversion, un individu séropositif le reste des années, et souvent à vie. Cet individu n'est cependant pas protégé contre une réinfection lors d'une nouvelle exposition à la maladie de Lyme. (30) (79)

La sensibilité sérologique est considérée comme excellente dans les infections tardives, mais nous avons eu des difficultés à trouver un chiffre précis chez l'humain car les études classent les sérologies en fonction de l'atteinte (érythème migrant, neuroborréliose, arthrite, Acrodermatite Chronique Atrophiante ou ACA, etc.) plutôt que selon la date du contact infectant. Un classement chronologique chez l'humain n'est pas toujours possible: le contact avec une tique est parfois oublié et il peut y avoir eu plusieurs contacts potentiellement infectants, ce qui rend la chronologie incertaine. (30)

En 2016, une méta-analyse des caractéristiques des sérologies européennes retrouvait, en se basant sur des cas avérés de ML, une sensibilité moyenne de 50% au stade primaire de l'érythème migrant ; 73% au stade de neuroborréliose incluant potentiellement des neuroborrélioses précoces (et n'incluant pas la sérologie sur LCR) ; 95% dans les cas d'arthrites de Lyme (qui ne semblent pas décrites durant les deux premières semaines après une morsure) ; et 97% dans l'ACA (la lésion la plus tardive, provoquée par *B. afzelii* (80) (81)). Les études menées avant l'année 2000 avaient en moyenne une moins bonne sensibilité et spécificité. Cette méta-analyse auquel le CNR¹ français participait précisait que les résultats doivent être interprétés avec prudence : des résultats étaient hétérogènes et les études présentaient toutes des risques de biais. Cette étude récente rappelait l'importance de la chronologie dans l'interprétation de la sensibilité. (82)

D'autres publications relevées nous ont permis de noter que beaucoup de sujets sont séropositifs pour la ML et en bonne santé : des populations à risque étudiées qui comportent près de 25% de séropositifs (comme les coureurs d'orientation) ne présentent pas plus de symptômes que le reste de la population. La plupart des séroconversions sont asymptomatiques. (37) (38) (39) (40)

¹ Centre National de Référence.

3.3.1.2 Des tests commerciaux hétérogènes sur le marché ?

Un rapport du HCSP de Décembre 2014 avait permis de faire le point sur les tests sérologiques commercialisés en France. Le HCSP avait relevé de nombreuses notices commerciales incomplètes : 14 des 33 tests ELISA et 9 des 13 immunoblots indiquaient des taux de sensibilité et de spécificité qui ne répondaient pas à une partie des recommandations selon l'examen de leurs notices. Une partie des réactifs respectaient toutes les recommandations, mais pour d'autres le HCSP relevait : composition du réactif imprécise (souche européenne ?), imprécisions sur les échantillons testés et sur les stades de la maladie testés, caractère incomplet des études de comparaison, etc...(78)

Suite à ce rapport, des remarques sur les non-conformités ou informations incomplètes ont été adressé aux fabricants en 2015 et 2016. Ces remarques visaient à faire respecter la directive européenne 98/79/CE et les publications scientifiques correspondantes de l'EUCALB¹ et de l'ESGBOR².

En Novembre 2016, l'ANSM a publié un rapport sur le contrôle de marché de ces notices. La majorité des réactifs respectaient cette fois la directive européenne et les recommandations scientifiques.

Le rapport de l'ANSM pointait initialement des difficultés pour certains fabricants :

« Bien que les données manquantes dans les notices soient souvent notées dans les dossiers de marquage CE des réactifs, cette mise à jour des notices au regard de l'état de l'art a nécessité un accompagnement et de nombreux échanges avec les fabricants. » (83)

S'il y avait une amélioration par rapport à 2014, des données restaient incomplètes ou non conformes pour 4 des 12 fabricants qui commercialisaient des tests ELISA. Une valeur de sensibilité conforme aux recommandations n'était pas démontrée pour une partie des tests. (83)

Nous nous sommes focalisés sur les tests ELISA IgG sur prélèvement sanguin, car les controverses concernent principalement la sensibilité de ce test de première intention et le risque de faux négatifs. L'écart relevé par l'ANSM entre des tests était parfois important : dans les notices de 3 fabricants, les études étaient limitées à une étude de comparaison avec un autre

¹ « *European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis* » : une action concertée européenne financée par l'UE qui visait à harmoniser des recommandations sur la maladie de Lyme et à assurer une surveillance. L'EUCALB n'est plus financée et le site internet n'est plus accessible.

² « *Escmid Study Group for lyme BOReliosis* » pour ESGBOR : groupe d'étude européen qui a pris la suite de l'EUCALB pour fournir des ressources informatives européennes sur la maladie de Lyme et d'autres maladies.

réactif sans identification clinique des échantillons, et dans deux cas la sensibilité de ces tests était moindre que le test de référence. Le test Euroimmun ELISA IgG présentait un résultat positif chez 22 des 26 sujets atteints d'arthrites de Lyme, soit une sensibilité de 84% sur le seul échantillon détaillé par atteinte par l'ANSM. Deux autres tests ELISA testés chez 46 et 47 patients atteints d'arthrites de Lyme ont 100% de sensibilité. Lorsque les fabricants ont étudié la sensibilité de leur test ELISA IgG sur des cas avérés d'ACA, la sensibilité était systématiquement de 100% (hormis lorsque des arthrites de Lyme étaient comptabilisées avec les ACA : un résultat est à 100%, un autre à 96%, etc.).

Il semble difficile d'extrapoler la sensibilité tardive de 100% dans l'ACA à tous les tests commercialisés et à tous les types d'atteintes : l'ANSM n'avait pas pu relever de données précises concernant certains tests. L'ACA a ses particularités car elle semble exclusivement causée par l'espèce *Borrelia afzelii* qui est très présente en Europe, qui fait partie du groupe *Borrelia burgdorferi* s.l., qui est évoquée dans les recommandations de l'EGSBOR et dont les protéines sont ciblées dans plusieurs tests ELISA IgG. (83) (81)

Finalemment, on note une concordance entre la méta-analyse évoquée en avant-propos, le rapport de la HCSP et ce rapport de l'ANSM : les tests commerciaux ne sont pas homogènes, certains semblent plus efficaces que d'autres. Le problème induit par la présence de tests qui ne sont pas conformes en tout point aux recommandations semble plus être de nature réglementaire ou politique que médicale. Pourtant, il peut exister des conséquences médicales : conséquences psychologiques pour des patients qui perdent confiance, sur-traitement ou sous-traitement en cas de faux positif et faux négatif dans quelques situations où le test est déterminant. Concernant les ELISA IgG, plusieurs tests semblent très satisfaisants et affichent une sensibilité de 100% sur des arthrites de Lyme et des ACA. Des biais potentiels (biais géographique, biais de financement, biais lié à une sous-espèce moins fréquente...) et surtout l'hétérogénéité des tests font qu'il nous semble difficile de savoir si la sensibilité est toujours aussi proche de 100% dans les atteintes tardives (>6mois). (82) (83)

3.3.1.3 Les sérologies de la ML ont-elles une sensibilité médiocre ?

Dans l'introduction, nous avons écrit que la sensibilité sérologique dépendait de la chronologie, mais que les études la mesuraient selon le type d'atteinte et non selon la date du contact infectieux. Nous rappelions qu'une méta-analyse européenne de 2016 concluait à une sensibilité moyenne de 50% au stade érythème migrant, 73% pour les neuroborrélioses (qui peuvent inclure des neuroborrélioses précoces), puis 95 et 97% dans les arthrites et ACA. (30) (82)

Concernant la chronologie de quelques atteintes fréquentes, les recommandations indiquent que des neuroborrélioses précoces peuvent apparaître dès 5 jours après un contact infectant, c'est à

dire avant que des anticorps ne puissent être sécrétés donc détectés. Les cas d'arthrites ne sont pas décrits avant 2 semaines d'évolution et sont souvent plus tardifs, tandis que les ACA apparaissent habituellement après plusieurs mois. (30)

Quelques exemples de sources françaises évoquant une sensibilité sérologique médiocre

- Un article de la FFMVT se base sur la méta-analyse de Cook et Puri pour avancer que la sérologie ELISA n'est pas fiable : cette publication indiquerait une sensibilité entre 54 et 62%. (84) (85)

Ce même article est régulièrement cité :

-un article de Sciences et Avenir rapporte le témoignage d'un immunologue avançant que : « *Une méta-analyse récente réalisée par Michael Cook et Basant Puri montre que les tests sérologiques pour la maladie de Lyme génèrent 500 fois plus de faux négatifs que les tests pour le SIDA. Imaginez un test de dépistage du VIH aussi peu robuste que ceux utilisés pour le Lyme. Cela ferait un scandale¹.* » (86) ;

-une autre tribune publiée dans ce journal en 2017 se basait sur la même étude de Cook et Puri. (87) ;

-dans une tribune publiée par le Pr Perronne et 3 autres médecins de la FFMVT dans le journal Le Point en Juin 2018 :

« *une analyse globale indépendante (méta-analyse) récente confirme que la sensibilité de la sérologie est inférieure à 60 % (Cook et Puri, Int J Gen Med 2016)* ». (88)

- Le portail d'information de l'association *France Lyme* indique :
« *Si l'on excepte le cas de l'érythème migrant (qui ne nécessite pas d'examen particulier), le médecin prescrit une sérologie de dépistage devant une suspicion clinique de maladie de Lyme. Si le test est positif, un test de confirmation par Western-Blot est effectué. Cependant, il est à noter que ces deux tests sont peu fiables et ne détectent qu'environ la moitié des malades.* » (89)

Et en-dessous :

« *Le Chef de cabinet de la Ministre de la Santé a lui-même déclaré que ces tests n'étaient pas fiables dans les 12 semaines après la morsure de tique. France Lyme ajoute que ces tests ne sont pas plus fiables au-delà de ces 12 semaines.* » (89)

¹ Des limites techniques et biologiques pourraient aussi limiter l'aptitude à diagnostiquer certains microbes : il n'existe pas de test aussi fiable pour la tuberculose que pour le VIH.

Analyse des sources scientifiques utilisées pour affirmer une sensibilité médiocre

Nous avons relevé deux études qui servaient régulièrement à soutenir l'hypothèse d'une sensibilité médiocre pour la sérologie sanguine dans la ML. Une question nous a paru primordiale : les études qui avancent une faible sensibilité incluent-elles la sensibilité au stade d'érythème migrant alors qu'aucune sérologie n'est recommandée à ce stade ?

La première étude analysée est la méta-analyse de Cook et Puri citée 4 fois ci-dessus. Elle compile de nombreuses études et inclut la phase précoce d'érythème migrant dans ses statistiques : les chiffres de 54% et 62% de sensibilité ne sont donc pas représentatifs des situations dans lesquelles les sérologies sont recommandées ou réalisées. Ces chiffres ne sont pas représentatifs des phases tardives dans lesquelles la sensibilité est habituellement excellente. (85)

La seconde publication est une lettre publiée dans le *British Medical Journal* en 2007.

Cette lettre est écrite par RB Stricker, ancien président de l'ILADS, et par L Johnson, directrice générale actuelle de l'association LymeDisease.org. Le premier a participé à la rédaction des recommandations de l'ILADS de 2004 et la seconde est signataire de celles de 2014. (90)

Dans cette lettre, les résultats de 6 précédentes études sur les caractéristiques de tests commerciaux de la maladie de Lyme sont compilés. La sensibilité moyenne finale est de 56%.

La publication de RB Stricker et L Johnson décrit une sensibilité « *uniformément misérable* » en avançant ce chiffre de 56%. Ils écrivent :

« *Tant que nous n'aurons pas jeté les tests commerciaux inutiles pour la maladie de Lyme et trouvé un meilleur moyen de diagnostiquer cette maladie, les "guerres du Lyme" se poursuivront sans répit.* » (90)

Nous avons pris le temps de vérifier les 6 études : toutes, sans exception, comptabilisent le stade précoce d'érythème migrant durant lequel la sérologie est déconseillée et inefficace. Ce fait, très important pour analyser les résultats, n'est pas précisé dans la publication. (90)

3 des études incluent uniquement des érythèmes migrants (la 2ème, la 4ème et la 5ème).

La 2ème étude citée (Engstrom et al. en 1995) montre l'importance de la cinétique : lors de la première consultation où le diagnostic d'érythème migrant est posé, la sensibilité est de 54.5%. La sensibilité atteint 80% après 8 à 12 jours de traitement antibiotique. Seul le chiffre de 55% est repris par Stricker et Johnson, qui n'évoquent jamais le terme « *précoce* » ni « *érythème*

migrant ». (91) Cette publication de Stricker et Johnson fait partie des recherches de pointe mises en avant sur le site de l'ILADS. (90) (92)

En résumé, nos explorations n'ont pas permis de trouver de données pertinentes qui soutiendraient la sensibilité médiocre des sérologies dans une atteinte tardive : la sensibilité est basse lorsque les statistiques incluent le stade précoce d'érythème migrant. Au stade d'érythème migrant, les anticorps sont inconstants et aucun test diagnostique n'est recommandé.

3.3.1.4 Test d'autodiagnostic de la ML après morsure de tique

Nous avons découvert la présence sur le marché d'autotests qui détectent la présence d'IgM pour la ML malgré l'absence de recommandation ou d'indication claire correspondante.

Ces tests ne détectent que des anticorps IgM, et l'ANSM concluait au sujet du test d'autodiagnostic étudié en 2016 :

« Compte tenu des particularités cliniques de la Borréliose de Lyme et de l'insuffisance de ses performances, l'utilisation de ce test d'autodiagnostic est difficile à justifier. » (83)

Le site d'un fabricant de test d'autodiagnostic commercialisé en France indique :

« Alere™ Lyme Home Test permet de détecter la présence de ces anticorps spécifiques et donc une infection récente par la bactérie Borrelia 2 à 4 semaines après la morsure supposée par une tique. » (93)

Des avantages sont listés par le fabricant :

« Rapidité des résultats »

« Fiabilité des résultats »

« Facilité d'utilisation »

« Test utilisable à tout moment »

« Produits marqués CE » (93)

Un second fabricant indique sur la page de description de son autotest :

« MyTest LYME permet de détecter la présence de ces anticorps spécifiques et donc une infection récente par la bactérie Borrelia 2 à 4 semaines après la piqûre supposée par une tique. Le cas échéant, un simple traitement par antibiotiques éliminera cette infection. » (94)

Le site internet d'une pharmacie française en ligne qui propose un test indique de son côté :

« *Le test Mylan Home Test permet de détecter la présence de ces anticorps spécifiques et donc une infection récente par la bactérie Borrelia 2 à 4 semaines après la morsure supposée par la tique. Le cas échéant, un simple traitement par antibiotiques (prescrit par votre médecin) éliminera cette infection.* » (95)

Utiliser le mot *infection* en se basant exclusivement sur la présence d'IgM après une morsure de tique semble incorrect. Les recommandations de 2006 et les études relevées dans l'avant-propos évoquent de fréquentes séroconversions asymptomatiques et des faux positifs qui ne nécessitent pas toujours, à notre connaissance, d'antibiotiques. (30) (96)

Nos explorations n'ont pas permis de relever des données indiquant un bénéfice à traiter des séroconversions IgM chez des patients asymptomatiques. Un tel bénéfice semble possible, tout comme le risque de prescription antibiotique inadaptée. Un autre risque potentiel est une fausse réassurance en cas de faux négatif. C'est ce que l'ANSM avait conclu, en évoquant la faible sensibilité de ce type de test, et en notant la possibilité d'une « *fausse sécurité* » pour le patient. (83)

3.3.1.5 Des controverses principalement états-uniennes

Certaines des controverses ne concernent la France qu'en second lieu. Nous les évoquons car elles sont parfois citées en France et parce qu'elles nous ont aidé à mieux comprendre quelques interprétations conflictuelles sur la maladie de Lyme.

3.3.1.5.1 OspA et OspB : deux protéines absentes des sérologies états-uniennes

Aux États-Unis, les critères du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pour le Western-blot de la ML laissent peu de liberté aux fabricants. Les critères fixés dans une publication en 1994 puis repris par le CDC sont encore d'actualité en 2018. (97) (98)

Ces critères imposent la présence de 5 bandes de migration¹ sur 10 pour définir la positivité d'un immunoblot IgG, et 2 bandes sur 3 pour un test immunoblot IgM.

Les critères de la CDC imposent aux fabricants une liste de protéines à cibler.

Ces critères excluent les protéines de surface OspA et OspB, qui correspondent aux bandes de migration de 31 et 34 kiloDalton à l'immunoblot.

¹ Ces bandes de migration permettent de classer les protéines détectées par leur taille lors du test immunoblot : ces bandes sont notées en kiloDalton ou kDa.

Une protéine de surface OspA a servi de cible à un vaccin contre la maladie de Lyme qui a été commercialisé jusqu'en 2002 aux États-Unis. Une étude qui nous a semblé bien argumentée invitait à inclure OspA dans les tests sérologiques afin de diminuer le nombre de faux négatifs. (99) Parmi les arguments opposés à cette inclusion, nous avons relevé qu'il existait un risque de faux positifs chez des patients vaccinés et que l'expression de cette protéine semblait faible pour certaines espèces et en phase précoce. Les protéines OspA semblent cependant constituer une cible intéressante pour des phases tardives de maladie de Lyme. (99) (100) (101) (102) (103)

En Europe, les principales espèces de *B burgdorferi* *sl* ne sont pas les mêmes qu'aux États-Unis, et une partie des tests européens commercialisés incluent des protéines OspA et OspB.

Les critères fixés aux fabricants européens sont des critères de sensibilité et de spécificité sur des populations types, avec une relative liberté sur la composition du test : cette controverse ne nous concerne pas de manière directe. (83)

3.3.1.5.2 L'obligation de diagnostiquer une ML non primaire par un test positif

En 2017, le Pr Perronne est cité par un journaliste de *Sciences et Avenir* :

« "Ce que nous demandons, c'est que le diagnostic puisse être posé même si les tests sont négatifs. On peut faire un diagnostic à partir des signes cliniques. Les médecins pourront alors prescrire des cures d'antibiotiques, ce qu'ils n'ont pas le droit de faire aujourd'hui", explique le Pr Christian Perronne, infectiologue au CHU de Garches et organisateur de la conférence *ILADS* de Paris. » (22)

Les recommandations françaises de 2006 indiquent que la positivité du test sérologique est indispensable pour poser le diagnostic d'une ACA. Cette lésion est visible sur la peau du patient, elle semble décrite seulement avec l'espèce *B. Afzelii* (80) (81) et il s'agit d'une atteinte où la sensibilité de la sérologie est habituellement proche de 100%. Dans d'autres situations, lorsque des arguments cliniques et épidémiologiques permettent de suspecter fortement une ML, il semble licite de prescrire un traitement d'épreuve malgré un examen négatif, par exemple dans le cas d'une paralysie faciale inexplicquée après morsure de tique en zone endémique. (30)

La controverse sur ce sujet semble avoir été alimentée par une phrase des recommandations états-unienne sur la ML publiées par l'IDSA en 2006.

Nous traduisons cette phrase introductive des recommandations officielles :

« *les arguments cliniques seuls ne sont pas suffisants pour le diagnostic des manifestations extra-cutanées de la maladie de Lyme [...] [et] des tests diagnostiques effectués dans des*

laboratoires dotés d'excellentes procédures de contrôle de la qualité sont requis pour la confirmation d'une maladie de Lyme extra-cutanée. » (104)

Entre 2008 et 2010, les 69 recommandations contenues dans cette publication étaient revues par un jury d'experts. Ce jury était sélectionné en vérifiant l'absence stricte de conflits d'intérêts¹. Ces experts avaient aussi pour mission de commenter cette phrase controversée. (105)

Le document et le jury précisaient au sujet de cette phrase qu'elle était la seule à les diviser (4 étaient pour la modifier et 4 pour la laisser en état). Le jury divisé notait finalement :

- que cette phrase n'était pas une recommandation (elle figure dans l'introduction) ;
- que cette phrase était à interpréter en fonction du contexte ;
- qu'une autre phrase incluse dans les recommandations contrebalançait cette phrase en donnant de la liberté aux médecins.

Le jury écrivait :

« Cet énoncé semble être une mise en garde à l'intention des praticiens contre le "sur-diagnostic" de la maladie de Lyme [...] »

Et :

« pour les patients présentant des symptômes non spécifiques qui peuvent être observés dans de nombreuses maladies (telles que des plaintes subjectives de fatigue, des douleurs musculo-squelettiques et un dysfonctionnement neurocognitif), ce serait une déviation des meilleures pratiques que d'attribuer ces symptômes à la maladie de Lyme en l'absence d'autres caractéristiques cliniques ou résultats de laboratoire spécifique. »² (105)

Au final, le jury ne justifiait pas la phrase pour toutes les situations cliniques de la ML, car le diagnostic de la ML est probabiliste. Le jury justifiait la phrase dans le contexte états-unien où des sur-diagnostic étaient évoqués et où des laboratoires proposaient des tests dits *in-house* ou *Laboratory Developed Tests* (LDT) sur lesquels des doutes étaient émis. (106)

¹ Il s'agissait d'une demande du procureur R Blumenthal, désormais sénateur et publiquement en faveur des TAML. L'accord entre Blumenthal et l'IDSA excluait tous les médecins qui avaient des revenus de plus de 10000 dollars annuels en lien direct avec la maladie de Lyme : cette règle excluait la plupart des médecins opposés aux recommandations de l'IDSA.

² Citations traduites de l'Anglais et vérifiées par deux médecins. La citation originale est présente dans la référence.

3.3.1.5.3 Les *Laboratory Developed Tests* présents aux Etats-Unis

Des tests *in-house* ou LDT peuvent être proposés par n'importe quel laboratoire aux États-Unis. Ils ne peuvent pas être proposés directement au public, mais leur commercialisation sur prescription auprès des professionnels de santé est possible en précisant que le test n'est pas validé par la *US Food & Drug Administration* (FDA).

La FDA note ses préoccupations sur son site en 2018 à propos des *Laboratory Developed Tests* :

« La FDA a identifié des problèmes liés à plusieurs TDL à haut risque, notamment : des allégations qui ne sont pas suffisamment étayées par des preuves ; l'absence de contrôles appropriés donnant des résultats erronés ; et la falsification des données. [...] »

La FDA est au courant de l'existence de LDT défectueux qui auraient pu entraîner : [...] ; un diagnostic erroné d'autisme ; des traitements antibiotiques inutiles ; l'exposition à des traitements inutiles et nuisibles pour certaines maladies comme la maladie de Lyme. » (106)

Le laboratoire IgeneX est souvent cité par des acteurs en faveur des TAML. IgeneX commercialise des LDT parmi lesquels figurent des immunoblots qui incluent les protéines de surface OspA¹ et OspB. (59)

En 2015, la FDA synthétisait des cas problématiques de LDT. La maladie de Lyme était citée et le cas du test urinaire nommé *dot blot*, commercialisé par IgeneX, était rappelé.

La FDA, notait au sujet de ce *dot blot* :

« Entre 2000 et 2005, un test "Dot Blot" a été proposé pour les antigènes urinaires contre la maladie de Lyme, revendiquant un "taux de vrai positif" de 97%, bien que ce terme n'ait pas une signification claire en termes de santé publique. »

Une évaluation indépendante menée en 2001 a effectué le test cinq fois pour les 10 mêmes sujets sains (c'est à dire 50 tests) [...] et a permis de conclure que la moitié au moins des résultats étaient faux ou non interprétables et que le test ne devrait pas être utilisé pour détecter la maladie de Lyme.

D'autres recherches ont également indiqué qu'en raison de l'absence d'une corrélation claire avec la maladie clinique, les tests urinaires en général ne sont pas appropriés pour

¹ Cela ne semble pas illogique, nous avons parlé de ces protéines précédemment et du vaccin qui ciblait OspA. Le problème serait plutôt que ces protéines sont additionnées aux autres sans que le laboratoire ait publié une estimation de la spécificité des tests sur une population saine et asymptomatique.

le diagnostic de la maladie de Lyme, mais les ventes se sont poursuivies avec entre 50.000 et 70.000 tests vendus en 2005. » (107)

IgeneX, qui commercialise ce *dot blot*, était présidé et a été fondé par le Dr N Harris. Le Dr Harris a été un des directeurs de l'ILADS en 2000, il était trésorier de l'ILADS de 2000 à 2008 et il a aussi été un des directeurs l'ILADEF de 2012 à 2016. (108) (109)

Le New York Times rapportait des ventes annuelles de 50.000 à 70.000 *dot-blots* avant 2005. Le prix du test à cette période n'a pas pu être retrouvé. En 2018, le *dot blot* est le test le moins onéreux proposé par ce laboratoire, le test coûtant 85 dollars pour un échantillon et 255 dollars pour 3 échantillons. (72) (106) (110)

Le Dr N Harris est signataire des recommandations sur la maladie de Lyme de l'ILADS qui ont été publiées en 2004. Le Dr Harris ne déclarait pas de conflit d'intérêt dans ce document. (14)

En résumé, nous pensons que toutes ces données peuvent aider à comprendre plusieurs interprétations conflictuelles qui perdurent à ce jour sur les tests diagnostiques. On peut penser que :

- l'exclusion de la protéine OspA a pu favoriser des tests *in-house* ou LDT ;
- la faible spécificité de certains tests LDT et des diagnostics posés par excès ont pu conduire l'IDSA à verrouiller les critères diagnostiques.

3.3.2 La persistance d'une PCR positive signifie-t-elle qu'une infection perdure ?

A la suite du visionnage d'une conférence du Pr Perronne, un argument important concernant la PCR sur l'ADN bactérien était relevé à la 42ème minute :

« [Certains] disent que si on trouve de l'ADN c'est une trace ou de l'ADN fossile : ça c'est du pipeau total [...]. L'ADN fossile n'existe pas [...]

Il y a des preuves scientifiques absolues : un ADN ne peut pas survivre tout seul dans un tissu de mammifère il est immédiatement détruit. » (111)

Cet argument sur la clairance immédiate de l'ADN semblait logique. Mais cet argument est-il vrai lorsque l'ADN n'est pas isolé : dans le cas de bactéries mortes dans un mammifère ?

3.3.2.1 Recommandations officielles et persistance d'ADN bactérien après traitement

Dans les recommandations de l'IDSA de 2006, le phénomène de persistance temporaire de l'ADN bactérien y compris après un traitement efficace est évoqué. Ce phénomène n'est pas précisé dans le résumé des recommandations françaises de 2006.

Après un traitement efficace de la maladie de Lyme, l'ADN de *B. burgdorferi* met habituellement plusieurs mois à disparaître. (104) (112)

3.3.2.2 L'ADN de bactéries mortes peut-il persister dans le corps humain ?

Dans des endocardites, après un traitement antibiotique efficace, des bactéries mortes et leurs fragments persistent des mois et parfois plus d'un an sur les valves cardiaques. Les PCR restent positives sans qu'on puisse parler d'infection active. Seules les cultures sont prédictives de récurrences. Cela laisse penser que la clairance de l'ADN de bactéries mortes ou déficientes n'est pas toujours rapide, y compris au contact du sang. (113) (114)

Ce phénomène de persistance de PCR positive n'est ni exclusive aux endocardites, ni aux *Borrelia* : dans une expérimentation, des bactéries tuées par chauffage étaient injectées dans le canal radiculaire : malgré une forte décroissance de la concentration d'ADN, la PCR restait positive un an après. (115)

Plusieurs études s'appliquent à démontrer l'hétérogénéité de la clairance de l'ADN bactérien (116) (117), comme l'illustre l'introduction d'une étude norvégienne de 2003 :

« Les techniques de PCR ont considérablement amélioré la détection et l'identification des pathogènes bactériens. Malgré cela, l'absence de différenciation entre l'ADN à partir de cellules viables et de cellules mortes est l'un des principaux défis des méthodes de diagnostic basées sur l'ADN. Certains acides nucléiques de liaisons peuvent pénétrer sélectivement dans les bactéries mortes et être ensuite liés de façon covalente à l'ADN. » (118)

Pour résumer, la persistance de l'ADN bactérien dans l'organisme durant plus d'un an n'est pas nécessairement synonyme d'une infection active ou symptomatique : la clairance de l'ADN d'une bactérie morte n'est pas immédiate et elle peut être lente. Le rôle des débris bactériens ou de bactéries déficientes dans des symptômes persistants n'est pas consensuel.

3.3.3 Quelle efficacité pour des tests diagnostiques dits *alternatifs* ?

Nous avons cherché des informations sur des tests diagnostiques qui ne sont pas conseillés dans les recommandations officielles. Ces tests *alternatifs* sont proposés à des patients atteints de symptômes chroniques et/ou de maladie de Lyme¹.

Pour estimer les caractéristiques en sensibilité et en spécificité d'un test diagnostique, la méthode consiste à évaluer ce test sur une population malade et sur une population saine. Le test doit aussi habituellement être évalué sur d'autres maladies pour étudier les réactions croisées.

Nous avons prioritairement recherché des informations fiables sur la sensibilité et la spécificité de tests qui ne sont pas recommandés par les principales sociétés savantes : nous avons eu des difficultés à trouver de telles informations.

Nous détaillons les résultats sur l'Elispot car ce test semblait répandu et parce qu'il y avait des publications analysables sur le sujet. Le test mesurant les cellules CD57+ sera ensuite analysé pour les mêmes raisons.

3.3.3.1 Introduction sur les tests Elispot

Les sérologies ELISA sont des examens qui permettent de quantifier la fixation globale d'anticorps sur des substrats d'antigènes. Les tests Elispot se basent sur des techniques proches des tests ELISA.

Le test ELISA dénombre des anticorps qui reconnaissent un pool de cibles antigéniques.

Le test Elispot dénombre les cellules qui sécrètent des cytokines ou des anticorps contre ces cibles antigéniques : ces cellules forment des *spots* qui sont comptabilisés. (119)

Ces tests sont parfois appelés LTT ou bien Test de Transformation des Lymphocytes car cela mesure le nombre de lymphocytes qui réagissent contre une cible donnée.

La seule indication validée de tests Elispot semble concerner la tuberculose latente dans laquelle il est plus simple à réaliser que le test à la tuberculine (le test ne semble en revanche pas efficient pour détecter une tuberculose maladie). (120)

¹ Les guides du Dr Burrascano présents sur le site de l'ILADS jusqu'à l'été 2018 en conseillent certains, le livre du Dr R Horowitz en conseille d'autres et les forums de discussions et blogs de patients français sont informatifs sur les tests pratiqués et conseillés.

3.3.3.2 Qui propose des tests Elispot pour la maladie de Lyme ?

Nous proposons quelques exemples bien référencés sur internet sans être exhaustifs.

Aux Etats-Unis, IgeneX propose un test Elispot nommé *Lyme IGX Spot test*.

En Allemagne, le laboratoire Arminlabs situé à Augsburg propose un Elispot à des patients français. (121)

Le laboratoire BCA-Lab¹ propose ses tests Elispot. (122) Le site internet de la BCA conseille un suivi biologique spécifique tous les 4 à 6 mois et de poursuivre les tests spécifiques comme le Elispot auprès son laboratoire afin que la comparabilité soit meilleure. (123)

En France, les laboratoires Synlab Barla proposent un test Elispot pour 170 euros. (124)

En parcourant des forums et des blogs collaboratifs français, aucun témoignage n'a mentionné de prix d'Elispot inférieur à 150 euros.

Ces tests semblent plus onéreux que les examens habituels, à titre de comparaison :

- la sérologie de dépistage IgM/IgG, correspondant à une cotation B60, est remboursé 16 euros ;
- la sérologie immunoblot de confirmation a une cotation B150, elle est remboursée 40 euros ;
- la PCR pour *B. burgdorferi* n'est pas remboursée en pratique courante mais elle peut être prescrite : nous avons contacté le laboratoire Biomnis qui nous a informé que ce test était facturé 100 euros en Juillet 2018.

3.3.3.3 Des promesses sur des tests Elispot sont-elles avancées concernant la ML ?

Nous proposons une courte citation de la page qui détaille le test Elispot sur le site internet du laboratoire ArminLabs, qui évoque des caractéristiques précises :

« L'Elispot *Borrelia* peut éliminer certains problèmes:

*-Cette analyse reflète l'activité actuelle des infections chroniques et récentes à *Borrelia burgdorferi*. [...]*

-L'Elispot est 20 à 200 fois plus sensible qu'un ELISA conventionnel.

-L'Elispot affiche une sensibilité similaire à celle d'une RT-PCR (Real Time PCR, ou PCR en temps réel) [²] »

¹ Qui fait partie du Borreliose Centrum situé dans la ville de Augsburg et qui reçoit des patients français.

² Pour note, la sensibilité de la PCR dans la maladie de Lyme est considérée comme étant médiocre. (30)

« L'analyse sanguine « T-Cell-Spot / IGRA » a été approuvée par la FDA américaine en mai 2011 pour la bactérie responsable de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*): [...] »

Elispot: Nouveau test révolutionnaire des lymphocytes T applicable à la maladie de Lyme:

... La sensibilité d'Elispot est estimée à 84%, et la spécificité est de 94% ...

... Les analyses Elispot fournissent des données robustes et hautement reproductibles ...

... Elispot peut être re-testé pour acquérir des informations supplémentaires lors des analyses de suivi ...

... les deux systèmes d'analyse (Elispot + CD57-cell count) se complètent dans le but de comprendre la médiation des lymphocytes T dans le processus immunitaire in vivo

Lehman PV et al: Points forts uniques d'Elispot pour le diagnostic de cellules T: Kalyuzhny AE. Manuel d'Elispot: Méthodes et Protocoles, Méthodes en Biologie Moléculaire, Vol. 792. 2e Ed: Springer; 2012: 3-23 »

Il y a donc 3 indications de sensibilité pour ce Elispot qui serait :

-20 à 200 fois plus sensible qu'un test ELISA, dont la sensibilité tardive est habituellement supérieure à 95% dans les études publiées.

-similaire à celle d'une PCR, qui offre une sensibilité toujours inférieure à 50% sur un prélèvement sanguin selon les recommandations officielles.

-caractérisé par une **sensibilité de 84%** et une **spécificité de 94%**. ArminLabs ne cite pas d'étude de validation avec ces chiffres. Ces chiffres sont identiques à ceux d'une étude que nous détaillerons.

Les autres laboratoires cités ne donnent pas de chiffres de sensibilité ou de spécificité. Ils avancent que le test Elispot permet de suivre l'activité de la maladie de Lyme et/ou que le test est très sensible et spécifique.

3.3.3.4 Analyses des publications citées en faveur de l'Elispot dans la ML

L'étude de Lehman PV et al. de 2012 est la seule publication citée sur le site internet de ArminLabs. Cette étude n'évoque jamais la maladie de Lyme. (125)

Il s'agit d'une publication à accès semi-restreint présentant des arguments en faveur de l'Elispot de manière générale.

La publication est rédigée par le Dr *Paul V. Lehman*. En 1998, il fondait la société Cellular Technology Limited (CTL) dont il est dirigeant. La société CTL se décrit comme une pionnière dans la recherche et la fourniture des tests Elispot. La publication de 2012 ne mentionnait cependant pas de conflit d'intérêt. (125) (126) (127)

-La BCA-Clinic propose **20 publications scientifiques** et un argumentaire en faveur de l'Elispot (ou LTT). (122)

Les trois premières références qui sont citées dans le texte par la BCA-Clinic ne concernent pas la maladie de Lyme, elles évoquent l'Elispot en général : la première étude évoque la tuberculose, la seconde étude la fièvre Q, et la troisième des infections fongiques.

D'autres publications sont proposées en dessous : la 4ème référence citée semblait être une étude de validation bien menée, rédigée par *Jin et al.* en 2013.

3.3.3.4.1 L'étude de validation de l'Elispot par Jin et al. (2013)

Cette étude de *Jin et al.* proposait une validation pour un test Elispot amélioré nommé iSpot Lyme, comparé à un Elispot standard. L'étude de *Jin et al.* avançait une **sensibilité de 84%** et une **spécificité de 94%** pour son nouvel iSpot Lyme. L'ancien Elispot comparé avait une sensibilité de 67% et une spécificité de 76%. (128)

Cette étude était bien présentée, mais une requête dans un moteur de recherche nous invitait à le prudence :

-dans l'étude de *Jin et al.*, 2 auteurs étaient employés de Pharmasan Laboratory, 1 auteur était cofondateur de Pharmasan Laboratory et le dernier auteur était PV Lehmann, fondateur de la société CTL qui fournit des tests Elispot.

-Pharmasan Laboratory, au centre de l'étude, semble avoir fait faillite suite à des fraudes. Selon le ministère de la justice états-unien, Pharmasan Laboratory et ses cofondateurs Gottfried et Mieke Kellerman ont successivement fait l'objet de 3 condamnations en justice de 2015 à 2017. La première condamnation de 2015 indique :

« les employés de Pharmasan soumettaient de fausses informations à Medicare en dissimulant le type de test effectué afin que Medicare rembourse les services [...]

Pharmasan a également reconnu qu'une grande partie des demandes de tests diagnostiques ne provenaient pas de médecins et n'étaient pas admissibles à Medicare. »¹

En 2017, la troisième condamnation impliquait Pharmasan Laboratory ainsi qu'une *sister company* nommée NeuroScience qui était aussi fondée par Kellerman :

« Dans son plaidoyer de culpabilité, Kellermann a admis qu'il avait intentionnellement soumis les tests de Neurotransmetteurs à un "facteur de multiplication" qui modifiait les résultats des tests, sans procéder à une méthode de validation sur le facteur de multiplication. [...]

¹ L'extrait de jugement est archivé sur Archive.org et il est disponible sur le site du ministère de la justice : <https://www.justice.gov/usao-wdwi/pr/osceola-laboratory-agrees-pay-85-million-resolve-false-billing-case>

De plus, dans son plaidoyer de culpabilité, NeuroScience a admis avoir [...] intentionnellement rapporté les résultats des tests de neurotransmetteurs comme étant élevés ou faibles. » NeuroScience a ensuite recommandé des produits [vendus par cette même société] aux patients [testés par Pharmasan Laboratory] qui se situaient à l'extérieur de la plage étroite et non validée. »¹

A la lecture de ces informations, nous avons considéré que cette publication de *Jin et al.* ne pouvait pas être considérée comme fiable puisque le laboratoire réalisant l'étude avait manipulé des tests, des assurances et des patients.

En poursuivant le fil des publications, la 5^{ème} étude concluait :

« en conclusion, la réponse immunitaire adaptative ou innée à Borrelia burgdorferi si était similaire chez les enfants asymptomatiques exposés à Borrelia et chez les enfants ayant déjà présenté une maladie de Lyme clinique. »

Nous n'avons pas vu en cette étude un argument en faveur ni en défaveur du LTT.

La 6^{ème} publication est l'étude de *Lehman PV et al.* de 2012. La maladie de Lyme n'est pas évoquée dans la publication. La 7^{ème} avançait une hypothèse sur 48 patients en 1984 mais elle restait à préciser (129), la 8^{ème} ne concerne que des monocytes filtrés (130), la 9^{ème} avance une utilité potentielle à partir de 17 patients sans pouvoir déterminer de sensibilité-spécificité (131)... La 14^{ème} étude de Huppertz calcule une sensibilité de 77% et une spécificité de 78% chez 103 patients atteints d'arthrites de Lyme en notant que « *le test n'aide ni au pronostic ni au suivi* », etc. (132)

Nous avons conclu que nous ne pouvions pas estimer les caractéristiques même approximatives du test proposé : il n'est pas précisé si une publication utilise le même test que le laboratoire en question et l'intérêt de la méthode en elle-même semble très incertain. Une publication citée en début de liste (*Jin et al.* 2013) avançait des caractéristiques satisfaisantes mais nous avons de très fortes réserves vis-à-vis des résultats en raison des agissements du laboratoire en question.

3.3.3.5 La mesure des cellules CD57+ dans la maladie de Lyme

La mesure des cellules sanguines portant l'antigène CD57+ est proposée par 3 des 4 laboratoires

¹ L'extrait de jugement est archivé sur Archive.org et il est disponible sur le site du ministère de la justice : <https://www.justice.gov/usao-wdwi/pr/osceola-nutritional-supplement-provider-ceo-sentenced>

cités précédemment : IgeneX, BCA-Lab et ArminLabs. Les recommandations officielles n'évoquent jamais ce test.

La mesure des cellules *CD57+* était recommandée pour le suivi de la maladie de Lyme dans le guide du Dr Burrascano. La 16^{ème} et dernière édition de son guide, publiée en 2008, était proposée sur le site de l'ILADS jusqu'en Juin 2018. (15)¹

On peut lire dans ce guide du Dr Burrascano :

« le comptage des CD57 est à la fois utile et important »

En dessous :

« Notre capacité à mesurer le CD57 représente une percée dans le diagnostic et le traitement de la ML »

Et juste en dessous :

« Lorsque ce test est réalisé par LabCorp (le laboratoire préféré actuellement, car les études publiées sont basées sur leurs tests), nous voulons que les patients atteints de Lyme aient un résultat au-dessus de 60 ». (15)²

Le guide du Dr Burrascano ne proposant aucune référence³ sur le *CD57* et les recommandations de l'ILADS n'évoquant pas ce test, nous avons recherché des études publiées sur PubMed. La requête "*(borreliosis or burgdorferi or lyme) and (CD57 or CD-57)*" a donné 8 résultats.

3 études ne concernent pas le test diagnostique mesurant les *CD57* dans la maladie de Lyme.

5 études évoquent la mesure des *CD57* dans la maladie de Lyme. Elles sont brièvement décrites ci-dessous.

-Le premier résultat est une étude de RB Stricker et EE Winger de 2001 qui conclut à partir de 73 patients que le test est utile :

« Les niveaux de CD57 augmentaient dans la forme chronique de maladie de Lyme chez les patients qui s'amélioraient, tandis que les patients avec une maladie réfractaire avaient un bas niveau de CD57.

Une décroissance des lymphocytes CD57 pourrait être un important marqueur de maladie de Lyme Chronique. » (133)

¹ Il faut suivre le lien archivé car les recommandations ont été retirées lors d'une mise à jour du site internet.

² Il faut suivre le lien archivé car les recommandations du Dr Burrascano ont été retirées en Juillet 2018.

³ Un guide du Dr Harris sur les tests diagnostiques y est conseillé, mais celui-ci n'évoque pas la mesure de CD-57.

-Puis en 2002 RB Stricker et le Dr JJ Burrascano concluait à partir d'un unique patient : (134)

« Nous avons identifié un patient avec des rechutes et remissions chroniques et des symptômes de maladie de Lyme qui présentait une diminution du niveau de lymphocytes CD57 sur 10 années. [...] La mesure des lymphocytes CD57 apparaît être un marqueur utile d'infection à long terme par le spirochète de la maladie de Lyme. »

-La 3^{ème} étude de RB Stricker date de 2003. Elle porte aussi sur un unique patient atteint de ML et elle est en faveur du test CD57. (135)

-La quatrième étude date de 2009 : A Marques et E Brown testaient les *CD57* chez un groupe de patients avec symptômes persistants après maladie de Lyme, chez un groupe avec récupération complète après ML et chez un groupe de volontaires sains, soit 30 patients :

« Le nombre de cellules NK [dont les CD57 qui sont testées] n'était pas significativement différent entre les groupes. » (136)

Dans le tableau des résultats, le seuil de *CD57* le plus bas est mesuré chez un volontaire sain.

Le dernier résultat est une étude norvégienne de 2014 dont la conclusion précise : (137)

« Actuellement, rien ne prouve que le nombre de cellules CD57+ ou différents tests de transformation lymphocytaire puissent être utilisés dans le diagnostic de routine d'une borréliose quel qu'en soit le stade. C'est également la conclusion d'une étude récente en laboratoire réalisée par l'Institut suédois des maladies infectieuses. »

Nous nous sommes demandé si les laboratoires proposant la mesure des *CD57* orientaient vers d'autres références : seul le site de la BCA-Clinic en propose, avec 6 publications. Les 3 premières sont les études de RB Stricker citées ci-dessus. Les 3 références suivantes ne concernent pas la maladie de Lyme. (138)

3.3.3.5.1 Résumé sur le test CD-57 et information externe concernant l'auteur

RB Stricker était l'auteur principal de toutes les études en faveur de la mesure des *CD57*.

Les autres publications soulignaient l'inutilité des tests *CD57*.

Nous avons déjà évoqué plusieurs études du Dr RB Stricker dans ce travail et nous n'adoptons pas ses conclusions.

Une donnée extérieure découverte¹ par la suite nous invite à faire preuve d'une caution particulière vis-à-vis des publications de RB Stricker : il a été condamné en 1993 par le NIH² pour avoir falsifié une étude en 1985. La falsification concernait les échantillons d'un test diagnostique pour le VIH, ce qui lui avait permis de publier dans le célèbre NEJM : son étude offrait des résultats très prometteurs. Cependant, l'étude n'était pas reproductible par d'autres équipes, la fraude a été découverte et la publication a dû être rétractée par le NEJM. RB Stricker était notamment président-élu en 2004 puis président de l'ILADS de 2005 à 2008 puis directeur dans l'ILADS et l'ILADEF ; mais ce sont ses 77 publications³ sur la ML qui nous amènent à le citer régulièrement. (139) (140) (141) (142) (143)

3.3.4 Synthèse concernant les tests diagnostiques dans la ML

- Une **sérologie** n'est jamais recommandée lors d'un érythème migrant, l'examen est peu fiable et peu sensible à ce stade précoce. Les séroconversions de ML sont plus fréquentes que les infections symptomatiques.
- Le HCSP puis l'ANSM ont pu faire le point sur les tests sérologiques commercialisés : la majorité des tests ne respectaient pas une partie des recommandations en 2014, puis une minorité en 2016. Les performances et les indications des tests étaient hétérogènes.
- Des trousse d'autodiagnostic par IgM pour la ML sont commercialisées en France. Nous n'avons pas relevé de recommandation précisant leur bénéfice. La présentation de ces tests suggère la prescription d'antibiotiques pour toute séroconversion.
- Une méta-analyse de 2016 sur les sérologies européennes indiquait une sensibilité moyenne supérieure à 95% pour les deux atteintes⁴ les plus tardives. Des risques de biais étaient relevés, les méthodes et les résultats étaient hétérogènes..

Deux publications sont souvent utilisées pour avancer que la sensibilité de la sérologie sanguine serait médiocre dans la ML. Ces deux publications comptabilisent les érythèmes migrants dans leurs statistiques : cela explique le résultat médiocre qui n'est

¹ Des requêtes avec son nom sur un moteur de recherche ont permis de retrouver cette information sourcée qui était déjà relevée par d'autres, mais dont nous n'avons pas connaissance.

² Le *National Institute of Health* états-unien : institution officielle de la recherche médicale de ce pays.

³ Ce sont en tout cas celles recensées sur PubMed à son nom avec les termes *Burgdorferi/Borreliosis/Lyme*.

⁴ Arthrites de Lyme qui ne sont pas décrites avant 2 semaines et ACA qui apparaissent habituellement après des mois.

pas représentatif de la pratique. La présentation d'une de ces publications était de nature à induire le lecteur en erreur.

- Certaines controverses sont initialement importées des Etats-Unis : le choix des protéines à l'immunoblot, une phrase litigieuse des recommandations de l'IDSA et la présence légale de LDT non validés.

Nous évoquons un des rares LDT qui a fait l'objet d'une enquête, le *dot blot* : ce test qui était réalisé chez 50000 à 70000 patients était positif ou douteux pour la moitié des sujets en bonne santé. Le président et fondateur du laboratoire fournissant le *dot blot* était membre du directoire de l'ILADS et signataire des recommandations de l'ILADS en 2004, mais aucun conflit d'intérêt n'était précisé.

- La détection d'ADN bactérien par une PCR ne présume pas de l'état de la bactérie ni du caractère actif d'une infection : l'ADN de bactéries complètes et tuées peut persister des mois chez un humain vivant.

- Concernant le test Elispot ou LTT

Nous avons exploré les données à partir des références proposées par les laboratoires qui proposent ces tests alternatifs : les résultats détaillés ne nous ont pas semblé probants, l'étude de validation qui annonçait une bonne sensibilité et une bonne spécificité ne peut pas être considérée comme une source fiable en raison de données judiciaires.

- Concernant l'exploration sur l'utilité de mesurer les cellules *CD57+*

Seules les publications du Dr RB Stricker étaient en faveur de ce test. Les vérifications de deux autres équipes distinctes retrouvaient des résultats négatifs. Nous avons relevé que le Dr RB Stricker était condamné pour fraude scientifique en 1993 et ses études que nous avons analysé précédemment ne nous avaient pas semblé pertinentes. Nous n'avons donc trouvé aucun argument médical fiable en faveur de ce test.

- **En conclusion**, des arguments de la sphère économique nous ont semblé plus pertinents que des arguments médicaux pour expliquer plusieurs phénomènes :

- l'hétérogénéité de performance de tests diagnostiques commercialisés et remboursés ;
- la commercialisation licite de tests auto-diagnostiques dont l'intérêt et la fiabilité sont à démontrer ;
- la réalisation de tests dits *alternatifs* comme les Elispots ou CD57. Leur intérêt n'est pas démontré dans des études proposées et recherchées. Leurs caractéristiques précises sont inconnues.

3.3.5 Diagnostic de maladie de Lyme et symptômes chroniques aspécifiques

D'un côté, des patients atteints de ML peuvent ne pas être diagnostiqués, ce qui peut entraîner des séquelles ultérieures qui auraient pu être évitées.

D'un autre côté, des informations grand public invitent des patients à se poser la question de la maladie de Lyme face à un spectre de symptômes très large.

Par exemple, sur le site internet Lanutrition.fr, un article descriptif sur la maladie de Lyme comporte un paragraphe qui décrit une « forme chronique » de la ML. Nous précisons qu'il s'agit d'une des définitions les plus larges et polymorphes que nous avons relevées : (144)

« La forme chronique, encore méconnue :

Ce qui est vraiment inquiétant dans la maladie de Lyme c'est sa forme chronique qui présente des symptômes très divers et changeants, rendant le diagnostic très difficile à établir. Comme la syphilis, elle aussi due à un spirochète, la maladie de Lyme peut en effet imiter n'importe quelle maladie.

La caractéristique principale de la forme chronique de la maladie de Lyme c'est que les symptômes apparaissent et disparaissent selon que le malade est dans un bon ou un mauvais jour. Douleurs articulaires, musculaires, symptômes neurologiques (fourmillements, engourdissement, sensation de brûlure) vont et viennent et changent de localisation.

La deuxième difficulté de cette maladie de Lyme chronique est le manque de tests fiables pour la diagnostiquer. Le problème c'est qu'aujourd'hui cette maladie prend une tournure épidémique à l'échelle mondiale (voir la vidéo du Pr Luc Montagnier sur cette question), qu'elle peut simuler n'importe quelle autre maladie et qu'on ne peut pas la détecter de manière fiable. »

Cette description évoque une maladie qui peut tout imiter, qui est épidémique et pour laquelle il n'existe pas de test fiable. Face à une définition de ce type, des patients porteurs de divers symptômes et/ou maladies non diagnostiquées ou non traitées peuvent se demander si leurs maux proviennent de la maladie de Lyme.

3.3.5.1 Le livre et le questionnaire du Dr R Horowitz

Le questionnaire du Dr Horowitz est relayé en langue française, notamment sur les sites des associations Lyme Sans Frontières et de la FFMVT. (145)

Le questionnaire *Horowitz* est décrit comme pouvant aider à dépister la maladie de Lyme et un MSIDS ou « *syndrome de maladie infectieuse multi-systémique* »¹, qui ne correspond pas à une pathologie médicale reconnue. (146)

La première ligne de ce questionnaire demande au patient s'il ressent un symptôme parmi :
« *Fièvre, sueurs, bouffées de chaleur ou frissons inexplicables* ».

La fièvre, définie par une température corporelle supérieure à 38°, lorsqu'elle est prolongée, est presque toujours le reflet d'une pathologie sous-jacente qu'il faut rechercher de manière large. La sueur est un signe clinique bien différent : du stress ou de l'anxiété peuvent en provoquer en un instant, la fièvre peut en provoquer, un syndrome climatérique ou un trouble hormonal aussi, etc.

Il y a ensuite 37 lignes, puis une série de questions.

On peut lire : « *tressautement des muscles du visage ou du reste du corps* »² : ce symptôme qui peut inclure une myokymie est retrouvé dans une étude auprès de 44 étudiants sur 100 en médecine et en bonne santé durant la semaine qui précède un examen. (147)

6 signes font notamment partie des critères diagnostiques de la dépression : fatigue, changement de poids, perte de la libido, difficultés de concentration, changements d'humeur, sommeil perturbé. Une paralysie faciale est également citée : un symptôme neurologique qui a de nombreuses étiologies différentes.

Une ligne comporte « *lactation inexplicée* ». Un tel symptôme devrait orienter vers la recherche d'un adénome à prolactine ou bien d'une tumeur mammaire. Cette même ligne comporte « *douleur mammaire* » qui n'oriente pas vers ces mêmes pathologies.

Le questionnaire a été validé empiriquement par 3 études (148). Nous n'avons pas relevé de test du questionnaire dans des maladies non infectieuses : on peut supposer que ce test serait positif dans de nombreuses maladies très différentes (polyarthrite rhumatoïde, cancer, trouble anxieux et dépressif associés à des troubles musculo-squelettiques, troubles du sommeil, problèmes endocriniens...).

¹ Traduction de : « *Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome* ». La version française de la FFMVT est utilisée.

² Dans le questionnaire en langue originale : « *Twitching of the face or other muscles* »

Dans le livre¹ du Dr Horowitz, les patients soignés sont décrits comme ayant la maladie de Lyme et/ou un « *Syndrome de maladie infectieuse multi-systémique* ». Pourtant, les exemples mis en avant dans le livre concernent souvent la guérison de maladies qui ne sont ni infectieuses ni a fortiori la maladie de Lyme. Un chapitre traite de l'importance du sommeil dans le MSDIS. La patiente prise en exemple conclut : « *Michelle m'a dit que sans arriver à la faire dormir, aucune des autres interventions n'aurait fait de différence notable* ». D'autres exemples citent une insuffisance cardiaque, un trouble du système nerveux autonome, des troubles anxio-dépressifs, une polyarthrite rhumatoïde, des troubles endocriniens, etc. Il nous a semblé paradoxal qu'un questionnaire soit utilisé pour donner un nom commun aux divers maux qui sont décrits dans le livre, pour ensuite rechercher des diagnostics différentiels à l'intérieur de ces « MSDIS » et/ou « Lyme » pour soigner ces divers maux. (146)

3.3.5.2 Synthèse concernant les symptômes chroniques aspécifiques et la ML :

- Des descriptions ainsi que l'auto-questionnaire « *Horowitz* » diffusé sur internet semblent susceptibles d'amener des maux non diagnostiqués ou non traités vers le diagnostic de maladie de Lyme ou de « *syndrome de maladie infectieuse multi-systémique* ». Des symptômes communs à de nombreuses pathologies sont inclus dans le questionnaire. Des symptômes spécifiques qui devraient amener à rechercher une pathologie endocrinienne, cancéreuse ou neurologique sont aussi présents. La combinaison de ce questionnaire avec un test diagnostique non spécifique peut entraîner un risque de diagnostic erroné.

¹ Titré «*How Can I Get Better? An Action Plan for Treating Resistant Lyme & Chronic Disease* »

3.4 Lyme, co-infections transmises par des tiques, infections masquées

Une exploration du rôle potentiel de micro-organismes dans des symptômes aspécifiques chroniques et dans des maladies non infectieuses

Les arguments avancés par des sources alternatives et par les données explorées nous ont amené à explorer le rôle de la maladie de Lyme dans des maladies non infectieuses, puis le rôle de co-infections transmises par des tiques dans des symptômes chroniques, puis le rôle éventuel d'infections masquées.

Un fil conducteur de nos explorations était de rechercher des données sur l'efficacité éventuelle des antibiothérapies empiriques dans des pathologies non infectieuses, au-delà d'un effet placebo et des fluctuations spontanées.

Ce fil conducteur nous a semblé logique étant donné que l'ILADS préconise l'utilisation large et prolongée d'antibiotiques.

Ce fil conducteur permettait aussi de rechercher une base rationnelle à des cas de guérisons de patients évoqués dans les livres¹ du Dr Perronne et du Dr Horowitz. Il nous a semblé que ces cas concernaient plus souvent des maladies auto-immunes et diverses maladies que des maladies de Lyme, ce qui nous a surpris étant donné que la ML était le thème principal.

Ce fil conducteur de l'exploration nous a constamment ramené vers le rôle du microbiote en pathologie humaine, dont l'exploration ne fait que débiter. Nous évoquons ce microbiote dans la partie 3.4.1, afin d'éclairer les résultats des autres explorations. Par la suite :

-la partie 3.4.2 évoque quelques explorations sur l'implication de la maladie de Lyme dans d'autres pathologies ;

-la partie 3.4.3 évoque quelques explorations visant à préciser l'implication potentielle de co-infections transmises par des tiques dans des symptômes chroniques aspécifiques ;

-La partie 3.4.4 évoque notre exploration d'un concept avancé dans le livre du Pr Perronne : des « crypto-infections » expliqueraient de nombreuses maladies qui ne sont pas considérées infectieuses, et des anti-infectieux ciblés pourraient en guérir certaines.

¹ *La Vérité sur la maladie de Lyme* pour C Perronne, et *Pourquoi je ne guéris pas : Soigner Lyme et les maladies chroniques inexplicables* pour le Dr R Horowitz. (149) (146)

Ces 4 parties sont présentées ci-dessous. Le cheminement initial motivant les explorations est résumé au début de chaque partie correspondante.

3.4.1 Le microbiote : un nouvel organe à prendre en compte

Pourquoi avoir exploré le rôle du microbiote ?

Un exemple peut illustrer notre démarche dans l'exploration du microbiote. Après une longue errance médicale et des traitements antibiotiques prolongés, l'ancienne présidente de l'association *Lyme Sans Frontière* a déclaré que les traitements antibiotiques devaient être arrêtés très rapidement, que les amalgames dentaires sont un facteur « *très aggravant de Lyme* », et que la nutrition était la clé de sa guérison sur le long terme. (150)

Cette personne a pu bénéficier d'un effet placebo et d'une amélioration fortuite : ces effets peuvent améliorer de nombreuses maladies et de nombreux symptômes.

Prendre en compte le microbiote permettait aussi d'évoquer d'autres possibilités : un changement de régime et un soin dentaire pourraient-ils avoir un effet sur un microbiote dysfonctionnel oral ou intestinal ? Le microbiote ne serait-il pas parfois mieux placé que la maladie de Lyme pour expliquer des symptômes chroniques aspécifiques, et pour envisager des traitements moins risqués que des poly-antibiothérapies prolongées ?

Le contenu de notre exploration sur le microbiote est détaillé en [Annexe-2]. Nous proposons ci-dessous une synthèse qui se base sur ce contenu.

Synthèse concernant le microbiote

- Des micro-organismes sont massivement présents au niveau des barrières qui nous séparent du milieu extérieur.
- Des micro-organismes y compris bactériens peuvent aussi être présents dans le sang et les autres organes d'individus sains sans provoquer de symptômes : cette exception à un postulat de Koch était mise en évidence dès 2002 en France.
- Le microbiote est un organe vivant et plastique, fragile ou résilient selon les cas. Sa composition dépend de facteurs génétiques, endocriniens, immunitaires, des interactions réciproques entre les nombreux micro-organismes qui le composent, du

mode de vie (alimentation, prise médicamenteuse, air inspiré pour le microbiote pulmonaire, température et humidité pour le microbiote cutané, etc...).

- Des mutations spécifiques du système de reconnaissance HLA (dont le HLA-B27) entraînent des modifications substantielles du microbiote.
- Beaucoup de maladies sont corrélées à des signatures particulières dans le microbiote : on parle de « dysbioses » lorsque des flores déséquilibrées semblent avoir un rôle dans des maladies.
- Le rôle du microbiote semble important en pathologie humaine, mais il est complexe à préciser et son exploration avec des techniques récentes ne fait que commencer.
- La modulation d'un microbiote peut avoir des conséquences positives. Elle peut aussi en avoir des négatives.
- Les traitements qui ciblent spécifiquement le microbiote¹ sont rares, leur évaluation commence timidement et sera longue.
- Après une antibiothérapie standard, le microbiote intestinal a tendance à revenir à son point de départ, mais une partie des espèces peuvent être totalement éradiquées. Les autres espèces peuvent acquérir des résistances bactériennes. Le microbiote intestinal semble pouvoir être modifié plus durablement par un changement de régime alimentaire.
- Dans des maladies non infectieuses, des traitements dont l'efficacité est déjà prouvée pourraient agir indirectement par une modulation du microbiote.
- Au final : le rôle du microbiote sur les symptômes chroniques aspécifiques reste à préciser. Nous pouvons cependant commencer à prendre en compte les caractéristiques de cet organe qui semble jouer un rôle majeur dans l'immunité et la santé.
Le microbiote ouvre des perspectives de traitements qui sont détaillés dans le chapitre annexé sur les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.

¹ La transplantation de microbiote fécal et les pré et probiotiques correspondent à cette définition, mais les probiotiques ne semblent pas encore avoir prouvé d'efficacité probante dans une indication donnée.

3.4.2 La maladie de Lyme peut-elle imiter ou provoquer diverses maladies ?

Dès 2000, l'ILADS avançait que la ML pouvait imiter des maladies telles que le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, l'hypochondrie, les troubles de somatisation, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques et « divers syndromes multi-systématiques difficiles à diagnostiquer ». (151)

Le Dr R Horowitz, ancien Président de l'ILADS et membre d'honneur de la FFMVT, avance que la caractéristique principale de la ML est que « *les symptômes vont et viennent, associés aux bons et mauvais jours* ». (152)

L'association *Lyme Sans Frontières* indique que la maladie de Lyme pourrait imiter les symptômes de l'autisme, de Parkinson, de Alzheimer, de la dépression, de troubles du sommeil, de fibromyalgie, de la fatigue chronique, de troubles digestifs, etc. (154)

Face à ces données, nous avons essayé d'explorer le rôle éventuel de la maladie de Lyme dans d'autres maladies.

Nous détaillons dans ce chapitre l'autisme et la maladie d'Alzheimer. La sclérose en plaques, qui peut constituer un diagnostic différentiel d'une neuroborréliose débutante, ne bénéficie pas d'un chapitre. Nos explorations n'ont pas pu être exhaustives et les recherches préliminaires sur la sclérose en plaques nous ont laissé penser qu'une hypothèse virale atypique semblait moins improbable qu'une hypothèse bactérienne (du fait, notamment, de l'efficacité de l'interféron gamma). Concernant l'efficacité des antibiotiques, un essai positif avec la minocycline avait retenu notre attention, mais le caractère temporaire de l'efficacité sur un échantillon statistique très faible interdisait toute extrapolation. (155)

3.4.2.1 Autisme, maladie de Lyme et antibiotiques

3.4.2.1.1 Point de départ de l'exploration

L'autisme est cité sur des sites internet d'associations comme pouvant être lié à la maladie de Lyme ou à des infections masquées. Des sources avancent que l'autisme pourrait être guéri par des antibiotiques (nous évoquerons la déclaration du Pr L Montagnier sur ce sujet). (156)

C'est ce qui nous a amené à explorer un éventuel lien entre autisme et micro-organismes, un éventuel lien entre autisme et Lyme. Nous avons aussi cherché à savoir si l'effet des antibiotiques était connu dans l'autisme.

3.4.2.1.2 Le lien entre microbiote intestinal et autisme

De nombreuses études font état de pistes intéressantes sur le lien entre microbiote intestinal et autisme, sur la base d'observations animales et humaines. Chez l'humain, le rôle causal du microbiote intestinal dans l'autisme ne semble pas démontré. (157) (158)

Des traitements agissant directement sur le microbiote intestinal sont progressivement testés. Sur clinicaltrials.org, deux études¹ sont en cours pour tester la transplantation de microbiote fécal contre placebo dans l'autisme. D'autres sont en cours sur des prébiotiques et des probiotiques, mais les résultats ne seront cependant pas connus avant plusieurs années.

Aucun régime ne semble avoir prouvé son efficacité dans l'autisme, mais il semble y avoir eu très peu d'études dans cette direction, hormis sur le régime sans gluten et sans caséine qui n'est conseillé qu'en cas d'allergie. Un régime cétogène, difficile à mettre en œuvre, semble efficace sur des modèles de souris. Cela ne présume pas de son efficacité chez l'humain. (159)

3.4.2.1.3 Des preuves de traitements antibiotiques efficaces dans l'autisme ?

Dans sa déclaration qui avait déclenché une controverse en 2012, le Pr L Montagnier², prix Nobel de médecine, indiquait que des antibiotiques seraient efficaces chez 55% d'un groupe de 97 patients, en s'appuyant sur des vidéos. L'amélioration n'était hélas pas comparée par un groupe placebo et nous n'avons pas trouvé de publication de cette étude qui ne semblait pas entièrement formalisée. (160) Des projets d'études ultérieures en France semblent avoir été retardés ou abandonnés, faute de financements.

Il est important de noter que par le passé, des traitements ont obtenu des taux d'efficacité supérieurs à 55% chez des patients autistes. Par exemple, une étude sur 129 autistes montrait une amélioration chez 69% des patients avec la fluoxétine³, dont des améliorations sur des symptômes clés de l'autisme. En absence d'expérimentation contrôlée par un groupe placebo et en absence de critère de comparaison fiable, il est prématuré de conclure à l'efficacité d'un traitement dans l'autisme. (161)

Ma recherche ultérieure de données récentes qui testaient les antibiotiques contre des placebos a été peu fructueuse : la d-cycloserine montrait un effet prometteur sur un effectif minime, mais une étude plus importante de confirmation n'a pas montré d'efficacité. (162)

Il reste une étude de 2016 testant la minocycline contre un placebo dans l'autisme. Cette étude

¹ NCT03408886 pour la transplantation de microbiote avec des pilules chez 84 adultes après préparation, et NCT03426826 pour l'étude sur la transplantation de microbiote par endoscopie chez 10 enfants.

² Un chapitre lui est consacré dans la description des acteurs Français en faveur des TAML.

³ Un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

montrait une efficacité supérieure pour l'antibiotique, mais l'effectif du groupe traité était si faible (21 patients) que toute généralisation serait prématurée. (163) Selon le site clinicaltrials.org, une autre étude¹ est en cours chez 30 patients autistes, mais la minocycline y est testée sans double-aveugle afin d'étudier son effet physiopathologique (l'effet antibiotique n'est pas le seul effet potentiel de cette molécule).

3.4.2.1.4 Explorations du lien entre autisme et maladie de Lyme

Les publications trouvées² établissant un lien entre ces deux maladies sur PubMed concernent les travaux de R Bransfield et/ou de M Kuhn.

Nous n'avons pas constaté d'études sans ces auteurs établissant un lien clair entre autisme et maladie de Lyme (la publication d'un cas français ne permettait pas d'établir une causalité (164)).

L'article de Bransfield et Kuhn titré « *les antibiotiques à long terme pourraient être une thérapie efficace chez des enfants qui ont la maladie de Lyme et un trouble autistique* » présentait des arguments qui ne nous ont pas semblé pertinents. (165)

Par exemple, dans cette étude :

-Les auteurs décrivent une « *preuve convaincante* » de corrélation entre autisme et maladie de Lyme à travers la comparaison de la prévalence de l'autisme et de la maladie de Lyme dans les différents Etats d'Amérique. Après examen, les données et les deux schémas avancés pour montrer ces corrélations ne montraient pas de corrélation évidente.

-Les auteurs indiquent que de nombreux patients avec des troubles autistiques sont séropositifs à la maladie de Lyme. Ils se basent sur 3 sources : la première est une publication de R Bransfield (les autocitations sont courantes et licites, mais la méthode de cette étude ne nous convainquait pas non plus), la seconde source n'est pas une publication mais une présentation dans une conférence qui n'est pas disponible, et la troisième est le témoignage oral d'un médecin.

Nous traduisons ce témoignage présent dans la publication :

« *Lors d'une entrevue personnelle avec un assistant du Dr Charles Ray Jones, le seul pédiatre au monde qui traite exclusivement la maladie de Lyme, il a estimé que 50 % de ses patients qui ont reçu un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme sont revenus positifs pour la maladie de Lyme (entrevue personnelle, 8 avril 2011).* » (165)

Il nous semble normal que les patients atteints d'autisme qui sont adressés à un spécialiste

¹ Le numéro de l'étude sur clinicaltrials.org est NCT03117530.

² Avec une recherche sur la base de données PubMed : « (lyme OR borreliosis OR borrelia) AND autism »

exclusif de la maladie de Lyme aient souvent des tests positifs¹ pour la maladie de Lyme.

Par conséquent, ces arguments avancés en faveur d'une corrélation entre autisme et maladie de Lyme ne nous ont pas semblé pertinents.

La même étude de Bransfield et Kuhn décrit 5 enfants atteints de troubles autistiques et de maladie de Lyme traités par des antibiothérapies prolongées dont l'évolution est relativement favorable. Il n'y a pas de comparaison avec un traitement à court terme ou avec un placebo, et l'étude rappelle que des améliorations spontanées sont visualisées chez 3 à 25% des enfants souffrant de troubles autistiques. (165)

Une brève exploration de la méthodologie utilisée par R Bransfield dans une autre étude ne nous semblait pas pertinente car l'étude se basait sur des tests non validés (166), tandis qu'une inclusion dans une autre étude nous a paru hors-sujet². (167)

Sur le thème du lien entre autisme et maladie de Lyme, les études d'autres auteurs apportaient des données en défaveur des thèses avancées par R Bransfield et M Kuhn.

-Une étude a recherché, sans en trouver, une corrélation entre séropositivité à la maladie de Lyme et autisme sur un échantillon de 120 enfants. (168)

-Une autre étude a inclus 183 sujets et n'a pas retrouvé de corrélation. (169)

-Une autre étude indique y a une corrélation entre maladies mentales et toxoplasmose, mais pas de corrélation entre maladies mentales et maladie de Lyme. (170)

Synthèse des explorations sur l'autisme, la maladie de Lyme et les antibiotiques :

- Lors de l'exploration, les rares données qui soutenaient une corrélation entre maladie de Lyme et autisme provenaient principalement de deux auteurs sur la base de données non fiables. Des données apportées par d'autres publications ne retrouvaient pas de lien entre maladie de Lyme et autisme.
- Des liens intéressants sont mis en évidence entre le microbiote intestinal et l'autisme, et l'implication de micro-organismes semble éventuellement possible. Des traitements ciblant spécifiquement le microbiote intestinal commencent à être testés sur de faibles effectifs.

¹ La nature des tests utilisés n'était pas précisée dans l'étude.

² Dans l'étude référence qui concerne la violence et la maladie de Lyme, un schéma est produit sur les facteurs favorisant ou inhibant la violence. Ces facteurs englobent l'univers, la galaxie, la physique quantique, la particule subatomique, l'atome, la molécule inorganique, le groupe, l'individu, la biosphère, l'humanité, etc... L'évocation de ces notions ne nous a pas semblé favoriser la compréhension du sujet, et l'auteur ne les justifiait pas clairement.

- Nous n'avons pas trouvé d'étude qui démontrait clairement l'efficacité d'un antibiotique dans l'autisme au-delà d'un effet placebo et au-delà des améliorations spontanées qui peuvent survenir. Ces améliorations spontanées ne semblent pas rares chez les enfants. Il semble y avoir eu peu d'études sur le sujet.

3.4.2.2 La maladie d'Alzheimer, la maladie de Lyme, le microbiote

3.4.2.2.1 Description préalable et point de départ de l'exploration

La syphilis est connue depuis plus longtemps que la maladie de Lyme pour provoquer des cas de démences. Ces deux étiologies sont citées dans les enseignements sur le diagnostic de la démence. Le diagnostic de démence vise principalement à rechercher les causes et cofacteurs que l'on peut parfois améliorer (notamment des carences vitaminiques, les troubles du sommeil, les dépressions, les troubles de la vision ou de l'audition, les causes vasculaires et les infections). Selon le contexte, ces syphilis et maladie de Lyme sont recherchées dans le bilan initial de la démence, et lorsqu'elles sont diagnostiquées, un traitement spécifique est instauré. (171)

Parmi les démences, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est le plus fréquent. Dans cette maladie, on peut détecter des dépôts amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau des patients. Des dizaines de médicaments qui ciblaient la formation de ces deux formes de lésions se sont pour l'instant révélés inefficaces, ce qui laisse penser que des mécanismes inconnus sont impliqués. (172)

Des sources alternatives¹ citent la maladie d'Alzheimer comme une conséquence potentielle ou fréquente d'une maladie de Lyme ou bien d'une autre spirochétose non identifiée. Pour la ML, les hypothèses se basent² sur les études du Dr A Macdonald et de la Dr J Miklossy. Cette dernière a évoqué son hypothèse dans des publications, ainsi que dans un article de Paris Match intitulé *Maladie de Lyme, le tueur masqué*. (26)

¹ Des sites internet et des associations en faveur des TAML, ainsi que le Pr C Perronne et le Dr R Horowitz dans leurs ouvrages.

² Ce sont les chercheurs cités sur le sujet dans le livre du Dr Perronne, et ce sont ceux qui publient des études en faveur de cette hypothèse en recherchant sur PubMed : « (Lyme OR borreliosis OR neuroborreliosis) AND alzheimer's »)

Après des recherches sur Alzheimer et la maladie de Lyme, Alzheimer et les spirochètes, Alzheimer et les antibiotiques, Alzheimer et le microbiote, certaines pistes nous ont semblé plus prometteuses que d'autres.

3.4.2.2.2 Implication causale de la ML dans la maladie d'Alzheimer ?

-Un point important de cette exploration est qu'il n'y a aucune corrélation géographique entre la maladie d'Alzheimer et la ML. (173)

-Un patient peut avoir deux maladies à la fois : il peut notamment avoir une maladie d'Alzheimer et une maladie de Lyme. La concomitance de ces deux maladies n'est pas un argument suffisant pour établir une relation causale entre les deux. (174)

-Nous avons précisé que les études en faveur d'un lien causal provenaient du Dr Macdonald et de la Dr Miklossy. Certaines conclusions avancées par le Dr Macdonald ne nous ont pas paru pertinentes en raison de données externes (175)¹. Ses recherches étaient financées par des associations² qui sont très en faveur de la thèse du « Lyme Chronique ». (176) (177)

La Dr Miklossy se base substantiellement sur les études de A Macdonald pour établir un lien entre maladie de Lyme et maladie d'Alzheimer. (178) Ces deux chercheurs ne parlent pas que de la maladie de Lyme.

Ces chercheurs accusent aussi d'autres infections et des spirochètes commensaux : l'absence de corrélation géographique entre ML et maladie d'Alzheimer et le manque de données nous ont convié à explorer ces hypothèses. Nous avons donc choisi d'élargir l'exploration vers un lien potentiel entre maladie d'Alzheimer et microbiote.

3.4.2.2.3 Rôle potentiel du microbiote dans la maladie d'Alzheimer

-Nous avons noté des publications établissant des corrélations et des expérimentations animales sur le rôle du microbiote dans Alzheimer, sans causalité démontrée. Des hypothèses virales sont aussi évoquées par des scientifiques qui étudient le rôle de virus HHV chez les patients atteints par la maladie. (179) (180)

¹ Le lien présente une vidéo sur la maladie des Morgellons que nous évoquons dans le chapitre sur les acteurs de la ML. La conclusion de la vidéo est à 1h16min et il ne semble pas y avoir de publication correspondante.

² La *Turn The Corner Foundation* Association qui a co-financé le premier guideline de l'ILADS de 2004, la *Lyme Disease Association* dont le directeur médical est RB Stricker et dont la dirigeante a co-publié 42 études avec ce dernier, et la *Lyme Research Alliance*.

Chez l'animal, des études notent la présence de neuro-inflammations secondaires à la présence de dysbioses. (181) (182)

-La piste du microbiote oral, qui contient physiologiquement de multiples bactéries (dont des spirochètes commensaux comme *Treponema denticula*), nous a semblé pertinente en raison des améliorations cognitives décrites après la prise en charge de pathologies dentaires et gingivales. Des études font aussi état de corrélations entre pathologies périodontales et maladies d'Alzheimer. Dans le chapitre annexé sur le microbiote, nous avons noté que le microbiote oral était moins variable et moins sensible aux antibiotiques que le microbiote intestinal. (183) (184) (185) (186) (187)

-Un obstacle de cette exploration a été la complexité de l'exploration du rôle respectif du microbiote qui est influencé par de nombreux facteurs. Par exemple, la présence de triclosan, un bactéricide inclus dans des produits de consommation (dentifrice, etc.) qui persiste dans les milieux aquatiques, pourrait jouer un rôle complexe sur notre microbiote. Les interactions multiples du microbiote avec son environnement font que des dizaines de pistes de toutes natures peuvent être avancées, mais aucune ne semble démontrée. (188) (189) (190)

-Après des requêtes sur PubMed, l'efficacité retrouvée des antibiotiques était similaire aux placebos dans les rares études explorées. Seul un essai de 2004 avec 3 mois de ceftriaxone et de rifampicine semblait modérément efficace chez 101 patients randomisés, mais une étude de confirmation avec 406 patients en 2013 contredisait ces données. (191) (192) (193) (194)

Synthèse sur la maladie d'Alzheimer, la maladie de Lyme, le microbiote :

- La maladie de Lyme est connue pour expliquer de rares cas de démences. Une sérologie pour la ML est conseillée en zone endémique.
- Un patient peut être atteint d'une maladie d'Alzheimer et d'une neuroborréliose en même temps : il n'est pas démontré pour autant que la neuroborréliose puisse provoquer une maladie d'Alzheimer.
- La maladie d'Alzheimer, la plus fréquente des démences, n'a aucune corrélation géographique avec la maladie de Lyme.

- Ces dernières années, les échecs successifs des médicaments qui ciblent la formation des dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire invitent à explorer des hypothèses alternatives.
- Les très rares essais thérapeutiques explorés qui testaient des antibiotiques montraient une absence d'efficacité dans la maladie d'Alzheimer : une antibiothérapie qui était significativement plus efficace qu'un placebo n'a pas été confirmée lors d'un essai à plus grande échelle.
- Plusieurs pistes semblent très intéressantes dans l'implication indirecte du microbiote (flore intestinale et buccale, virus...) comme une cause potentielle de neuro-inflammation, tout en gardant à l'esprit que les pistes prometteuses et finalement abandonnées ont déjà été très nombreuses dans la maladie d'Alzheimer.
- Le traitement mécanique des troubles dentaires, lorsqu'ils sont présents, pourrait apporter un bénéfice sur la progression de symptômes cognitifs : un phénomène qui semble intéressant à étudier, et qui pourrait appuyer l'implication du microbiote buccal chez une partie des patients s'il était confirmé sans être dû à un biais.

3.4.3 Rôle potentiel des co-infections dans des symptômes chroniques aspécifiques

L'*ILADS* et des acteurs proches ne disent pas que la maladie de Lyme est la cause de tous les symptômes chroniques inexpliqués : ils évoquent parfois des co-infections qui peuvent être transmises par les tiques pour expliquer des symptômes persistants. Les babésioses et les bartonelloses font partie des micro-organismes cités. Des virus sont aussi évoqués. (21) (152)

Les co-infections potentiellement transmises par des tiques sont aussi évoquées par des acteurs conventionnels : à titre d'exemple, les recommandations de l'IDSA de 2006 qui concernent la maladie de Lyme contenaient aussi les recommandations sur l'anaplasmose et sur les babésioses. (104)

Nous évoquerons dans cette partie C les bartonelloses, les babésioses, la bactérie *Candidatus Neohrlichia mikurensis*, et nous finirons avec un virus. L'anaplasmose humaine n'est pas incluse : le chapitre aurait été redondant, et bien que l'anaplasmose humaine semble très sous-

diagnostiquée, sa forte sensibilité apparente à un traitement court de doxycycline nous a invités à explorer d'autres pistes. (195)

3.4.3.1 *Bartonella* et Bartonelloses

Il existe plus de 45 espèces de *Bartonella* décrites, dont quelques-unes ont été identifiées chez l'humain (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. alsatica*, *B. tamiae*, etc...).

Bartonella henselae, qui cause la maladie des griffes du chat, est la plus connue. (196)

3.4.3.1.1 Des données en faveur d'une transmissibilité par des tiques

Nous avons constaté, lors de l'exploration sur ces bactéries, qu'il n'était pas encore clairement confirmé qu'une bactérie *Bartonella* puisse être transmise à l'homme par une tique. Les bartonelloses décrites chez l'humain sont habituellement transmises par d'autres vecteurs (dont le chat, les poux...).

Cependant, des *Bartonella* capables d'infecter l'homme sont parfois identifiées chez des tiques. Le Centre National de Référence (CNR) des *Bartonella*¹ avait publié en 2010 trois cas d'infections à *B. henselae* compatibles avec une morsure de tique. Une publication ultérieure du même centre en 2014 penchait en faveur de la possibilité de transmissions de bartonelloses de la tique à l'homme. (197) (198) (199) (200) (201) (202)

3.4.3.1.2 Bactériémies asymptomatiques et endocardites chez l'humain

Nous avons noté dans le chapitre sur le microbiote que des *Bartonella* pouvaient provoquer des bactériémies asymptomatiques. Des *Bartonella* peuvent aussi provoquer des infections chroniques graves, dont des endocardites à cultures négatives. Dans ces endocardites, le diagnostic n'est pas toujours facile : cultures standard inutiles et cultures spécifiques fastidieuses, sérologies utiles mais imparfaites, PCR peu sensible dans le sang... La réalisation de PCR sur des valves cardiaques opérées permet de rattraper des diagnostics. (203)

Concernant ces endocardites à *Bartonella*, en 2015, le CNR des *Bartonella* notait un doublement des cas publiés dans la littérature tous les 18 mois entre 2005 et 2013. Il ne semble pas y avoir plus de *Bartonella* impliqués dans des endocardites qu'auparavant, mais nous en diagnostiquons de plus en plus. (203)

¹ Il s'agit du Centre National de Référence des Rickettsia, Bartonella, Coxiella (situé à Marseille)...

3.4.3.1.3 Des formes cliniques et des traitements variables chez l'humain

Entre l'infection grave et la bactériémie asymptomatique, des bartonelloses sont décrites dans des formes cliniques variées chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé. Le traitement dépend de l'espèce et du type d'atteinte. Les adénopathies présentes dans la maladie des griffes du chat ne nécessitent généralement pas de traitement car l'évolution spontanée est généralement favorable, alors que la fièvre des tranchées de *B. quintana* et les endocardites justifient des bithérapies¹ antibiotiques adaptées pendant 2 à 6 semaines. (198) (204)

3.4.3.1.4 Bartonelloses et symptômes chroniques aspécifiques ?

Une étude transversale de 2016, cosignée par M Vayssier-Taussat² et par D Raoult³, mettait en évidence plusieurs nouvelles souches de *Bartonella* chez des patients français. Cette étude permettait de cultiver des *Bartonella* chez 6 des 66 patients qui présentaient des symptômes chroniques aspécifiques⁴ apparus à la suite d'une morsure de tique. 3 patients étaient porteurs de *B. henselae*, et 3 autres de *Bartonella* inhabituelles : *B. doshiae*, *B. schoenbuchensis*, *B. tribocorum*. (205)

Cette étude nous a semblé intéressante, et elle avait pour point fort d'identifier clairement les souches et d'en identifier de nouvelles. La méthodologie transversale de l'étude ne permettait hélas pas de conclure que les bactériémies à *Bartonella* étaient responsables des symptômes chez les 6 patients positifs⁵. On peut aussi regretter que les 70 échantillons contrôles étudiés (et négatifs pour les *Bartonella*) provenaient de patients de la région Parisienne dont on ne connaissait pas l'exposition aux tiques, alors que les patients avec des symptômes chroniques provenaient de territoires ruraux et avaient été exposés. (205)

Suite à nos explorations, nous proposons une synthèse et des hypothèses.

3.4.3.1.5 Synthèse sur l'exploration des bartonelloses

- La transmission de bactéries *Bartonella* par des tiques vers l'homme ne semble pas démontrée. Cependant, des arguments sérologiques, quelques cas rapportés en France,

¹ Associant gentamycine et doxycycline ou ceftriaxone. L'érythromycine peut être utilisée.

² Chercheuse à l'INRA spécialisée dans les pathogènes transmis par les tiques. Elle participe au conseil de la FFMVT.

³ Chercheur qui dirige l'unité des rickettsioses de Marseille, découvreur de dizaines de nouveaux pathogènes dont *Raoultella planticola* et *Rickettsia raoultii*.

⁴ Dont la fatigue et des douleurs musculaires.

⁵ Un des patients présentait de la fièvre et une charge bactérienne plus élevée dans le sang : l'implication causale semblait probable chez ce dernier.

et une première expérimentation de transmission de la tique vers l'animal nous invitent à penser que la transmission de la tique à l'homme est une réalité.

- *B. henselae*, responsable de la maladie des griffes du chat, n'est pas la seule *Bartonella* pathogène chez l'humain. Des *Bartonella* sont impliquées dans des cas qui vont de la bactériémie asymptomatique à l'endocardite.
- Une étude française récente a permis de cultiver et d'identifier la présence de *Bartonella* chez 6 des 66 patients ayant des symptômes chroniques aspécifiques qui étaient apparus peu après une morsure de tique. L'étude ne semble pas encore être reproduite, la méthodologie ne permet pas d'indiquer si les symptômes sont provoqués par ces bactéries, mais cette étude nous a semblé en appeler d'autres.
- Au final, les données explorées, qui ne représentent qu'un échantillon incomplet et qui sont d'un faible niveau de preuve, peuvent amener à penser que des symptômes chroniques aspécifiques apparaissant après des morsures de tiques pourraient parfois être provoqués par des bactéries du genre *Bartonella*.

3.4.3.2 *Babesia* et Babésioses

3.4.3.2.1 Introduction

Les recommandations de l'IDSA de 2006 comportent un grand volet sur la maladie de Lyme, et un petit chapitre sur les babésioses. La recherche de babésiose est conseillée en cas d'infection fébrile inexplicée consécutive à une morsure de tique (surtout en zone endémique). (104)

L'ILADS évoque aussi les babésioses, cette fois-ci comme de potentielles co-infections transmises par des tiques qui provoqueraient des symptômes chroniques non dépistés. (15)

Chez l'animal comme chez l'humain, la présentation des babésioses s'étend du portage asymptomatique à des formes graves. Des formes chroniques sont décrites chez l'animal. (206)

Ces données ont amené à se demander si ces babésioses pouvaient être responsables de symptômes chroniques peu spécifiques et inexplicés chez l'humain.

3.4.3.2.2 Description des données explorées sur les babésioses

Les « babésioses » ou « piroplasmoses » sont causées par des protozoaires intra-érythrocytaires du genre *Babesia* qui sont transmis par des tiques. Plus de 100 espèces sont connues pour

infecter des animaux. Quelques espèces peuvent provoquer des babésioses chez l'humain : *Babesia microti* est l'espèce la plus souvent en cause aux Etats-Unis, et *Babesia divergens* en Europe, mais chaque espèce est présente sur ces 2 continents. Des infections à *B. venatorum* et à *B. duncani* sont parfois décrites, ainsi que des variantes de ces espèces qui amènent à des dénominations de type « *divergens-like* » ou « *microti-like* ». (207) (208)

3.4.3.2.2.1 Babésioses habituelles

Les infections à *Babesia* sont souvent décrites dans leurs formes graves, parfois mortelles, chez des patients immunodéprimés. L'infection à *B. microti* provoque des syndromes pseudo-viraux peu spécifiques, associant généralement de la fièvre à divers symptômes. Elle est associée à des examens biologiques anormaux (anémie, leucopénie, thrombopénie, inflammation, cytolyse hépatique...). (207)

A l'opposé des formes aiguës, il existe des parasitémies asymptomatiques à *Babesia*. Aux Etats-Unis, une trentaine de décès ont été recensés suite à des transfusions sanguines et ce parasite est parfois présent chez des donneurs de sang en bonne santé. (209) (210)

3.4.3.2.2.2 Examens complémentaires

Le **diagnostic** se fait habituellement par frottis sanguin : avec une coloration de Giemsa, les parasites peuvent être visualisés dans les érythrocytes par un technicien bien entraîné, idéalement dans les 2 à 3 heures qui suivent le prélèvement. L'observation du parasite est facile dans les formes graves avec parasitémie élevée, et difficile lorsque la parasitémie est faible. La sensibilité du frottis sanguin est inférieure à celle de la PCR. (211) (212)

La PCR et le frottis sanguin sont considérés comme des arguments majeurs lorsque positifs. La sérologie témoigne d'un contact, mais pas forcément de la présence du parasite. (211) (212) (213)

Selon le CDC et selon un article de référence du NEJM, les sérologies et PCR qui ciblent *B. microti* ne détectent généralement pas les autres espèces de *Babesia* impliquées en pathologie humaine. (207) (213)

3.4.3.2.2.3 Traitements

Les **traitements** ayant prouvé leur efficacité pour *B. microti* sont les associations de quinine + clindamycine et de atovaquone + erythromycine. La clindamycine seule est parfois

recommandée pour *B. divergens*. Des traitements de 7 à 10 jours sont habituellement suffisants, mais une mise à jour des recommandations publiée en 2016 conseille d'allonger la durée à 6 semaines chez les patients immunodéprimés car des rechutes itératives sont possibles dans cette population. (211) (214) (215) (216)

La persistance de symptômes pendant plusieurs mois est régulièrement décrite, surtout en absence de traitement adapté. Sur de petits effectifs, une corrélation semble exister entre la persistance des symptômes, l'absence de décroissance des anticorps, et la persistance de PCR positive. Sur le long terme, l'évolution est habituellement décrite comme favorable. (214)

3.4.3.2.2.4 Séroprévalence

Chez 810 forestiers Français testés, particulièrement à risque du fait de leur métier, la séroprévalence à *B. divergens* et à *B. microti* était de 0.1 et de 2.5%. (217)

Chez 988 donneurs de sang Autrichiens, 0.6% et 2.1% étaient respectivement séropositifs à *B. microti* et à *B. divergens*. De l'ADN de *B. venatorum* était retrouvé chez une des 206 tiques étudiées. (218)

Chez 2150 donneurs de sang du Minnesota, 2% avaient une sérologie positive à *B. microti*, et ces donneurs positifs rapportaient tous des activités en plein air prolongées. (219)

En Californie, sur 230 résidents d'une zone exposée aux tiques (et dont la moitié était mordue dans l'année), les sérologies positives à *B. duncani* concernaient 17.9% ou 39 sujets, dont 31% étaient asymptomatiques. Aucun n'était positif à *B. microti*. (220)

Une étude en 2010 chez 900 donneurs de sang dans 9 Etats Américains a retrouvé une séroprévalence de 2% pour *B. duncani*, et 0,6% pour *B. microti*. Les prévalences variaient de 0 à 4% selon les régions. Les sérologies n'indiquent pas une infection active, mais elles sont décrites comme étant spécifiques d'un contact au moins dans le cas de *B. microti*, et les réactions croisées sont peu nombreuses. (221)

3.4.3.2.2.5 Descriptions de formes modérées plus difficiles à diagnostiquer

Chez des hôtes immunocompétents, des formes de gravité plus modérées existent, mais elles ne sont que rarement décrites. Une publication Française évoquait en 2011 le cas de deux patients immunocompétents qui présentaient de la fièvre et des anomalies biologiques deux semaines après une morsure de tique. L'évolution était favorable, y compris chez la patiente qui n'avait pas reçu de traitement adéquat pour une babésiose. Cette patiente n'avait été diagnostiquée que

rétrospectivement : la parasitémie était faible, et aucun parasite n'avait été visualisé lors du frottis sanguin initial. (222)

Une étude sur des donneurs de sang américains asymptomatiques et dépistés pour *Babesia microti* par PCR et par sérologie indique que l'ADN de ces parasites peut persister plus d'un an dans le sang, et que la séropositivité est persistante. (223)

3.4.3.2.2.6 Mise en évidence de nouvelles espèces

De nouvelles espèces de *Babesia* semblent fréquemment mises en évidence en pathologie humaine (et animale). Une étude Chinoise de 2018 évoque par exemple l'implication de parasites « *Babesia crassa-like*¹ » chez l'humain, dans une zone rurale où existent des maladies transmises par les tiques. Des formes de babésioses plus modérées y sont décrites : sur 1125 patients Chinois mordus par des tiques, 58 avaient une PCR positive à *B crassa-like*, dont 27 n'avaient aucun symptôme. 11 avaient une coloration de Giemsa positive, l'examen étant moins sensible que la PCR. Chez les 31 cas infectés par une babésiose selon les critères du CDC Américain, il y avait plus de céphalées (74%) que de fièvre (48%), ce qui diffère des signes habituels. L'évolution était favorable pour la plupart des patients malgré l'absence de traitement adapté pour une babésiose. 9 mois après, 3 cas d'infections persistantes étaient confirmés. (224)

Nous n'avons pas trouvé d'étude indiquant que des parasites *B crassa* ou *B crassa-like* infectent des humains en Europe.

En France, une étude de 2018 étudiait 129 patients atteints de fièvre dans le mois qui suivait la morsure d'une tique. Aucun cas de babésiose n'était rapporté par l'examen d'un frottis sanguin, alors que 19 anaplasmoses étaient découvertes. On peut regretter l'absence de PCR et de sérologie pour les *Babesia* dans cette étude étant donné la faible sensibilité du frottis sanguin sur des cas modérés : la PCR est probablement plus coûteuse, mais son absence lors de l'étude rend la détection d'une forme modérée très incertaine. (195) (212)

L'hypothèse qu'une babésiose puisse provoquer des symptômes chroniques sans être détectée chez l'homme nous a semblé possible, nous avons donc exploré des données supplémentaires : elles sont proposées ci-dessous.

3.4.3.2.3 Babésioses et symptômes chroniques aspécifiques

¹ Le « like » ne fait pas partie du nom du parasite. La particule indique que des souches proches de *B crassa* sont incluses dans les cas relatés.

Une publication de *Médecine et Maladies Infectieuses* concluait en 2006, comme d'autres publications, que :

« *Il est possible que l'infection à B. divergens chez le sujet immunocompétent passe le plus souvent inaperçue en raison du caractère peu symptomatique et de signes cliniques non spécifiques d'allure pseudo-grippal* » (206)

En présence de fièvre prolongée, des recherches peuvent aboutir au diagnostic, mais l'absence de fièvre rend le diagnostic très difficile.

Le frottis sanguin a une faible sensibilité dans les formes modérées, nous identifions encore mal les symptômes des différentes espèces potentiellement en cause, et le CDC Américain nous rappelle que :

« *Les tests sérologiques et moléculaires disponibles pour les infections à B. microti ne détectent généralement pas les autres espèces de Babesia.* » (213)

De manière globale, la variabilité géographique et génétique des babésioses pourrait rendre toute généralisation sur les babésioses difficiles : celles-ci peuvent être adaptées à un hôte local, et infecter occasionnellement un autre hôte auquel elles sont moins adaptées. La diversité des formes de babésioses décrites chez l'animal, parfois pauci-symptomatiques ou chroniques, invitent à l'étudier et à l'évoquer plus régulièrement après une morsure de tique, même si les données animales ne sont pas extrapolables à l'homme. (225) (226) (227) (228) (229)

Finalement, toutes ces données nous invitent à parler des babésioses en soulignant les nombreuses incertitudes soulevées lors des explorations. Dans les rares formes modérées décrites, des signes cliniques objectifs ou des anomalies biologiques (thrombopénie ou anémie ou lymphopénie et élévation des transaminases..) semblaient toujours présents. Dans la pratique courante, il semble improbable qu'un médecin recherche une babésiose devant des anomalies aussi aspécifiques.

3.4.3.2.4 Explorations sur *B. duncani* et sur une étude discordante de l'ILADS

Dans nos explorations, nous avons exploré les différences entre plusieurs espèces de *Babesia*, et notamment *Babesia duncani*.

En explorant les données sur *B. duncani*, nous constatons tout d'abord que les cas rapportés et les études sont rarissimes : à titre d'exemple, la recherche « (*babesia or babesiosis*) AND *duncani* » sur PubMed ne retrouve que 18 résultats¹.

Seuls quelques cas d'infections chez des patients transfusés et/ou immunodéprimés existent, et le parasite a été mis en évidence chez un donneur de sang. Le diagnostic des cas se faisait par PCR ou par microscopie : la sérologie existe, mais elle ne semble pas standardisée. (230) (231)

Babesia duncani est presque inconnu chez l'humain : on essaie d'identifier ses caractéristiques à partir de son matériel génétique, et en extrapolant des études chez le hamster. (232) (233)

Dans la liste des études sur *B. duncani*, un titre plus prometteur que les autres indiquait : « *La babésiose humaine causée par B. duncani est très répandue au Canada* ». Nous nommerons cette étude, qui provient d'un membre de l'ILADS, l'étude A.

3.4.3.2.4.1 Description de l'étude A selon laquelle la babésiose à *B. duncani* est très répandue au Canada : des critères d'inclusion et de preuve très incertains

Dans cette étude du Dr J Scott (membre de l'ILADS) et du Dr S Scott, la méthode diagnostique pour établir un cas de *Babesia duncani* au Canada était la suivante : 10 médecins états-uniens et 10 naturopathes états-uniens transmettaient le nombre de patients Canadiens atteints par *B. duncani* pris en charge **durant 7 années de surveillance** (de 2011 à 2017). (234)

Les données brutes de l'étude se résument en une phrase :

« *Les professionnels de santé ne fournissaient que des données anonymes agrégées sur le nombre de patients qui correspondaient aux critères d'inclusion* »². (234)

Les critères d'inclusions ne sont pas précis, et il nous a semblé difficile de les considérer comme fiables.

Ces critères d'inclusions acceptaient pour seule preuve biologique des patients dont la sérologie était positive, sans nécessité de séroconversion. Une confirmation du parasite par PCR, par un moyen microscopique, n'était pas nécessaire, et le mot séroconversion, qui pourrait donner une indication d'infection active (si reliée temporellement à l'apparition des symptômes) ou récente, n'apparaît pas dans l'étude.

Les critères d'inclusions cliniques devaient être : « *des symptômes typiques d'infections à Babesia* ». Pourtant, les symptômes des *Babesia* avérées ne nous semblent pas très « *typiques* »,

¹ En Août 2018. *Google Scholar* et *ScienceDirect* proposaient plus de résultats, mais en majorité hors-sujet.

² Toutes les citations sur ces études de l'ILADS sont traduites de l'Anglais et vérifiées par deux médecins. Le texte original est consultable dans la publication indiquée en référence.

et les symptômes d'infections modérées à *B. duncani* ne semblent pas encore bien définis chez l'humain.

L'application des critères de l'étude laisse penser que des troubles aspécifiques (troubles du sommeil, infection virale ou bactérienne, syndrome dépressif, algies associées) et une sérologie positive à *B. duncani* permettraient à des patients de faire partie de ces 1119 cas.

Les cas cliniques ne sont pas décrits et ne sont pas connus des investigateurs mais ces derniers écrivent :

« Nous nous sommes fiés à l'intégrité des professionnels de santé pour déterminer le nombre de cas qui répondaient aux critères d'inclusion. Par conséquent, ces cas cliniques fournissent des preuves convaincantes que les infections à *B. duncani* sont répandues dans tout le pays. » (234)

Nous avons évoqué ne pas être convaincus que seule une sérologie (sans preuve de séroconversion) et des symptômes non spécifiques puissent confirmer un diagnostic, mais nous devons préciser que la méthodologie citait le laboratoire *IgeneX*¹ comme source possible des tests sérologiques des naturopathes et des médecins. Il est écrit que le laboratoire est approuvé par les autorités. Le laboratoire est en effet approuvé par la CLIA, mais tout laboratoire Etats-Unien a le droit de proposer des tests personnalisés ou « *in-house* » qui ne sont, eux, pas validés extérieurement : c'est le cas des tests habituels de ce laboratoire. (59)

Il n'y a pas de conflit d'intérêt déclaré, mais les revenus de *IgeneX* semblent exclusivement provenir de tests consécutifs à des morsures de tiques ou de suspicions de maladies transmises par des tiques. La babésiose en fait partie. (59)

Pour note, les tests diagnostiques « *in-house* » semblent interdits au Canada. Le laboratoire *IgeneX* propose ses tests à distance à des patients Canadiens. Ces tests de *IgeneX* sont conseillés par l'Association québécoise de la maladie de Lyme et par la *Canadian Lyme Disease Foundation*. Cette étude pouvant indirectement majorer les revenus de *IgeneX*, nous y voyons un conflit d'intérêt. (235) (236)

3.4.3.2.4.2 Découverte de l'étude B de J Scott dont l'existence semble incompatible avec la méthode annoncée dans l'étude A

Le même auteur a publié une autre étude qui concerne *Babesia duncani* au Canada. L'étude date du mois d'Août 2017, 6 ans après le début de l'étude précédente.

¹ Le laboratoire *IgeneX* est décrit dans le chapitre Diagnostique. Labcorp, cité dans l'étude, est aussi un laboratoire qui propose des tests dits *in-house*. Je n'ai pas exploré les autres laboratoires cités.

Nous la nommerons « étude B ». Elle s'intitule : « *Premier signalement de babésiose humaine acquise localement au Canada causée par Babesia duncani : un rapport de cas* ».

Il s'agit du premier cas d'infection à *Babesia duncani* signalée au Canada. Le test diagnostique qui confirme le diagnostic provient d'un « *Laboratoire approuvé par la CLIA* » dont le nom n'est pas précisé.

Nous avons, entre autres, relevé une anomalie qui nous a semblé importante.

L'étude A de J Scott s'est déroulée de 2011 à 2017 : la publication précise bien que l'étude s'est étalée sur 7 ans. A titre d'exemples :

« *we conducted a seven-year surveillance study (2011-2017)* »¹ (234)

« *1119 cases of B. duncani were reported by physicians and naturopathic physicians during the seven-year period (2011-2017)* »²

« *in this seven-year pilot study, a total of 1119 cases* »³

« *during the seven-year period, 1119 cases were identified* »⁴

L'étude B de J Scott rapportant le **premier signalement** de babésiose humaine au Canada est publiée en 2017⁵, peu avant l'étude de surveillance A. (237)

Nous avons conclu à une mésinformation sur la méthodologie dans l'étude A : une mésinformation nous a semblé beaucoup plus probable que la réalisation d'une surveillance récoltant des centaines de cas d'une pathologie qui ne sera découverte que 6 ans plus tard dans le pays surveillé.

L'étude B proposait des interprétations éloignées des recommandations qui ne se basaient ni sur des références, ni sur une argumentation claire. Par exemple :

« *Puisque B. duncani et B. microti causent souvent des co-infections avec B. burgdorferi, les patients atteints de maladie de Lyme devraient aussi être testés pour ces piroplasmes Babesia.* ».

La publication ne précise pas non plus de données permettant de comprendre comment l'auteur conclut que *B. duncani* « *est présent au Canada, et pose un problème de Santé Publique* ». Etc.

¹ « Nous avons conduit une étude de surveillance de 7 années (2011-2017) »

² « 1119 cas de B duncani étaient rapportés par les médecins et naturopathes pendant la période de 7 ans (2011-2017) »

³ « Dans cette étude pilote de 7 ans, un total de 1119 cas... »

⁴ « Au cours de la période de 7 ans, 1119 ont été identifiés... »

⁵ Dans une revue à publication rapide, avec un délai moyen de 34 jours selon le site de la revue.

De nombreux exemples de ce type peuvent être relevés, et nous avons eu, après lecture attentive, l'impression que l'étude B était plus de nature à inquiéter sur des bases incertaines qu'à informer.

3.4.3.2.4.3 Quel lien avec l'ILADS ?

Ces deux études proviennent d'un membre de l'ILADS, J Scott.

Les deux études sont annoncées dans les « Leading Research » ou les « Recherches de Pointe » mises en avant sur le site de l'ILADS en 2017 et en 2018. Les études sont situées sous une phrase de présentation dont la traduction proposée précise que : (92)

« *Les documents, livres et les articles suivants proviennent de membres de l'ILADS. Ils reflètent l'étendue de l'expertise de nos membres [...]. Tous sont de bonnes ressources pour les cliniciens, les chercheurs,[...]* »

En Septembre 2017, Scott est auteur dans 35,7% (5/14) des études les plus récentes de l'ILADS (études publiées en 2017 et 2018). Nous n'avons pas exploré les autres études. (92)

Les deux études sur *Babesia duncani* sont reprises, entre autres, par des associations canadiennes et québécoises qui conseillent le laboratoire *IgeneX*. (235) (236)

3.4.3.2.5 Synthèse sur les babésioses et sur l'étude discordante de l'ILADS

- **Les descriptions habituelles** des babésioses font état d'infections rares et graves, parfois suite à des transfusions, souvent chez l'immunodéprimé. Les données indiquent que des *Babesia* peuvent persister plusieurs années chez des patients asymptomatiques.
- **Des diagnostics de cas de gravité intermédiaire** sont rarement décrits, les signes cliniques et biologiques y sont plus modérés.
- **Concernant le diagnostic**, les données nous invitent à penser que nous pouvons manquer des formes modérées de babésioses : la sensibilité du frottis sanguin étant basse lorsque la parasitémie était faible, y compris durant un épisode modérément fébrile. Chez l'animal et dans une récente étude chinoise, il semble exister des cas de babésioses modérément symptomatiques et sans fièvre.

Nous n'avons pas relevé de cas de symptômes provoqués par une babésiose en absence d'anomalies biologiques aspécifiques (sur la NFS et les transaminases), y compris chez l'animal.

- **Concernant les tests diagnostiques**, la variabilité des espèces de *Babesia* diminue potentiellement la fiabilité des examens sérologiques et des PCR (les réactions croisées étant plus rares que pour d'autres micro-organismes), mais ces examens étaient plus sensibles que le frottis sanguin.
- **L'efficacité d'un traitement antibiotique** probabiliste par monothérapie est incertaine sur une babésiose : des bithérapies associant un antiparasitaire et un macrolide sont notés comme étant efficaces dans les cas symptomatiques.
- **Concernant l'étude de l'ILADS qui affirme de fréquentes babésioses à *B. duncani* au Canada** : nous avons conclu qu'une mésinformation sur la méthode utilisée dans l'étude était plus probable que de surveiller des centaines de cas d'une pathologie dont le premier cas serait publié 6 ans plus tard. L'étude se base sur des critères d'inclusions qui nous semblent inadaptés et non spécifiques et ces critères d'inclusion ne sont pas vérifiés par les auteurs de l'étude. Nous avons noté un conflit d'intérêt potentiel avec le laboratoire états-unien *IgeneX*. Le texte précise quelques-unes des raisons pour lesquelles nous avons considéré que les deux études évoquées n'étaient pas informatives.
- **Au final, et malgré cela**, un lien entre des patients porteurs de symptômes chroniques aspécifiques et des babésioses nous semble possible. Il serait intéressant d'étudier ce lien (avec PCR ou sérologies répétées). Aucune des données explorées n'indiquait que des babésioses symptomatiques pouvaient être présentes chez des patients en absence d'anomalies biologiques au bilan standard.

3.4.3.3 *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis

3.4.3.3.1 Généralités

Candidatus Neoehrlichia mikurensis (*C. N. mikurensis*) est une bactérie intracellulaire découverte pour la première fois en 2004 au Japon chez des rats infectés. *C. N. mikurensis* se transmet par des tiques et sa présence a été récemment découverte en Europe.

Chez l'animal, cette bactérie est principalement retrouvée dans des localisations sanguines, hépatiques et spléniques. *C. N. mikurensis* n'est pas cultivable avec les moyens actuels. (238)

C. N. mikurensis était présent chez 0.9 à 2.5%¹ des nymphes et chez 3.2 à 6.4% des tiques adultes parmi les 1440 tiques *Ixodes ricinus* prélevées et analysées par une équipe de l'INRA en Alsace. (239) (240)

Le principal moyen de détection de cette bactérie est l'amplification génique par PCR.

3.4.3.3.2 Implications chez l'humain et bilan de l'exploration

Le premier cas de maladie humaine due à cette bactérie a été rapporté chez un patient Suédois en 2010. En 2015, douze cas étaient rapportés en Europe, dont 7 en Suède et 2 en Suisse, principalement suite à des PCR universelles. (241)

Sur ces 12 cas, 12 avaient des infections fébriles graves : une PCR universelle ou spécifique n'aurait probablement pas été réalisée dans le cas contraire.

8 des patients étaient splénectomisés, 8 avaient des pathologies hématologiques malignes, 7 avaient une maladie auto-immune, 6 avaient eu un ou des évènements thromboemboliques, et 7 avaient subi une chimiothérapie. (241)

Des antibiothérapies probabilistes étaient parfois inefficaces, mais dans chaque cas, une antibiothérapie ciblée par la doxycycline était très efficace en seulement quelques jours.

Rien ne permet pour l'instant de supposer si l'implication pathologique de cette bactérie se limite à des patients fébriles immunodéprimés.

C. N. mikurensis est aussi présente dans le sang de sujets asymptomatiques : dans une population de forestiers Polonais, 5 des 316 (1.6%) sujets testés en 2014 avaient une PCR spécifique positive pour *C. N. mikurensis* dans le sang. *C. N. mikurensis* était observée sur un frottis sanguin en coloration Giemsa dans le sang d'un de ces sujets positifs. (242)

Une étude norvégienne publiée en 2017 testait 7 pathogènes par PCR chez des patients piqués par des tiques et développant un érythème migrant. *C. N. mikurensis* faisait partie des bactéries testées.

Sur les 65 patients piqués par des tiques et développant un érythème migrant, 7 avaient une PCR positive pour *C. N. mikurensis*, tandis que 3 étaient positives pour *Borrelia burgdorferi* *sl.* Ce résultat intéressant peut être pondéré en rappelant que le site de prédilection de *C. N. mikurensis* est le sang, ce qui peut faciliter sa détection par rapport à *B. burgdorferi*. En outre, l'étude ne semble pas encore avoir été répétée. (243)

¹ Les deux nombres correspondent à l'intervalle de confiance à 95%.

L'exploration du rôle de cette bactérie m'a semblé prometteuse au début, puis j'ai remarqué que le rôle pathologique de *C N. mikurensis*, qui commence seulement à être suspecté chez des patients immunodéprimés, est encore loin d'être établi chez des patients immunocompétents.

La sensibilité apparente et très nette à la doxycycline est rassurante. Rien ne permet d'affirmer que cette bactérie cause les manifestations chroniques de certains patients, mais cette bactérie est un bon exemple de ce qui reste à découvrir dans le domaine des co-infections. (244)

3.4.3.3.3 Synthèse sur *C N. mikurensis*

- Cette bactérie découverte en 2004 est transmise par des tiques, chez qui elle semble fréquente y compris en France. Chez les 65 premiers patients ayant un érythème migrant et testés par PCR en Europe, *C N. mikurensis* était plus souvent retrouvé que *Borrelia burgdorferi*, ce qui pourrait être expliqué par le tropisme sanguin de cette bactérie.
- Cette bactérie n'est pas cultivable, et elle est exclusivement détectée par PCR ciblée ou universelle. Par conséquent, on peut penser que la plupart des cas sont méconnus.
- En pathologie humaine, *C N. mikurensis* est impliqué dans quelques cas d'infections graves chez des patients immunodéprimés. Des bactériémies asymptomatiques à *C N. mikurensis* sont aussi décrites chez l'humain. Entre ces deux extrêmes, nous n'avons pas trouvé de données, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence de tests adaptés.
- *C N. mikurensis* semble être éradiqué par une brève monothérapie de doxycycline chez des patients fragiles et immunodéprimés. La bactérie n'est pas toujours sensible aux autres antibiotiques d'après des cas publiés chez des patients immunodéprimés.
- A ce stade et avec ces données, rien ne nous semble indiquer si *C N. mikurensis* peut provoquer des symptômes chroniques aspécifiques après une morsure de tique. On peut émettre l'hypothèse que des infections avec cette bactérie sont parfois traitées, sans en avoir conscience, par des traitements probabilistes de doxycycline en cas de symptômes aigus consécutifs à une morsure de tique. La présence de cette bactérie est potentiellement fréquente, ce qui nous invite à étudier son rôle.

3.4.3.4 Virus du chikungunya

Le chikungunya est un *flavivirus* transmis par deux espèces de moustiques *Aedes*, dont le moustique « tigre ». Des îles ultra-marines françaises ont connu d'importantes épidémies de cette maladie ces dernières années, et la métropole est pour l'instant peu concernée.

Il n'existe pas de traitement curatif efficace pour cette maladie qui guérit spontanément. Cependant, après une infection par le Chikungunya, il y a une forte proportion de douleurs articulaires, dont certaines peuvent durer des années.

20 mois après l'infection virale d'une cohorte de patients sud-américaine, 25% des patients souffraient encore de polyarthralgies. (245)

Sur 509 patients Martiniquais étudiés après une infection par Chikungunya, 39% subissaient un syndrome post-infectieux au-delà des 3 premiers mois. **Parmi ces 39%**, 98.5% étaient douloureux, 47% étaient déprimés ou anxieux, 31% exprimaient des troubles de la mémoire et de la concentration, et 36% avaient du mal à reprendre le travail. (246)

Ces symptômes ne sont pas spécifiques, et certains sont partagés par des patients qui se dirigent vers des diagnostics alternatifs de « Lyme Chronique ».

Dans le chikungunya, le mécanisme qui entraîne la persistance des symptômes est incertain : chronicité de l'infection ? Co-infection non détectée ? Déclenchement de phénomènes immunitaires avec ou sans lien avec le microbiote ? Etc. (247)

Le chikungunya est un exemple intéressant qui n'explique pas les symptômes aspécifiques, invalidants et chroniques des patients en métropoles, mais qui invite à se poser la question du mécanisme en cause. Cet exemple est aussi à mettre en parallèle avec les découvertes récentes de virus méconnus dans les tiques et dans les moustiques.

Synthèse sur le chikungunya :

- Le chikungunya est un virus qui cause de fréquents syndromes post-infectieux avec des symptômes peu spécifiques (douleurs articulaires, fatigue, anxiété, troubles de la concentration, etc...).
- La physiopathologie de ce syndrome post-infectieux est incertaine et probablement multifactorielle.

- Il n'y a pas de traitement curatif efficace pour le virus de la chikungunya : la guérison est habituellement spontanée, mais la convalescence est parfois longue.
- Par analogie, on peut se demander si des infections virales non détectées et transmises par des arthropodes dont des tiques pourraient expliquer des symptômes aspécifiques et insensibles aux traitements anti-infectieux chez des patients exposés, dans l'hypothèse où c'est bien le virus qui provoque directement ou indirectement le syndrome post-infectieux.

3.4.4 Des *crypto-infections* peuvent-elles expliquer diverses maladies ?

3.4.4.1 Introduction

Une partie substantielle du livre du Pr Perronne est dédiée aux « crypto-infections », que nous pouvons aussi appeler des « infections masquées » ou « cachées ».

La 4^{ème} de couverture du livre *La Vérité sur la maladie de Lyme* du Pr Perronne indique :
 « *La vérité sur l'histoire de la maladie de Lyme et des infections cachées expliquée par le plus grand médecin spécialiste de ces maladies* » (146)

Ces crypto-infections, infections cachées ou masquées, se définissent par deux caractéristiques qui sont facilement déduites de la dénomination utilisée :

-un micro-organisme provoque une maladie ou des symptômes qui sont déjà attribués à d'autres étiologies ou qui sont idiopathiques ;

-le micro-organisme en cause est masqué soit parce qu'on ne le recherche pas, soit parce que nous n'avons pas les bons outils pour le rechercher.

Le Pr Perronne cite plus de 40 maladies et symptômes divers dans son livre qu'il attribue à des crypto-infections. (p194)

Dans ce paradigme des crypto-infections, l'effet anti-inflammatoire de l'hydroxychloroquine et des antibiotiques proviendrait d'une action sur l'infection masquée, et non d'un effet direct sur le système immunitaire. Dans ce paradigme, la sarcoïdose serait par exemple due à une crypto-infection : le granulome présent dans la sarcoïdose serait un signe indirect de l'infection, au même titre que le granulome caséeux est un témoin d'une infection tuberculeuse. Etc.

Si nous avons pris en compte le livre du Pr Perronne pour le départ de cette exploration, nous avons, comme le préconise la théorisation enracinée, mené nos propres explorations.

Dans ce chapitre, nous évoquerons l'hidrosadénite, les maladies inflammatoires chroniques intestinales et la maladie cœliaque. Nos résultats sur la sclérose latérale amyotrophique, la toxoplasmose, et la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas inclus dans ce travail pour des raisons des raisons de concision et de redondance. Les résultats sur la polyarthrite rhumatoïde sont évoqués dans la discussion car nous prévoyons un travail ultérieur ciblé sur ce sujet.

3.4.4.2 Hidrosadénite, hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil (synthèse)

Cette maladie ne figurait pas dans le livre du Dr Perronne. Nous avons exploré cette maladie qui est désignée par plusieurs noms, qui est fréquente, dont la nosographie est imprécise, parce qu'il s'agissait selon nous de la plus probable des infections masquées. Pour alléger ce travail, le détail de cette exploration est disponible en [ANNEXE-3]. Le résumé de l'exploration est présenté ci-dessous.

Résumé et hypothèse sur l'hidrosadénite :

- Il n'y a pas d'agent infectieux identifié avec constance dans cette maladie cutanée des plis qui est polymorphe, fréquente, sous-diagnostiquée, chronique, récidivante, et potentiellement très handicapante. Des facteurs génétiques, endocriniens (puberté) et environnementaux (tabac, obésité) sont liés à l'apparition de cette maladie qui touche principalement des femmes.
- Le microbiote cutané est différent chez les patients atteints de la maladie. Des bactéries sont suspectées pour leur rôle pro-inflammatoire.
- La citation d'une publication française récente permet de relever l'ambiguïté de la physiopathologie de cette maladie :

« L'hidrosadénite suppurée peut être définie non pas comme une maladie infectieuse, mais plutôt comme une maladie chronique inflammatoire dans laquelle une flore bactérienne polymorphe dominée par des staphylocoques à coagulase négative¹ et les équivalents anaérobies des staphylocoques² ont un important rôle pro-

¹ *epidermidis, haemolyticus, hominis, lugdunensis...*

² *propinobacterium, fusobacterium, bacteroides...*

inflammatoire qui reste à élucider. » (248)

L'hypothèse inflammatoire et l'hypothèse infectieuse sont évoquées par le SNDV¹.

- Les traitements les plus efficaces sont chirurgicaux : ce sont les seuls à prévenir constamment les récurrences. Concernant le traitement médical, les antibiotiques sont en première ligne dans les formes de gravité modérée mais ils exposent à des récurrences. Des biothérapies immunomodulatrices sont aussi recommandées, parfois en adjonction aux antibiotiques.
- Les antibiothérapies représentent un traitement médical de choix, mais cela repose sur très peu de données. De 2005 à 2015, 5 antibiotiques étaient testés sur 244 patients dans 7 études².
- Au final, l'hypothèse que des micro-organismes bactériens difficilement repérables et à croissance lente causent indirectement une inflammation cutanée dans cette maladie était compatible avec toutes les données explorées. De nouvelles pistes visant à explorer et à modifier la dysbiose cutanée sembleraient intéressantes à explorer.

▪ **La confirmation de l'hypothèse infectieuse ou dysbiotique pourrait impliquer que**

.L'effet anti-inflammatoire des antibiotiques résulterait de la modulation ou de l'éradication temporaire de populations bactériennes pro-inflammatoires.

L'efficacité seulement temporaire des antibiotiques pourrait s'expliquer par l'acquisition de résistances bactériennes ou par la résilience des dysbioses cutanées (facteurs locaux).

.Les immunomodulateurs parfois utilisés dans l'hidrosadénite, qui agissent sur diverses cibles impliquées dans l'immunité, pourraient limiter les processus auto-inflammatoires entretenus par des bactéries peu agressives ou commensales. Ils pourraient aussi indirectement favoriser/défavoriser différents types de micro-organismes qui sont en compétition sur la peau des patients.

3.4.4.3 Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (cf ANNEXE-4)

Des médecins dont le Pr Perronne citent des cas de guérison de MICI avec des poly-

¹ Le SNDV est le Syndicat National des Dermatologues Vénérologues. (249)

² Il y avait 28 essais thérapeutiques recensés sur des biothérapies pour l'hidrosadénite durant la même période.

antibiothérapies. L'inflammation qui caractérise les MICI peut-elle être provoquée par des micro-organismes alors que nous traitons parfois avec succès ces maladies avec des immunosuppresseurs ? Les données que nous avons explorées étaient compatibles avec cette possibilité. Le contenu détaillé de cette analyse est disponible en [ANNEXE-4].

3.4.4.4 Maladie coéliquaue (cf ANNEXE-5)

Les maladies allergiques étant parfois citées comme étant sensibles aux antibiotiques ou bien provoquées par des micro-organismes, nous avons exploré l'implication potentielle de micro-organismes dans des phénomènes allergiques en prenant pour exemple la maladie coéliquaue. Ce chapitre est disponible en [ANNEXE-5]. Nous proposons une synthèse ainsi qu'une hypothèse qui pourrait être testée chez des patients réfractaires au régime sans gluten.

3.4.5 Synthèse globale concernant Lyme, les co-infections et les crypto-infections

- Examiner le rôle du microbiote n'était pas prévu initialement mais beaucoup de données convergeaient vers cet organe plastique et vivant. Décrire les caractéristiques de cet organe nous semblait utile pour éclairer plusieurs points de cette thèse.

- **Concernant l'implication de la maladie de Lyme dans deux autres maladies**
Les rares publications analysées qui établissaient un lien entre ML et autisme ou entre ML et maladie d'Alzheimer ne nous ont pas semblé reposer sur des bases pertinentes, d'autant que d'autres études font état d'une absence de corrélation entre ces maladies. Une implication du microbiote dans la genèse de ces maladies est compatible avec les données étudiées.

- **Concernant les co-infections transmises par des tiques ou arthropodes**
Deux études récentes de l'ILADS indiquent que *Babesia duncani* est très répandu au Canada et que ce parasite y provoque beaucoup d'infections. Nous détaillons des points qui nous ont amené à considérer que ces études ne sont pas crédibles.

Des bactéries *Bartonella* et des parasites *Babesia* peuvent parfois être retrouvées dans le sang de sujets sains et asymptomatiques.

Des formes modérées ou chroniques d'infections pourraient exister tout en étant difficiles à diagnostiquer : des endocardites à *Bartonella* ne sont découvertes que lors de l'examen d'une pièce opératoire et les *Babesia* sont difficiles à détecter lorsque la

parasitémie est faible (y compris en présence de fièvre). L'implication de ces organismes dans des symptômes chroniques en absence d'anomalies biologiques n'est cependant pas démontrée.

C. N. mikurensis nous invite à penser qu'il reste beaucoup à apprendre sur des micro-organismes non cultivables.

Des syndromes post-infectieux provoqués par le chikungunya nous ont interpellés pour leur proximité avec des symptômes chroniques aspécifiques parfois cités par des patients. Les mécanismes des symptômes post-infectieux restent à élucider.

Aucune des co-infections explorées ne nécessitait des traitements lourds¹ et prolongés y compris chez le patient immunodéprimé.

▪ **Concernant l'implication de micro-organismes dans des maladies non infectieuses**

L'hydrosadénite et les MICI sont des maladies inflammatoires dans lesquelles des micro-organismes pourraient susciter de l'inflammation. Les données sont compatibles avec cette hypothèse qui n'est pas démontrée. Peu d'essais cliniques testent cette hypothèse.

L'implication de micro-organisme dans le mécanisme allergique de la maladie cœliaque semble plausible. Un parallèle est fait avec la sprue tropicale sur la base d'une méta-analyse. L'hypothèse pourrait être testée avec un traitement simple chez des patients qui ont une maladie cœliaque réfractaire au régime sans gluten.

▪ **Finalement**

Ces explorations sur la maladie de Lyme nous ont semblé être des impasses.

Il nous a semblé qu'il restait beaucoup à découvrir sur les co-infections transmises par des tiques. Les infections décrites semblent potentiellement plus difficiles à diagnostiquer qu'à traiter.

Il nous semble possible que des micro-organismes soient parfois impliqués dans des maladies inflammatoires et des antibiothérapies empiriques pourraient avoir un effet qui reste à étudier.

¹ La doxycycline en traitement court était suffisante pour *C.N Mikurensis* y compris chez l'immunodéprimé, tandis que des bithérapies contenant un antibiotique et un antiparasitaire semblaient habituellement suffisantes pour les babésioses et bartonnelloses explorées. L'anaplasmose est sensible à la doxycycline.

3.5 Acteurs importants, conflits d'intérêts ou productions

3.5.1. Pr Montagnier : prix Nobel, caution scientifique

3.5.1.1 Des affirmations parfois controversées sans publication analysable

Le Pr Montagnier, prix Nobel de médecine en 2008, a publiquement accusé le pouvoir politique et les scientifiques d'une grande ignorance sur le caractère chronique de la maladie de Lyme. (250) (251) Il a aussi déclaré être en train de développer un test plus fiable pour la maladie de Lyme, qui serait le premier à exploiter les ondes électromagnétiques émises par les bactéries. (252) Certaines de ses paroles ont pu déclencher des polémiques sur la vaccination, l'autisme et sur la mort subite du nourrisson. (253)

Un argument d'autorité

Le public accorde plus de crédit aux prises de position d'un lauréat de prix Nobel qu'à celles d'autres chercheurs, grâce à l'argument d'autorité que confère ce titre honorifique.

L'argument d'autorité conféré aux propos du Pr Montagnier est contrebalancé par la prise de position de 44 autres prix Nobel qui se sont opposés à certaines de ses déclarations. (254)

Au-delà des arguments d'autorité, ce sont surtout les données avancées et la reproductibilité¹ des expériences qui sont importants pour faire progresser la science.

Une absence de publication scientifique analysable

Les données qui sous-tendent les déclarations du Pr Montagnier sont rares : en recherchant sur de larges bases de données², nous n'avons trouvé aucune publication du Pr Montagnier sur la maladie de Lyme, ni sur l'autisme ou sur la vaccination³, et ce au minimum depuis 2005. (255) (256) Les publications⁴ d'intérêt dont le Pr Montagnier est signataire principal depuis 2005 concernent la transduction de l'ADN dans de l'eau avec des signaux électromagnétiques : ce

¹ Si un résultat n'est pas reproductible de manière « fiable » ou « prévisible » dans des conditions strictement contrôlées, il faut alors s'assurer que ce résultat ne soit pas la conséquence d'une fluctuation statistique, d'une erreur de protocole, ou d'une limite technique.

² Les bases de données sont Pubmed et ScienceDirect, en cherchant par nom d'auteur.

³ Mis à part une publication qui évoque un possible vaccin contre le VIH.

⁴ Hormis une rétrospective et des interviews ou des rappels historiques sur le VIH ; et des études anecdotiques dont il est un des derniers signataires qui n'ont pas causé de polémique (il y a une étude sur l'extrait fermenté de papaye pour soigner la maladie de Parkinson par exemple).

mécanisme étant supposé permettre le développement d'un test diagnostique pour la maladie de Lyme, nous y reviendrons ultérieurement.

3.5.1.2 Exemples de propos du Pr Montagnier sur le « Lyme Chronique »

Le Pr Montagnier semble absent du débat scientifique qui entoure la maladie de Lyme comme en atteste l'absence de publication sur le sujet. Il a néanmoins pris plusieurs fois la parole en public en faveur du Lyme Chronique. Suite à ces prises de parole, le Pr Montagnier a parfois été repris comme une caution scientifique en faveur du Lyme Chronique.

Quelques exemples :

-Le Pr Montagnier est le parrain de l'association de patients « *Lyme Sans Frontières* » (LSF) depuis Juin 2015 (257). La page d'accueil du site internet de LSF affiche en 2018 un appel aux dons pour l'Institut de Recherche Luc Montagnier. (258)

Sur la page Internet de LSF qui évoque le parrainage du Pr Montagnier, un membre de l'association avance à propos du Pr Montagnier :

« *Ses propos confirment encore une fois le désastre que constitue pour nous, malades, l'esprit antiscientifique qui prévaut chez ceux qui persistent à nier la chronicité de la borréliose de Lyme et de ses co-infections et l'inefficacité des tests Elisa et Western-blot en usage en France.* » (257)

-*L'Express* et *Le Nouvel Observateur* relaient le « *cri d'alerte* » du Pr Montagnier en 2016, à partir d'une dépêche de l'Agence France Presse. (250) (251)

-Le magazine nommé « *Alternative Santé*¹ » n'hésite pas à titrer un chapitre « *Un prix Nobel l'a dit tout haut* » pour justifier l'existence du Lyme Chronique. (259)

-Le site « *LaNutrition.fr*² » publie des articles et une vidéo du Pr Montagnier qui présentent le Lyme Chronique comme la prochaine « *pandémie* ». (144) (260)

-Le premier résultat d'une recherche Google avec le mot « *LYME* » dirige vers un site³ qui propose des traitements alternatifs pour la maladie de Lyme : la page dédiée au Pr Montagnier, relativement anecdotique, aide à crédibiliser les théories alternatives. (261)

¹ Ce magazine est une filiale du groupe « Gingko Média ». Ce groupe est spécialisé dans les médecines alternatives, et il édite aussi une radio, un annuaire de thérapeutes, etc...

² « Lanutrition.fr » est une filiale de Thierry Souccar édition. Cet éditeur publie plus de 120 auteurs dont le Dr Richard Horowitz, Judith Albertat ou encore Viviane Schaller, qui défendent chacun des TAML.

³ Le site se nomme « maladie-lyme-traitements ». Ce site propose des liens vers des traitements alternatifs et parfois onéreux. C'est le premier résultat en recherchant le mot clé « Lyme » sur Google en Juillet 2018. Le classement d'une recherche sur Google peut varier avec le temps, et selon l'émetteur de la recherche.

-Le supplément du journal « *L'OBS* » a publié une tribune, reprise par France Lyme (262), dans laquelle un patient se justifie scientifiquement en citant le Pr Montagnier.

Dans cette tribune qui demande une action vigoureuse des pouvoirs publics face à une *future pandémie*, l'auteur¹ dit par exemple : (263)

« Le gouvernement français ne pourra plus longtemps s'abriter derrière le paravent vacillant qu'incarne le corps médical pour évacuer, en toute bonne conscience, la maladie de Lyme. [...] Il vous appartient de mettre en lumière une volonté politique. Selon les dires du Professeur de médecine Luc Montagnier, prix Nobel de médecine en 2008, "Le monde entier est infecté par la maladie de Lyme". En France, le pays entier est dans l'ignorance de la maladie de Lyme. »

3.5.1.3 Des travaux du Pr Montagnier jugés non crédibles : pour quelles raisons ?

Fondateur de l'Institut de Recherche Luc Montagnier (IRLM), le Pr Montagnier est l'auteur principal² de 3 publications entre 2009 à 2018. (255)

Ces 3 études reprennent des théories sur la mémoire de l'eau³ initialement développées par l'équipe du Dr Benveniste⁴. Ces 3 études, qui ont pour deuxième auteur J Aïssa (auparavant collaborateur du Dr Benveniste), affirment notamment : (255) (264)⁵

-que les ADN humains ou microbiens émettent des ondes électromagnétiques assez fortes pour être identifiables dans un milieu aqueux ;

-que les ondes électromagnétiques émises par l'ADN persistent dans l'eau même après des étapes de dilutions successives qui retirent tout l'ADN de l'eau ;

-que la transmission d'un signal digital qui résulte de l'enregistrement électromagnétique d'un ADN peut recréer un ADN similaire à partir d'un substrat aqueux contenant des bases nucléiques.

Chacune de ces trois affirmations va frontalement à l'encontre de la science actuelle pour différentes raisons.⁶

¹ L'auteur de la tribune se définit comme un patient et comme un doctorant en droit public.

² Hormis une rétrospective sur le VIH et une interview où il indique qu'il va mener des recherches en Chine.

³ La mémoire de l'eau est une théorie qui a parfois été utilisée pour justifier l'effet de l'homéopathie. D'autres théories, éprouvées par la science, peuvent justifier l'efficacité de l'homéopathie : de nombreux symptômes s'améliorent spontanément dans le temps, et il est prouvé que la relation « patient-soignant » et l'individualisation des traitements peuvent favoriser la guérison grâce à l'effet dit « placebo ».

⁴ Le Dr Benveniste est connu pour avoir développé des recherches sur la mémoire de l'eau à la fin du 20^{ème} siècle. Il est décédé en 2004.

⁵ L'expérience principale a été publiée en 2015 dans l'article « *transduction des informations ADN à travers l'eau et les ondes électromagnétiques* » [titre traduit de l'Anglais].

⁶ Parce que : 1/ Ces ondes électromagnétiques sont négligeables comparées au bruit électromagnétique ambiant 2/ Les ondes électromagnétiques ne sont pas persistantes si la source d'émission disparaît 3/ Organiser ou recréer de

Plus important, bien que de nombreux scientifiques considéraient que les thèses sur la « *mémoire de l'eau* » étaient improbables, plusieurs équipes avaient essayé de reproduire les expériences de J Benveniste et de son équipe dont faisait partie J Aïssa. (265) (266)

A partir de 2001, après de multiples tentatives de reproductions d'expériences non concluantes, l'équipe de WB Jonas ainsi qu'un médiateur coopèrent sur place avec l'équipe du Dr Benveniste pour tester la reproduction d'effets digitaux sur des molécules biologiques dans l'eau (267).

Le résultat d'une étude conjointe pour tester la reproductibilité de l'expérience

-Les effets digitaux n'ont été obtenus que lorsqu'un collaborateur précis du Dr Benveniste réalisait l'expérimentation : J. Aïssa.

L'étude précise que J Aïssa « *désactivait l'automate et effectuait une opération manuelle avant de le relancer* » ; tandis que les autres expérimentateurs obtenaient des résultats négatifs.

-La conclusion du résumé stipule que « *l'équipe n'a pas trouvé d'effets reproductibles à partir des signaux digitaux* ». (267)

Revenons aux 3 études du Pr Montagnier : le second signataire est à chaque fois J Aïssa, et le documentaire filmant l'expérience du Pr Montagnier confirme que J Aïssa est l'opérateur qui réalise les expérimentations en France. (268)

Le Pr Montagnier ne semble pas avoir répondu aux personnes qui ont essayé de le questionner pour éliminer la possibilité d'une contamination volontaire ou involontaire des échantillons de ses expériences. (269)

Il n'a en tout cas pas répondu à un magazine d'informations ouvert sur les médecines douces qui se nomme *Ouvertures*. Les questions portées par ce magazine visaient à comprendre le protocole avec précision (c'est indispensable pour répliquer une étude), et surtout à vérifier l'absence de contamination que de nombreux commentateurs suspectaient : une seule molécule est suffisante pour contaminer une PCR. (270) (271)¹

Notons que le Pr Montagnier ne prétend pas expliquer les phénomènes qu'il observe dans ses expériences, et qu'il a lancé un appel aux physiciens et aux chimistes pour se pencher sur le problème. (270) Cette démarche est honnête, mais on peut douter qu'elle soit couronnée de succès puisque la plupart des physiciens et des chimistes semblent considérer que la question

l'ADN à partir d'un signal digital équivaldrait dans le langage courant à créer un objet avec de la musique : cela semble actuellement difficile à imaginer.

¹ La première citation évoque des questionnements, et la seconde discute de l'absence de réponse du Pr Montagnier.

est tranchée depuis que des équipes ont essayé de reproduire les résultats du Dr Benveniste : des contaminations involontaires ou volontaires peuvent expliquer tous les phénomènes observés.

3.5.1.4 Synthèse concernant le Pr Montagnier et la maladie de Lyme

- L'argument d'autorité que l'obtention d'un prix Nobel de médecine pourrait conférer est contrebalancé par la position sceptique affichée par 44 autres Nobels.
- Le Pr Montagnier est parfois présenté comme une caution scientifique pour justifier la scientificité du Lyme Chronique suite à ses interventions auprès du grand public et à son parrainage associatif. Nos recherches n'ont pas permis de trouver de publication du Pr Montagnier sur le sujet de la maladie de Lyme.
- Les 3 publications principales du Pr Montagnier dans la dernière décennie prennent la suite des études du Dr Benveniste sur ce qui est habituellement nommé la *mémoire de l'eau*.

Un collaborateur du Dr Benveniste avait été identifié comme étant indispensable pour l'obtention de résultats positifs dans les expériences sur les signaux digitaux dans l'eau : le collaborateur en question pratiquait des manœuvres non prévues dans le protocole. Ce même collaborateur réalisait récemment les expérimentations dans les recherches du Pr Montagnier : cela participe à décrédibiliser ses études aux yeux des autres chercheurs.

3.5.2 L'IDSA : conflits d'intérêts ?

Dans le livre du Pr Perronne, l'IDSA qui a publié les recommandations pour la maladie de Lyme en 2006 est décrite comme un *club* qui agirait pour ses intérêts propres. Dans les généralités, nous avons noté que dès 1993, les experts de la maladie de Lyme qui établissaient les recommandations officielles étaient accusés de *liens secrets* avec des compagnies d'assurances.

Dans nos recherches de conflits d'intérêts, nous avons relevé un récapitulatif des conflits d'intérêts sur le site UnderOurSkin, association pro-TAML financée initialement par la Turn The Corner Foundation¹ et qui a créé un film nommé Under Our Skin. Ce film, tout comme le

¹ Association qui a fusionné dans la Tick-borne Disease Alliance puis dans la Global Lyme Alliance. En 2006, elle finançait le Dr Burrascano et le Dr Stricker pour former des LLMDs, et en 2007 elle commençait à financer le film Under Our Skin et la Fondation de l'Autisme induit par Lyme (*Lyme Induced Autism Foundation*). (272) (273)

site internet, propose une liste des conflits d'intérêts de 12 des 14 membres de l'IDSA qui ont participé aux recommandations sur la maladie de Lyme en 2006. (274)

Après avoir consulté la liste, nous avons relevé 25 conflits d'intérêts pointés par l'association. 17 sont en lien avec des vaccins (plusieurs auteurs de l'IDSA ont participé à des études sur les vaccins de la maladie de Lyme). Comme aucun vaccin n'est conseillé dans les recommandations de l'IDSA, nous ne voyons pas de conflit d'intérêt évident.

8 autres conflits d'intérêts relevés ne sont pas en lien avec des vaccins : dans deux cas, des médecins ont déclaré posséder des actions de laboratoires pharmaceutiques, dans deux autres ils ont reçu des financements de laboratoires pour des recherches autres que pour les vaccins (on constate un brevet sur une souche de bactéries,...). (274)

Aucun lien décrit par cette source ne concerne une compagnie d'assurance. Certains liens ont pu constituer un conflit d'intérêt, et un procureur états-unien s'est penché sur cette question.

L'enquête puis l'accord négocié entre le procureur R Blumenthal et l'IDSA

Le procureur Richard Blumenthal, qui soutient la cause de la maladie de Lyme depuis 1996 (275) a mené une enquête à propos des conflits d'intérêts de l'IDSA. Il a conclu que le panel de 2006 avait des conflits d'intérêts en citant des accords de consultance avec des compagnies d'assurances (ces liens n'étaient pas précisés) (276)).

Un accord négocié entre les deux parties a été signé le 30 Avril 2008.

Cet accord entre l'IDSA et R Blumenthal prévoyait plusieurs points : (277)

-une revue complète des recommandations de 2006 devait être réalisée par une nouvelle équipe indépendante ;

-si plus de 25% des experts étaient en désaccord avec une recommandation, celle-ci devait être révisée ;

-les points de vue divergents devaient être entendus par le panel et inclure des auditions publiques avec des patients, des associations et des experts ;

-le Dr Howard A Brody, reconnu pour son intégrité, était nommé médiateur pour superviser la composition de l'équipe, et pour s'assurer de l'absence de conflits d'intérêts (276) ;

-l'accord incluait une règle stricte pour éliminer tout conflit d'intérêt pour les membres du nouveau panel : tout intérêt financier supérieur à 10.000 dollars dans un produit ou concept concerné par les recommandations était considéré comme un biais empêchant la participation au panel ;

-les membres du panel ne devaient pas avoir participé à des publications sur la maladie de Lyme, ils ne devaient pas nécessairement être experts dans la maladie de Lyme mais leur formation devait leur permettre d'acquérir cette expertise.

La règle stricte sur les conflits d'intérêts excluait des membres de l'ILADS dont les revenus sont en rapport avec la maladie de Lyme.

En 2010, la revue finale des recommandations a été publiée par le panel de 8 experts. (105)

Le principal point de désaccord de ce jury était évoqué dans le chapitre sur le diagnostic : une phrase sur le diagnostic de la maladie de Lyme avait divisé le jury, mais cette phrase ne figurait pas parmi les 69 recommandations incluses dans le document.

Concernant les votes, 68 recommandations de l'IDSA étaient validées par 8 votes contre 0, une par 7 votes contre 1. Le long processus avait inclus 1025 références et de nombreuses auditions.

Le panel conseillait de réfléchir à quelques questions lors de la révision suivante (notamment de préciser les cas où utiliser la PCR et de préciser les recommandations sur des tests diagnostiques).

Ce panel sans conflits d'intérêts concluait finalement en 2010 que les recommandations de l'IDSA de 2006 étaient de haute qualité en regard des preuves médicales et scientifiques et qu'elles n'avaient pas besoin de changement dans l'immédiat.

Synthèse sur le rôle des conflits d'intérêts de l'IDSA dans les recommandations de 2006

- Il n'est pas évident que les liens d'intérêts des experts de l'IDSA de 2006 constituaient des conflits d'intérêts : la plupart des liens concernent des études sur des vaccins qui ne sont pas conseillés dans les recommandations.
- Les conflits d'intérêts ont fait l'objet d'une investigation qui a abouti à la revue complète des recommandations de 2006 par des médecins sans conflits d'intérêts : une phrase litigieuse de l'introduction a divisé le jury. Les 69 recommandations de l'IDSA étaient confirmées par le nouveau jury.

3.5.3 L'ILADS

3.5.3.1 ILADS : conflits d'intérêts ?

L'ILADS a également émis deux recommandations, en 2004 et en 2014. Il n'y avait pas d'infectiologue lors de ces rédactions, et nous reviendrons sur le contenu des documents.

En 2004, aucun conflit d'intérêt n'était déclaré par les 17 auteurs des recommandations. (14)

Plusieurs¹ de ces auteurs avaient des revenus qui dépendaient de la maladie de Lyme, et le cas du Dr Nick Harris était conflictuel : à la fois fondateur et dirigeant du laboratoire IgeneX qui propose des tests pour la maladie de Lyme et les autres maladies transmises par les tiques, trésorier de l'ILADS à cette période, signataire de ces recommandations qui invitent à rechercher des co-infections (avec peu de précisions sur ce point).

Dans les recommandations de l'ILADS de 2014, seuls 3 signataires apparaissent :

- le président de l'ILADS de 2014 (DJ Cameron)
- la directrice exécutive de l'association LymeDisease.org (LB Johnson)
- une médecin qui « *fournit une éducation médicale sur les maladies vectorielles à tiques* » (EL Maloney).

Etant donné leurs fonctions, leurs revenus dépendent de la maladie de Lyme. (21)

Un conflit d'intérêt concerne les liens éventuels entre l'ILADS et les fournisseurs de tests diagnostiques et de soins ciblant des médecins et des patients qui recherchent des soins non conventionnels. Sur le site internet de l'ILADS s'affiche en première page la publicité pour la conférence de Chicago prévue en Novembre 2018. Un clic pour voir la publicité dédiée aux exposants et un clic supplémentaire sur « *prospectus* » a permis de télécharger un document qui laisse penser que des conflits d'intérêts pourraient être présents.

Le prospectus indique :

« *Pour les partenaires industriels de l'ILADS et les organisations connexes, cet événement représente une occasion inégalable de nouer des liens avec des chefs de file dans le domaine*

¹ Dont le Dr RB Stricker, le Dr Bach, le Dr Burrascano, le Dr Horowitz, le Dr Pat Smith...

des maladies transmises par les tiques et de créer et de consolider des relations grâce à des communications de personne à personne et au marketing.»¹ (278)

Ainsi que :

« De plus, en choisissant de participer en tant que sponsor, vous aurez l'occasion inégalée de présenter votre organisation à ces professionnels et d'améliorer votre visibilité dans ce marché de plus en plus concurrentiel. Profitez de cette opportunité pour :

- Maximisez vos ventes et accélérez le processus d'achat
- Nouer des liens avec les décideurs clés² » (278)

Des encadrés sont visibles dans le document. En voici un avec une traduction à gauche : (278)

« Ne ratez pas cette opportunité de
Construire votre marque
Atteignez votre cible d'audience
Augmentez vos ventes
RACONTEZ VOTRE HISTOIRE ! »



Don't miss this opportunity to
BUILD your brand,
REACH your target audience and
INCREASE your sales.
TELL YOUR STORY!

Figure 1 : encadré situé dans le prospectus publicitaire à l'intention des exposants pour la conférence de l'ILADS à Chicago en 2018. (278)
Disponible sur le site internet www.ilads.org.

3.5.3.2 Les recommandations rédigées par l'ILADS ne décrivent pas la prise en charge du « Lyme Chronique »

Les recommandations de l'ILADS invitent surtout à personnaliser les traitements pour les patients. De manière générale les traitements antibiotiques sont conseillés pour de plus longues durées.

Les recommandations de 2004 de l'ILADS précisent :

¹ Traduction de « For ILADS industry partners and related organizations, this event is an unparalleled opportunity to network with leaders in the field of tick-borne illnesses and to make and solidify relationships through person-to-person communications and marketing. »

² Traduction de « Network with key decision makers ». Le texte complet est disponible dans la référence citée.

« le groupe de travail de l'ILADS recommande que les traitements empiriques soient considérés de manière habituelle pour des patients qui ont un diagnostic probable de maladie de Lyme »¹.

Les recommandations de 2014 de l'ILADS précisent :

-qu'il faudrait traiter toute morsure de tique avec engorgement pendant 20 jours de doxycycline (recommandation 1a) ;

-que les médecins doivent être libres de poursuivre les antibiotiques lorsque le patient a des symptômes qui persistent ou qui rechutent (2d 2e) et que les antibiotiques devraient toujours être prescrits au moins 20 jours. (21)

Ces recommandations ne nous ont pas semblé représentatives de ce que nous observions dans les témoignages de patients qui reçoivent des poly-antibiothérapies et de multiples traitements suppléants durant des périodes très prolongées.

Les antibiotiques intraveineux très prolongés (sur des mois, des années) décrits dès 1993 devant le Sénat par Mme Ardinger-Mateo ne sont pas explicitement évoqués dans les recommandations principales de l'ILADS, bien que ces pratiques se poursuivent de nos jours. (279)

Le site internet de l'ILADS indiquait en 2000 que des traitements intraveineux de 1 à 4 ans étaient proposés. (31) Un autre guide proposé par l'ILADS jusqu'en 2018 était plus précis sur ce point évoquait ces traitements très prolongés.

3.5.3.3 Les recommandations du Dr Burrascano diffusées par l'ILADS

Un document qui semble le mieux correspondre à des pratiques adoptées par des Lyme-Literate-Medical-Doctors (LLMDs)² est le guide du Docteur JJ Burrascano.

La dernière édition de ce guide, qui date de 2008, était disponible sur le site internet de l'ILADS depuis 2008 jusqu'à Juin 2018 sur la même page que les recommandations principales de l'ILADS. (15) (280)

Le titre du guide du Dr Burrascano est : « *Conseils diagnostiques et recommandations de traitement pour Lyme et les autres maladies transmises par les tiques ; 16^{ème} édition* »³ (15)

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. L'original peut être trouvé dans la référence suivante : (14)

² Nom des médecins formés par l'ILADS ou l'ILADEF, utilisé couramment aux Etats-Unis.

³ Les traductions de l'Anglais sont vérifiées par deux médecins. La référence permet de lire l'original.

Ce guide est plus explicite avec la notion d'antibiothérapies très prolongées :

« *La maladie de Lyme tardive nécessite habituellement un minimum de 4 à 6 mois de traitement continu. Tous les patients répondent différemment et la thérapie doit être individualisée. Il n'est pas rare qu'un patient qui a été malade durant des années nécessite un traitement de durée indéfinie¹* ». (15) (p.17)

Des antibiotiques sont proposés sans limite de temps :

« *Malheureusement, ce ne sont pas tous les patients atteints de la maladie de Lyme chronique qui se rétablissent complètement et le traitement peut ne pas éradiquer l'infection à Borrelia active. De telles personnes peuvent devoir être maintenues sous antibiothérapie continue et ouverte, car elles rechutent à plusieurs reprises après l'arrêt des antibiotiques. Une antibiothérapie d'entretien dans ce sous-groupe est donc obligatoire.* » (p.20)

Notons que d'autres traitements qui ont moins d'effets secondaires potentiels sont évoqués :

« *Cependant, il faut prêter attention à toutes les modalités de traitement pour un tel rétablissement - non seulement les antibiotiques, mais aussi les programmes de réadaptation et d'exercice, les suppléments nutritionnels, le repos forcé, la faible teneur en glucides, les régimes riches en fibres, la sensibilité aux aliments, la prévention du stress [...]* »² (p.20)

Nous n'avons pas trouvé de référence scientifique qui justifie ces traitements dans le guide du Dr Burrascano : comment connaître le bénéfice de ces traitements prolongés ? Dans le meilleur cas lorsqu'un traitement antibiotique est efficace, quelle est la part de l'efficacité du programme de réadaptation, du repos forcé, du changement de régime, des suppléments, de l'écoute attentive du patient et de la prévention du stress qui sont évoqués dans ce guide (et qui semblent logiques dans le cadre d'une prise en charge globale...) ?

3.5.3.4 Des conflits d'intérêts dans le guide « Burrascano » hébergé par l'ILADS ?

Dans le guide du Dr Burrascano décrit ci-dessus, nous relevons des conflits d'intérêts qu'on ne retrouve pas habituellement dans des recommandations. Le premier concerne un test :

« *Notre capacité à mesurer le CD57 représente une percée dans le diagnostic et le traitement de la ML [...]*

¹ « [...] it is not uncommon for a patient who has been ill for many years to require open ended treatment regimens »

² Les citations du guide du Dr Burrascano sont traduites de l'Anglais et vérifiées par deux médecins. Le texte original est accessible à partir de la page archivée de l'ILADS en Juin 2018 : (15)

Lorsque ce test est réalisé par LabCorp (le laboratoire préféré actuellement, car les études publiées sont basées sur leurs tests) [...]». (15)¹ (p.7-8)

Puis, concernant les suppléments nutritionnels, une notice préalable :

*« Pour commander les produits de Researched Nutritionals, les patients ont besoin d'une référence de médecin. Si vous n'avez pas votre propre compte, vous pouvez utiliser mon nom pour commander. Appelez le 1-800-755-3***.*

[...]

*Pour commander des produits de Pharmanex, les utilisateurs doivent s'enregistrer comme des utilisateurs avec le numéro d'un autre utilisateur enregistré. Vous pouvez utiliser mon numéro d'utilisateur (US9256***) pour commencer. Appelez le 1-800-487-1*** »*² (15) (p.27-28)

Le guide conseille plusieurs produits de ces marques entre les pages 28 et 30 :

*« **Multi-vitamines** : je recommande le Life Pack family accessible chez Pharmanex. [...] Ce sont les seuls produits testés cliniquement en études contrôlées avec double-aveugle qui inhibent les radicaux libres et qui augmentent les antioxydants dans le sang et les lipides. Choisissez le LifePak pour les hommes en dessous de 40 ans. [...]. LifePak Teen est aussi disponible. Continuez au long cours. »* (à partir de la page 28) (15)

« [...] Je recommande le CoQ-10 de Researched Nutritionals »

*« **Acidophilus** : [...] produit breveté appelé "Pro Bio" de Pharmanex »*

*« **Huile de poisson** : utilisez "Marine Omega" de Pharmanex [...] »*

*« **CORDYMAX** [...] Des cordyceps certifiés sont disponibles chez Pharmanex en tant que "CordyMax" »*

*« **REISHI MAX** [...] accessible seulement chez Pharmanex »*

*« **GLUCOSAMINE** [...] bien que de nombreux génériques existent, le produit de Pharmanex, "Cartilage Formula", a les bons ingrédients et une efficacité prouvée. [...] »*

*« **FLEX CREAM** : C'est un impressionnant type de liniment qui marche vraiment et qui vaut son prix. A utiliser pour tout type de douleur corporelle [...] Une exclusivité Pharmanex.»*³ (15)

¹ Il faut suivre le lien archivé car les recommandations du Dr Burrascano ont été retirées en Juillet 2018.

² Toutes les phrases sont traduites de l'Anglais et vérifiées par deux médecins. L'original peut être consulté à partir du site archivé de l'ILADS : (15)

³ Toutes les citations sont traduites de l'Anglais par deux médecins. Le texte original est accessible à partir de la page archivée de l'ILADS en Juin 2018 : (15)

4 autres produits de Pharmanex ou de Researched Nutritionnal sont conseillés. Nous ne détaillons pas les produits d'autres marques qui peuvent être commandés anonymement.

3.5.3.5 Les compléments doivent-ils vraiment être de la marque conseillée ?

Ce guide du Dr Burrascano conseillé par l'ILADS ne propose pas de référence en faveur de l'efficacité des nombreux compléments proposés. Certains ne semblent pas avoir été étudiés correctement. L'efficacité de quelques compléments aux noms inhabituels semble appuyée par des études bien menées dans des cas qui ne concernent pas la maladie de Lyme. Par exemple, le coenzyme Q10 dans le cas de l'insuffisance cardiaque (281) (282).

Nous avons cherché à savoir s'il était justifié de conseiller spécifiquement un produit Pharmanex. Une recherche du terme *Life Pack* sur le moteur de recherche Google oriente vers une page présentant le produit de Pharmanex.

4 références sont proposées dans la brochure commerciale de Pharmanex : (283)

-La première semble être l'étude à laquelle fait référence le Dr Burrascano. Elle est menée par Pharmanex : des changements de paramètres biologiques sont mesurés après la prise des multivitamines, mais la traduction clinique de ces changements biologiques n'est pas mesurée et elle est hypothétique. (284)

-La deuxième étude n'est pas retrouvée sur PubMed ou Google Scholar mais le titre évoque un effet sur la graisse corporelle dans un programme de perte de poids.¹

-La troisième étude évoque la prescription de vitamines en prévention de maladies chroniques. Elle est publiée dans le JAMA et il est noté :

« *Toutes les grandes pharmacies possèdent leur propre marque de multivitamines ainsi qu'une variété d'autres marques de multivitamines génériques. La composition des multivitamines sont remarquablement similaires à travers les marques, chacune ayant au moins 100% de la valeur d'apport recommandée pour presque toutes les vitamines* ». (285)

En résumé, nous n'avons pas relevé d'élément prouvant la supériorité clinique des multivitamines de Pharmanex comparé aux autres, mais nous avons trouvé une étude qui invite à penser que les marques se valent sur ce type de produit. Les 6 formules multivitaminées conseillées au long cours dans le guide du Dr Burrascano sont de l'entreprise Pharmanex. Ces conflits d'intérêts étaient aussi présents dans un guide datant de l'année 2000. (286)

¹ Ce titre est : "*Reductions in DEXA measurements of body fat with different levels of involvement in a weight loss program using dietary supplements [LifePak]*"

3.5.3.6 Synthèse sur l'ILADS, sur ses recommandations, sur des conflits d'intérêts

- Les conflits d'intérêts ne sont pas détaillés dans les premières recommandations de l'ILADS de 2004 bien que certains soient évidents : le fondateur et dirigeant du laboratoire IgeneX qui offrait des tests diagnostiques dits *in-house* ou LDT pour la maladie de Lyme participait par exemple à ces recommandations sans que sa fonction ne soit précisée.
- Seuls 3 auteurs sont signataires des recommandations de l'ILADS de 2014 et on peut supposer que leurs revenus ont un lien direct avec la forme dite chronique de la ML : le président de l'ILADS et la directrice exécutive de l'association LymeDisease.org étaient signataires.
- Ces recommandations publiées par l'ILADS ne semblent pas représentatives des traitements utilisés en pratique par les médecins formés par l'ILADS ou l'ILADEF.
- La 16^{ème} version des recommandations du Dr Burrascano concernant la ML et les maladies transmises par les tiques semblait plus représentative et elle jouxtait les recommandations de l'ILADS de 2008 à 2018 sur le site internet de cette association. Ce guide est plus explicite concernant la durée de l'antibiothérapie : « *Il n'est pas rare qu'un patient qui a été malade durant des années nécessite un traitement de durée indéfinie* ». Ce guide conseille 13 produits de chez Pharmanex et de Researched Nutritionals. Certaines exclusivités de ces marques sont conseillées à long terme. Il était impossible de commander les produits de ces marques sans avoir un numéro de référent et le Dr Burrascano fournissait son numéro de référent pour les deux entreprises. Après exploration, nous pensons qu'il est improbable que tous les produits conseillés de la marque Pharmanex soient meilleurs que ceux des concurrents. Nous pensons avoir assez de données pour évoquer un conflit d'intérêt.

3.5.4 Une expertise scientifique de l'ILADS à la loupe

Au cours de ce travail, nous avons détaillé quelques-unes des réserves que nous avons à propos d'études provenant de membres de l'ILADS. On peut le constater dans le chapitre sur *Babesia duncani* avec Scott, celui de l'autisme et de la ML avec Kuhn et Bransfield, et à plusieurs

reprises concernant des études de RB Stricker. Nous revenons sur ce dernier puis sur des publications récentes avec E Sapi, J Burke et MJ Middelveen.

3.5.4.1 RB Stricker, ses publications analysées dans ce travail, son antécédent

Nous avons évoqué plusieurs fois les recherches du Dr RB Stricker dans ce travail.

-Nous avons exprimé des réserves sur les méthodes et sur l'extrapolation des résultats de la recherche concernant la transmission sexuelle de la maladie de Lyme.

-Nous avons analysé sa publication dans le BMJ affirmant que les sérologies ont une sensibilité médiocre dans la maladie de Lyme ; et nous avons découvert que sa publication omettait de préciser que la compilation statistique comportait une majorité d'érythèmes migrants.

-Nous avons noté qu'il était l'auteur principal de toutes les publications explorées en faveur de la mesure des cellules CD57+ dans la maladie de Lyme, tandis que d'autres équipes indépendantes concluaient à l'inutilité et à l'inefficacité de ce test.

Nous avons découvert l'existence de sa condamnation de 1993 qui concernait une fraude scientifique en 1985. Il avait obtenu des résultats prometteurs sur un test diagnostique en falsifiant des données : les échantillons qui réfutaient les conclusions de son étude étaient masqués. Cette falsification avait permis de publier d'excellents résultats dans le NEJM et d'obtenir une subvention du NIH. D'autres équipes n'avaient pas réussi à reproduire ses résultats, la fraude fût découverte par le NIH et l'article fût rétracté. (139) (140)

RB Stricker : acteur majeur de l'ILADS et de ses publications scientifiques

En 2018, le site internet de l'ILADS met en avant de nombreuses publications scientifiques. Ces publications sont introduites par un texte :

« Reflétant l'étendue de l'expertise de nos membres, ces publications couvrent des sujets allant des tiques portant la maladie de Lyme à l'efficacité des thérapies antibiotiques pour des symptômes persistants de la maladie de Lyme. Toutes sont de bonnes ressources pour les médecins, les chercheurs, les patients [...] »¹ (92)

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Texte original disponible sur le lien de la référence.

Nous comptabilisons sur cette page de l'ILADS 114 études publiées entre début 2000 et fin 2017. Sur ces 114 publications, 57 (50%) comptent RB Stricker comme signataire. (92)

Outre sa position prépondérante dans les recherches de l'ILADS, plusieurs fonctions ont été occupées par RB Stricker et notamment :

-président-élu de l'ILADS en 2004 ; (141)

-président de l'ILADS de 2005 à 2008 ; (142) (143)

-directeur de l'ILADS en 2010, directeur de l'ILADEF¹ de 2010 à 2014, vice-président de l'ILADS en 2012, président-élu de l'ILADS en 2014... (287)²

-directeur de l'ILADS et de l'ILADEF en 2015. (109)

Il est aussi en 2018 le directeur médical de l'association Lymedisease.org³ (288).

Il fait aussi partie du comité consultatif bénévole d'une entreprise qui proposait des perfusions à domicile, QmedRx. (289)

3.5.4.2 Une « *preuve évidente* » d'infection persistante dans la ML ?

L'association *Lyme Sans Frontières* (LSF) a relayé une étude publiée en Mars 2018 à laquelle participaient RB Stricker, MJ Middelveen, J Burke et E Sapi. Ces auteurs étaient évoqués dans le chapitre sur la transmissibilité sexuelle de la ML car ils étaient auteurs de la seule étude expérimentale indirectement en faveur d'une transmissibilité sexuelle.

Nous relevons des conflits d'intérêts potentiels avec la *CEHF*, *Australian Biologics* et le *LDRG*.

Cette étude a été relayée par l'association *LSF*. Elle est traduite en français sur le site de cette association et a pour titre « *Infection persistante à Borrelia chez des patients présentant des symptômes de la maladie de Lyme.* » (290)

La conclusion de cette étude traduite indique :

« *Nos découvertes fournissent la preuve évidente que l'infection persistante plutôt que "des débris" spirochètaux, était responsable des symptômes en cours dans ces cas de maladie de Lyme.* » (290)

¹ L'ILADEF est une organisation sœur de l'ILADS. L'ILADEF propose des formations à des médecins.

² Ce lien archivé permet de naviguer sur les différentes sauvegardes du site internet de l'ILADS autour des années 2012.

³ Association soutenant activement l'existence de la forme chronique de la maladie de Lyme aux Etats-Unis. L'association est dirigée par L Johnson (signataire des recommandations de l'ILADS en 2014).

Selon le protocole de l'étude, cette *preuve évidente* provient de la culture de spirochètes du genre *Borrelia* chez 12 patients qui avaient reçu des antibiothérapies prolongées et qui avaient la *maladie des Morgellons*. (291)

Ces résultats n'étaient pas compatibles avec les connaissances habituelles sur la borréliose de Lyme : la culture est habituellement très peu sensible et elle est presque toujours négative après une antibiothérapie adaptée. Dans l'étude de Stricker, Middelveen, Burke et Sapi, la culture était positive pour 100% des patients malgré des antibiothérapies parfois prolongées. (291)

L'étude est réalisée sur des patients atteints de *Morgellons* : nous avons étudié ce dont il s'agissait.

3.5.4.3 Des recherches pour mieux comprendre la définition des Morgellons

La recherche précédente établissait un lien entre la dite *maladie des Morgellons* et des borrélioses. L'étude était présentée comme une preuve évidente d'une forme chronique ou persistante de maladie de Lyme. (290) (291)

Une recherche préalable nous a permis de découvrir que le terme de *maladie des Morgellons* n'était pas reconnu par les sociétés savantes : les termes de syndrome d'Ekbom ou délire d'infestation cutanée¹ sont habituellement utilisés.

Une requête sur PubMed avec le terme « *Morgellons* » affichait 69 résultats en Août 2018.

Après lecture des titres et de résumés nous avons noté que les 10 études qui étaient en faveur de l'existence d'une maladie des *Morgellons* étaient en relation présente ou passée avec l'ILADS : -RB Stricker² était auteur dans 8 de ces études, MJ Middelven dans 7, R Bransfield³ dans une, et G Savely⁴ dans deux études. E Sapi, citée dans le livre⁵ du Pr C Perronne pour *ses travaux qui font référence* sur les *biofilms* participait aux trois⁶ études faisant le lien entre les *Morgellons* et la maladie de Lyme. (p116)

La définition avancée pour la maladie des *Morgellons* selon une étude publiée en 2013 par MJ Middelveen, J Burke, P Mayne⁷, E Sapi et RB Stricker est :

¹ Le terme *Delusional Parasitosis* est souvent utilisé en Anglais.

² Ancien président de l'ILADS, ses autres rôles sont décrits précédemment.

³ Ancien président de l'ILADS.

⁴ Il s'agit d'une infirmière en faveur des TAML qui a participé à 10 études références dans PubMed : 7 de ses études sont co-publiées avec le Dr RB Stricker, les 3 dernières sont publiées sans co-auteur.

⁵ La Vérité sur la maladie de Lyme, page 116.

⁶ Ces études sont de 2014, 2015 et 2018 ; celle de 2018 n'est pas référencée au terme *Morgellons* : (61) (65) (291)

⁷ Membre de l'ILADS.

« *La maladie des Morgellons est une maladie émergente multi-systémique caractérisée par des lésions cutanées où des filaments inhabituels sont incorporés ou se projettent d'un tissu épithélial. La structure filamenteuse provient de kératine anormale et de collagène exprimé [...] »¹ (65)*

Une autre étude de 2013 publiée par MJ Middelveen, P Mayne et RB Stricker était publiée avec une définition proche :

« *Nous présentons des preuves histologiques [...] d'échantillons de la maladie des Morgellons révélant que les filaments dermiques dans ces cas étaient composés de kératine et de collagène et résultaient d'une prolifération et d'une activation des kératinocytes et fibroblastes épidermiques ».*² (292)

Ces deux études étaient partiellement financées par la CEHF qui promeut la reconnaissance et la recherche en faveur de la maladie des Morgellons. MJ Middelveen et son mari R Allan faisaient partie du conseil scientifique de l'association, tandis que RB Stricker, G Savely³, R Bransfield⁴ et P Mayne⁵ faisaient partie du conseil médical de l'association en 2013. (69) (70)

3.5.4.3 Plusieurs équipes indépendantes réfutent cette définition des *Morgellons*

Une étude états-unienne sur 115 patients s'identifiant aux *Morgellons* a été réalisée par *Pearson et al.* en 2012 pour faire le point :

« *La plupart des éléments collectés de la peau des participants était composée de cellulose, provenant vraisemblablement de coton. [...] Aucune pathologie sous-jacente ni infection n'était identifiée, ce qui est concordant avec ce que nous nommons habituellement un délire d'infestation cutanée.* »⁶ (293)

Une étude italienne de 2016 démontrait qu'une patiente se présentant avec le diagnostic de *Morgellons* introduisait des fibres de son environnement dans sa peau sans s'en rendre compte. (294) Une étude indienne concluait à une pathologie psychiatrique qui répondait bien à un traitement par neuroleptique. (295)

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Cf référence pour le texte original.

² Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Texte original dans le résumé de l'étude.

³ Infirmière en faveur de TAML qui a publié 10 études référencées sur PubMed dont 7 avec RB Stricker.

⁴ Ancien président de l'ILADS.

⁵ Membre de l'ILADS.

⁶ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins, le texte original est disponible dans la référence.

Le résumé d'une étude allemande indique que « *cette entité a été nommée "maladie des Morgellons" par les patients eux-mêmes, bien que les preuves médicales de son existence soient manquantes. [...] »*¹. (296)

Pour note, ces études font état de nombreux matériaux collectés par les patients (cristaux, vernis à ongle ou ongles, cheveux, végétaux). Ces patients ont souvent des qualités de vie très altérées et des comorbidités éventuelles. Leur prise en charge est parfois compliquée par l'absence de compliance aux traitements neuroleptiques. (293) (296)

3.5.4.4 Des fibres de *Morgellons* retrouvées grâce à une loupe et des vêtements ?

Les fibres de *Morgellons* n'ont pas un aspect constant dans les rares études en faveur des *Morgellons*. Dans le délire d'infestation cutanée, des patients peuvent amener tous types de matériaux.

* Dans une étude publiée en 2010 par G Savely et RB Stricker, 3 photographies illustrent une phrase de l'étude dont la traduction est :

« *Le signe distinctif de la maladie des Morgellons est la présence de fibres microscopiques sous-cutanées (figures 3, 4 et 5) »*². (297)



Figure 2 : correspond aux images 4 et 5 qui servent à illustrer des fibres caractéristiques de la maladie des Morgellons dans l'étude de G Savely et RB Stricker titrée « *Morgellons disease: Analysis of a population with clinically confirmed microscopic subcutaneous fibers of unknown etiology* ». L'étude complète est disponible en ligne avec des images de bonne qualité dans la revue *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 3: 67–78. (297).

Sur l'image en format original, une fibre rouge qui est inexplicée selon les auteurs est visualisée sur l'image de gauche.

¹ Traduction vérifiée par deux médecins, le texte original est disponible dans le résumé de la référence.

² Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins. Cf référence (297)

* De notre côté, nous avons photographié des fibres de chaussettes sur un pied et une main avec une loupe. Nous obtenons des résultats proches malgré un matériel et un éclairage différents. Nous avons utilisé :

- deux loupes pour amateurs avec grossissement x100 et éclairage intégré, un smartphone.
- des fibres de chaussettes noires en coton déposées sur l'épiderme d'un orteil ou d'une main.

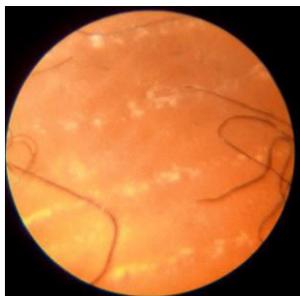


Figure 3 : photographies avec une loupe en grossissement x100 de fibres de chaussettes en coton posées sur un épiderme d'hallux à gauche (éclairage halogène) et sur une main à droite (éclairage LED).

Lorsque la distance et le réglage de la loupe varient, nous avons pu observer une couleur rouge bien que les fibres soient noires. On peut observer un peu de rouge sur la gauche de l'image de gauche.

Pour note, la figure 3 d'une étude de RB Stricker et MJ Middelveen publiée en 2011 est présentée comme étant les deux faces d'une « section épidermique »¹ d'un patient. (298)

Cette figure 3 est analysée par un investigateur d'un site collaboratif anglophone qui établit un parallèle entre ces images et des feuilles d'arbres recouvertes de trichomes². Il nous a semblé que des photos de RB Stricker et MJ Middelveen ressemblaient bien plus à ces feuilles d'arbres qu'à des sections épidermiques. (299)

3.5.4.5 Synthèse concernant l'expertise de l'ILADS à la loupe

- Nous avons émis des réserves sur des études analysées auxquelles participaient des membres de l'ILADS ainsi que RB Stricker. Pour ce dernier, cela concernait la transmissibilité sexuelle de la ML, une étude sur la sensibilité dite médiocre des sérologies qui incluait une majorité d'érythèmes migrants et 3 études sur le test CD57. Nous avons appris qu'il avait commis une fraude scientifique majeure en 1985 qui avait été condamnée en 1993.

Outre ses rôles passés et présents dans des associations, il est auteur dans 50% (57 sur 114) des études mises en avant par l'ILADS de début 2000 à fin 2017.

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins.

² En l'occurrence une feuille de chêne californien recouverte de *stellate trichome*.

- Quelques auteurs récurrents (RB Stricker, MJ Middelveen, J Burke, E Sapi) soutiennent l'existence d'une maladie portant le nom de *Morgellons* qui se définirait par la production de fibres endogènes par des cellules cutanées. Ces auteurs ont aussi publié des recherches en faveur d'une forme chronique de ML qui serait liée aux *Morgellons*.
- De multiples équipes de chercheurs qui ont publié sur le sujet des *Morgellons* concluent que les fibres qui sont ramenées par des patients proviennent de l'environnement : des patients ramènent parfois des fibres de vêtements en cellulose, des cheveux et divers matériaux. Ces chercheurs de plusieurs pays concluent que les *Morgellons* correspondent à un délire d'infestation cutanée (syndrome d'Ekbohm).
- Après expérience et comparaison, nous remarquons que des images microscopiques illustrant des fibres de *Morgellons* dans des études de RB Stricker et/ou MJ Middelveen ressemblent plus à des fibres de chaussettes en coton et à des feuilles d'arbres qu'à des fibres produites par la peau ou à des sections épidermiques.
- MJ Middelveen, RB Stricker, E Sapi et J Burke avancent avoir prouvé l'existence de la forme chronique de la maladie de Lyme avec trois¹ études menées chez des patients supposément atteints de *Morgellons*. Les points litigieux dans ces études sont soutenus par des auto-citations. Nous pensons que ces résultats sont inexacts.

¹ De 2014, 2015 et 2018 : (61) (65) (291)

3.6 Antibiothérapie intraveineuse : un soin onéreux

A notre connaissance, aucun traitement intraveineux prolongé n'est réalisé en France dans le cadre de la maladie de Lyme.

La voie intraveineuse permet de majorer l'effet placebo et de perfuser certains antibiotiques qui ne sont pas assimilables per os. Cette voie provoque surtout beaucoup plus d'effets secondaires (surinfections, thromboses...). La voie intraveineuse était conseillée au long cours par le Dr Burrascano en 1993, par l'ILADS en 2000 (151), dans le guide du Dr Burrascano en 2008, etc. La voie intraveineuse est nettement plus coûteuse que la voie orale : ce point provoquait déjà des frictions devant le Sénat états-unien en 1993.

Dans les recherches mises en avant par l'ILADS, 7 études distinctes¹ contiennent le mot « *antibiotic* » depuis 2000. (92)

Deux de ces études sont de nature interventionnelles chez l'homme. Il n'y a pas de groupe placebo. La première, de 2010, est une étude qui conclut en faveur de la sécurité de la voie intraveineuse lors d'une antibiothérapie au long cours sur 200 patients. (300)

La seconde est une étude de 2011 en faveur de l'utilisation prolongée d'antibiotiques intraveineux dans des cas de neuroborrélioses sur 158 patients. (289)

Il est à noter que les auteurs de ces deux études sont presque identiques et contiennent : RB Stricker, C Green, VR Savely, S Chamallas, ...

RB Stricker et VR Savely sont cités dans ce travail pour leur étude sur les fibres des *Morgellons*. En 2011, QMedRx avait participé à financer cette étude sur l'antibiothérapie intraveineuse prolongée. (289)

En 2011 C Green et RB Stricker déclaraient être des conseillers bénévoles de l'entreprise QMedRx.

En 2011, S Chamallas déclarait être salarié de QMedRx.

En 2018, S Chamallas est vice-directeur général de l'entreprise QMedRx selon son profil LinkedIn². QMedRx ne semble pas être une petite entreprise : le profil de l'entreprise sur LinkedIn indiquait en 2018 entre 1000 et 5000 employés³.

L'entreprise se décrivait comme étant présente dans 50 états américains en 2015 et elle opère **depuis 1990** (avant la déclaration du Dr Burrascano au Sénat états-unien). (301)

¹ Deux études sont notées en double.

² L'archivage en ligne ne fonctionne pas avec LinkedIn. La source de cette information est archivée sur un support local.

³ Idem concernant l'archivage local.

Le site internet de QMedRx n'est désormais plus accessible, mais une archive de 2011 pointe vers l'ancien site de l'entreprise. La traduction de la page d'accueil de l'entreprise indique:

« *QMedRx est une société exclusivement dédiée à la communauté du Lyme. A travers notre pharmacie Home Care Solutions, nous fournissons tous les services requis [...] La QMedRx "Lyme Literate Team", est composée de pharmaciens, d'infirmières, de techniciens en pharmacie, de gestionnaires de cas et de spécialistes en assurance qui ont des années d'expérience dans la gestion et l'aide aux patients qui ont Lyme [...]* » (302)

La voie d'injection intraveineuse est plus coûteuse que la voie orale : nous avons relevé dès 1993 les difficultés de Mme Ardinger Mateo pour rembourser ses soins.

La recherche du terme *QMedRx* sur Google oriente vers plusieurs archives judiciaires. La traduction d'un accord avec la justice datant de 2015 indique : « *Kevin Powers, ancien directeur général de QMedRx [...] paie 6.529.077 dollars pour satisfaire sa responsabilité concernant des factures [...] qui n'étaient pas remboursables. [...] QMedRx soumettait des demandes de pharmacie galénique qui enfreignaient la loi anti pots-de-vin parce que les commerciaux qui obtenaient des prescriptions des médecins étaient payés à travers un système de compensation incitative inappropriée et illégale.* » (303)

Il y a eu deux autres accords judiciaires similaires en 2016 d'un montant de 4.25 et 7.75 millions de dollars qui concernaient d'autres dirigeants et actionnaires de QMedRx.

Récemment, en Juin 2018, le ministère de la justice états-unien a accusé un représentant de QMedRx : « *Zulaica payait des pots-de-vin, à, entre autres, un médecin et à des bénéficiaires de [l'assurance] TRICARE en retour de prescriptions et d'ordonnances galéniques coûteuses qui étaient facturées à [l'assurance] TRICARE. En résultat de ces pots-de-vin, TRICARE a payé à QMedRX approximativement 1.271.198,68 dollars.* »¹

Des arguments économiques ont-ils parfois pu favoriser l'utilisation d'une voie d'abord onéreuse et intraveineuse ? Le guide du Dr Burrascano proposait des traitements de ceftriaxone intermittents de 4 jours sur 7 tant que les symptômes perduraient, au long cours. Combien coûtait un tel traitement sur une année ? Nous n'avons en tout cas pas pu trouver de preuve médicale convaincante en faveur d'un tel traitement.

¹ Traduction de l'Anglais vérifiée par deux médecins pour les deux citations de cette page. Texte original accessible directement sur le site du ministère de la justice états-unien : <https://www.justice.gov/usao-mdfl/pr/national-healthcare-fraud-takedown-results-charges-against-601-individuals-responsible>

4. DISCUSSION

4.1 Concernant la méthodologie et son application

4.1.1 Concernant le choix de la méthodologie

Cette thèse découle de questions simples : comment deux versions aussi différentes d'une même maladie peuvent s'opposer dans la sphère publique ? Comment se fait-il qu'il soit si difficile de trouver des réponses précises aux questions soulevées dans des publications relayées par des associations ou dans le document regroupant les recommandations de l'ILADS ?

Il est parfois difficile de répondre à des questions simples, et aucune méthode ne semblait adaptée : des méthodes quantitatives sont inutiles face à ce genre de questions, une revue de littérature contraint à définir le faisceau de l'exploration à l'avance, des entretiens ont déjà été mené par d'autres doctorants et une synthèse narrative ne semblait offrir aucune garantie méthodologique.

Un livre sur la recherche qualitative nous a permis de nous orienter vers la théorie enracinée puis vers la Méthodologie de Théorisation Enracinée (MTE) : cette méthode propose des principes forts et peut s'adapter à des sujets variés. Nous avons adapté la méthode à ce sujet, ce que la MTE invite à faire, tout en en gardant les principes essentiels.

4.1.2 Limites et avantages de la méthodologie

Les limites de la MTE sont importantes : elle n'offre pas de niveau de preuve et la reproduction d'une même MTE par deux équipes résulte habituellement en deux théorisations différentes. Elle a des avantages : la MTE invite à la recherche d'explications et d'un cadre théorique cohérent face à des données hétérogènes qui peuvent être de plusieurs natures. C'est une manière de proposer des hypothèses innovantes sans abandonner une nécessaire part de rigueur.

A l'instar de la plupart des recherches, la MTE est soumise aux biais de publication lors de l'acquisition des données bibliographiques ainsi qu'à une part d'aléatoire. Elle risque aussi un biais de focalisation : l'exploration d'un point pousse à chercher toujours plus à partir de ce

point, ce qui risque d'amener à délaissier d'autres champs de données prometteurs et de tronquer l'analyse. Les piliers méthodologiques peuvent aider à limiter ces biais : les sources et les données doivent être analysées, l'objectivité doit être conservée, la pertinence doit être recherchée, la réflexivité doit sous-tendre les recherches et la transparence doit permettre à chaque lecteur de vérifier les données les plus importantes.

Un avantage important de la MTE est de pouvoir construire des analyses à partir de données qui sont de différents ordres : par exemple, l'étude de validation de Jin et al. et de Pharmasan Laboratory concernant le test Elispot ne peut s'interpréter isolément sans avoir connaissance de conflits d'intérêts ou d'antécédents judiciaires.

4.1.3 La mise en œuvre de la méthodologie

Les principales limites ne nous ont pas semblé inhérentes à la méthode en elle-même mais au temps limité et au sujet choisi.

Temps limité car nous disposions de 8 mois à temps partiel alors que la MTE demande du temps par définition. Durant l'acquisition de données, les nouvelles recherches ont très souvent rendu obsolètes les précédentes analyses et les précédentes rédactions. La saturation théorique a été atteinte par contrainte temporelle plus que par choix, même si les principales hypothèses étaient stabilisées. L'archivage des données localement et parfois sur internet était chronophage. Cet archivage permettra cependant de garder des données intactes pour d'autres personnes qui s'intéresseraient à ce sujet.

Le choix du sujet a façonné notre manière de travailler : le sujet choisi est sensible et litigieux. Les données explorées dans ce sujet sont contradictoires. Cela nous a conduit à rester proche des données et à passer du temps à évaluer leur fiabilité, quitte à ne pas inclure tous des sujets qui nous semblaient être importants.

4.2 Une partie des publications sur la ML sont erronées ? Pourquoi ?

La seule théorie qui nous a semblé compatible avec les données que nous avons lues sur certains points controversés concernant la maladie de Lyme, c'est que certaines données sont exagérées (ce que nous avons pensé face à certaines conclusions peu soutenues par des données), erronées, ou éventuellement inventées. L'exploration que nous avons menée sur les *Morgellons*, sur la

sérologie sanguine *médiocre*, sur les tests diagnostiques non validés et sur la transmissibilité sexuelle de la maladie de Lyme nous invite à citer à nouveau Pierre-Simon Laplace :

« *En étendant cette conséquence à tous les faits extraordinaires, il en résulte que la probabilité de l'erreur ou du mensonge du témoin devient d'autant plus grande, que le fait attesté est plus extraordinaire [...]* » Essai philosophique sur les Probabilités, 1814.

Des conflits d'intérêts sont-ils à l'origine de recherches qui visent un résultat particulier plutôt qu'à faire avancer la science ? Nous n'avons pu exposer qu'une partie¹ des résultats concernant les conflits d'intérêts dans ce travail. De manière générale, les données économiques façonnent inévitablement les recherches : certaines sont réalisées dans l'espoir d'un retour sur investissement, ou dans l'espoir de pouvoir continuer à travailler.

Dans le domaine pharmaceutique, les investissements se dirigent en toute logique vers des produits brevetables, en délaissant parfois des pistes de recherches intéressantes. Selon le cabinet de recherche Evaluate Pharma, les ventes de biothérapies se sont envolées de 78 milliards de dollars en 2006 à 179 milliards en 2014, et elles devraient flirter avec les 300 milliards en 2020, pour représenter près d'un tiers du marché pharmaceutique mondial. La prise en compte de ces données économiques est indispensable : le système par brevets incite-t-il les acteurs privés à réaliser des essais cliniques sur les traitements les plus prometteurs ?

Des organismes publics et des associations peuvent partiellement compenser en finançant des recherches qui explorent des thérapies non brevetables. Cependant, aux Etats-Unis, une partie des associations recevant des fonds du public en faveur de la recherche sur la forme chronique de la maladie de Lyme pourraient être tentées de favoriser des recherches pour convaincre ce public, quitte à mettre la rigueur scientifique de côté. C'est en tout cas une hypothèse, soutenue par des sommes d'argent élevées dépensées dans ce pays par des patients qui reçoivent des soins non conventionnels.

4.3 Un espoir concernant les acteurs de la ML en France ?

Nous avons pu nous entretenir avec le Dr Trautmann, chercheur en contact avec la FFMVT dont l'intégrité semble avérée². Il avait écrit une tribune très en défaveur des recommandations officielles sur *Sciences & Avenir* et il suspectait un scandale sanitaire lié à la maladie de Lyme.

¹ Il est possible de consulter l'article de Medscape sur le Dr Burrascano, Advanced Laboratory Services Inc. et Advanced Research Corporation (nous avons vérifié et archivé les données pointées dans l'article) ; il est possible de compter le nombre de produits Xymogen et Researched Nutritionnals conseillés dans l'édition 2017 d'un livre écrit par un médecin qui a édité un questionnaire sur la ML et qui fait partie des directeurs de Xymogen, puis de comparer les prix de produits Xymogen à ceux de produits équivalents chez Walmart.(286)

² Il a refusé la prime de 15000 euros par an pendant trois ans qui était liée à une médaille d'argent du CNRS pour ses travaux de recherche.

Nous avons pu nous entretenir avec le CNR Borrelia de Strasbourg, dont certains membres ont pu participer à l'élaboration des recommandations officielles sur la ML.

Nous avons lu beaucoup de publications de chercheurs français, notamment des infectiologues de plusieurs CNR (dont Strasbourg, Marseille...), parfois des chercheurs de l'INRA, et nous avons noté que tous ces acteurs font avancer la recherche sur les co-infections transmises par les tiques, malgré des moyens matériels et humains qui semblent très limités.

Nous avons lu le livre et les publications du Pr Perronne : si nous regrettons la retransmission de certaines informations sans vérification qui proviennent de sources sur lesquelles nous émettons des réserves, nous pensons après exploration que des hypothèses avancées sur des maladies qui ne sont pas la maladie de Lyme sont très intéressantes (notamment concernant le rôle des micro-organismes au sens large dans l'entretien de phénomènes auto-immuns).

Nos explorations nous ont conféré l'impression que tous ces acteurs se soucient à la fois de la science et de la santé des patients, bien que les circonstances aient pu leur conférer des positions très différentes. Nous espérons que quelques-unes des données regroupées dans ce travail pourront éventuellement aider quelques acteurs à rapprocher leurs points de vue.

4.4 L'espoir et la dignité du patient

Nous avons relevé que des patients sont très inquiétés par la maladie de Lyme, que ce soit à tort ou à raison. Pourtant, une partie des patients qui ont reçu un diagnostic de ML ou d'un supposé « *Lyme Chronique* » sont plutôt soulagés. Pour certains patients, qui ont souvent eu un parcours difficile et qui ont pu être dirigés vers un diagnostic d'élimination psychiatrique ou fibromyalgique, *Lyme* est un mot qui permet de nommer des maux : que le mot soit le bon ou pas, nommer la maladie est reconnu en anthropologie de la médecine comme une étape essentielle pour se diriger vers un processus de guérison. Nommer la maladie permet parfois de passer de l'abattement à la combattivité, de faire naître un espoir là où il n'y en avait plus.

Nommer ou reconnaître une maladie, que le terme utilisé pour nommer soit juste ou pas, chez des patients qui ont une qualité de vie très altérée mais qui ne se sentent pas reconnus dignement par le corps médical ou leur entourage peut ressembler à ceci :

« C'était merveilleux de pouvoir mettre des mots sur ce que j'avais, poursuit-elle. Je n'étais pas folle, je n'inventais pas comme certains de mes proches ont pu le penser et je pouvais le prouver. » (304)

« Nous avons compris que tous les symptômes « Neurologiques » depuis des années, provenaient de la Neurolyme au Stade 3. Après toutes ces années de souffrances, ça a été un réel soulagement de savoir enfin la cause et de commencer à tenter des traitements ciblés »

Nous pensons que les critiques envers le SPPT (syndrome polymorphe persistant après potentielle morsure de tique) reconnu par la HAS sont justifiées d'un point de vue scientifique. Cependant, d'un point de vue humain et pratique, des patients qui ont des symptômes polymorphes invalidants et qui ne se sentent pas reconnus dignement ont probablement besoin d'une filière spécifique qui propose une prise en charge globale d'emblée : la prise en charge psychologique ne doit par exemple pas s'effectuer à l'issue d'un diagnostic d'élimination, mais dès le départ en même temps que l'indispensable recherche de diagnostics différentiels.

4.5 Des hypothèses pour la recherche ?

4.5.1 Concernant la ML et les maladies transmises par les tiques

-Il nous semble que les pistes les plus intéressantes concernent les co-infections potentiellement transmises par des arthropodes. Tester la transmissibilité accidentelle de la ML par des arthropodes autres que la tique en zone endémique pourrait être intéressant.

4.5.2 Des recherches concernant les autres maladies ?

-Plusieurs traitements ciblant le microbiote et des dysbioses commencent déjà à être testés, mais le nombre de patients inclus est faible.

-Tester l'efficacité d'une cycline et de l'acide folique pendant 3 à 6 mois dans des cas de maladies cœliaques réfractaires au régime sans gluten semblerait intéressant.

4.5.3 L'hypothèse de recherche qui nous a semblé la plus intéressante ?

La recherche envisagée ne concerne pas directement la maladie de Lyme, ni les tiques.

Ces dernières années, une vingtaine de cas de polyarthrites rhumatoïdes traités par des anti-TNF-alpha ont été publiés pour des complications à type d'endocardite à *T whipplei*. (305) (306)

Avant et durant ces endocardites, les PCR sanguines et les biopsies intestinales sont habituellement négatives pour *T whipplei*. Le diagnostic est parfois rattrapé avec une PCR sur la pièce opératoire cardiaque : ce test est beaucoup plus sensible que la PCR dans le sang. (305)

Lorsque *T whipplei* est diagnostiqué chez ces patients, un traitement par doxycycline et par hydroxychloroquine permet d'induire une rémission prolongée qui semble totale alors que la polyarthrite pouvait évoluer depuis des années. (307)

Le premier point important, c'est que ces polyarthrites à *T. whipplei* n'auraient vraisemblablement pas été détectées en absence d'anti-TNF-alpha. Ce traitement majore le risque d'endocardite. (305)

Un autre point important, c'est que *T. whipplei* semble être une bactérie fréquente.

Le troisième point important, c'est que les 3 traitements de 1ère intention de la polyarthrite rhumatoïde ont une activité potentielle (qui reste à confirmer in vitro et in vivo) sur *T. whipplei* : le leflunomide et le methotrexate ne sont pas que des immunosuppresseurs, ce sont aussi des antimétabolites qui ciblent la voie de synthèse des folates utilisée par *T. whipplei*. Un 3ème traitement de première intention de la polyarthrite rhumatoïde est la sulfasalazine. Cette dernière se dégrade en un aminosalicylate et en sulfapyridine, molécule voisine de la sulfadiazine qui était parfois utilisée dans la maladie de Whipple.

L'équipe des rickettsioses de Marseille soulignait justement : « *parmi les bactéries avec un génome réduit, T. whipplei a la voie biosynthétique la plus complète pour les purines et pyrimidines* ». (308) L'azathioprine est aussi un antimétabolite. On peut aussi noter que le triméthoprime et le methotrexate ont le point commun d'inhiber la dihydrofolate réductase.

De leur côté, Berthelot et Puéchal évoquent un mécanisme qui pourrait expliquer l'efficacité de la ciclosporine dans des polyarthrites auto-immunes déclenchées par des micro-organismes similaires à *T. whipplei* chez des sujets prédisposés. (309) (310)

L'hydroxychloroquine et la minocycline sont déjà reconnus séparément comme des DMARDs suite à des essais randomisés dans la polyarthrite rhumatoïde (même si la minocycline est moins fréquemment citée (311)). Nous n'avons trouvé aucune étude sur PubMed ou ScienceDirect qui associerait hydroxychloroquine et minocycline ou doxycycline.

Une manière de savoir si des micro-organismes proches de *T. whipplei* entretiennent l'auto-inflammation dans des polyarthrites rhumatoïdes serait de tester un traitement potentiellement bactéricide¹ associant une cycline et de l'hydroxychloroquine, puisque les examens complémentaires sont habituellement négatifs même lorsque la bactérie est présente.

On pourrait aussi commencer par vérifier une question simple pour laquelle nous n'avons qu'une réponse théorique : les antimétabolites immunosuppresseurs ont-ils un effet bactériostatique sur *T. whipplei* ?

¹ Avec adjonction d'acide folique.

5. CONCLUSION

Nous pensons qu'une partie des études publiées sur la maladie de Lyme ne sont pas cohérentes avec le reste des données et que certaines peuvent induire le lecteur en erreur.

L'hypothèse de la transmissibilité sexuelle de la ML nous semble incompatible avec les données et elle repose sur une seule étude expérimentale que nous détaillons. Une transmission accidentelle de la ML par d'autres arthropodes que la tique paraît accidentellement plausible en zone endémique sur la base de données parcellaires.

Les études sur les tests diagnostiques ELISA sont hétérogènes et soumises à des biais mais la sensibilité globale tardive semble très bonne : les études analysées qui font état d'une mauvaise sensibilité incluent les érythèmes migrants dans les statistiques alors que la sérologie n'est pas recommandée à ce stade. L'ADN de bactéries mortes peut survivre dans le corps humain. Des tests diagnostiques alternatifs pour la maladie de Lyme ne reposaient pas sur des données convaincantes. Des critères diagnostics hétérogènes et des examens complémentaires non spécifiques peuvent servir de porte d'entrée vers un diagnostic inadapté de borréliose pour une partie des patients.

Les études explorées qui soutiennent l'implication de la maladie de Lyme dans l'autisme et Alzheimer ne semblaient pas pertinentes sur ce point. Des co-infections bactériennes ou parasitaires transmises par des arthropodes pourraient parfois expliquer des symptômes chroniques peu spécifiques associés à des anomalies biologiques aspécifiques. Ces co-infections déjà décrites ne semblent pas difficiles à traiter y compris chez l'immunodéprimé. Des micro-organismes et le microbiote pourraient avoir une implication dans la pathogenèse de plusieurs maladies explorées et ces micro-organismes pourraient parfois être ciblés par des antibiothérapies empiriques qui visent une hypothétique maladie de Lyme.

Une partie des sources de l'ILADS ne nous semble pas fiable, et des conflits d'intérêts sont évoqués concernant l'IDSA et l'ILADS.

Une hypothèse de recherche nous a semblé intéressante : elle ne concerne pas directement la maladie de Lyme ou les symptômes aspécifiques, ni les tiques. Elle concerne *Tropheryma whipplei*, des symptômes relativement spécifiques et la polyarthrite rhumatoïde.

[ANNEXE-1] Méthodologie

A1.1 Définitions concernant le sujet de l'étude

« Lyme Chronique » ou « Maladie de Lyme Chronique »:

Terme utilisé pour désigner la principale théorie alternative sur la Maladie de Lyme. Cette théorie est notamment défendue par l'ILADS.

Selon l'ILADS, le « Lyme Chronique¹ » désigne la maladie dans sa forme persistante. Cette forme est décrite par l'ILADS comme étant capable :

- De résister aux antibiotiques aux doses et durées habituellement recommandées ;
- De causer des symptômes chroniques très divers, notamment de la fatigue, des troubles de la concentration, des troubles du sommeil, des douleurs, etc...
- D'être souvent confondue avec d'autres maladies telles que la fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique.

Les recommandations officielles² déconseillent les termes de « Maladie Chronique de Lyme » et de « Lyme Chronique ».

Dans les recommandations officielles, ce sont les termes « Lyme secondaire », « Lyme tertiaire » ou « tardif » et « syndrome post-Lyme » qui sont utilisés.

Syndrome post-Lyme :

Lorsque des symptômes non spécifiques (asthénie, algies diffuses, troubles cognitifs) persistent après les traitements recommandés, le terme « syndrome post-Lyme » est utilisé. Selon les recommandations Françaises, 3 éléments invitent à conclure à un syndrome post-Lyme : (30)

- Un examen neurologique normal
- Une absence d'anomalie objectif au bilan cognitif
- L'inefficacité de la reprise d'un traitement antibiotique

Les recommandations officielles rappellent la chronicité de certains symptômes et de la maladie lorsqu'elle n'est pas traitée, et parfois après un traitement.

La neuroborréliose peut provoquer des séquelles irréversibles lorsque le traitement est tardif.

¹ La page de l'ILADS correspondante est disponible à l'adresse suivante : <https://www.ilads.org/research-literature/controversies-challenges/> (archive sauvegardée le 21/07/2018)

² Prenant en compte les documents de la BAPCOC, de l'IDSA, de la SPILF.

A1.2 Définitions concernant la méthodologie

Elément :

Un élément est une chose qui rentre dans la composition d'un ensemble.

Un « élément » qui soutient une théorie peut donc être une étude, un livre, un argument, une personne, une phrase, un site internet, etc....

Méthode de recherche inductive :

La démarche inductive part d'observations et mène à une hypothèse ou un modèle scientifique. Il s'agit d'une généralisation à une classe d'objets de ce qui a été observé sur des cas particuliers.

Méthode de recherche qualitative :

Méthode de recherche intéressée par le sens et l'observation d'un fait social en milieu naturel. Elle traite de données difficilement quantifiables.

Méthode de recherche déductive ou hypothético-déductive :

La démarche déductive part de l'hypothèse pour l'appliquer à un cas d'observations. Le chercheur pose a priori l'hypothèse d'une relation entre différentes variables, et l'applique ensuite à l'étude d'un certain nombre d'observations.

Méthodologie de la Théorisation Enracinée (ou Ancrée) :

Selon Luckerhoff et Guillemette (1), ces méthodologies de recherche ont pour principal objectif de générer des résultats ou des théories qui sont « ancrés » ou « enracinés » dans les données du terrain. Ce sont des méthodologies inductives.

Les résultats sont générés par des allers-retours multiples : la consultation des données sur un thème entraîne une analyse qui aboutit à des hypothèses, qui entraînent une nouvelle consultation de données pour les vérifier. L'objectif est d'obtenir des résultats ou des théories qui sont « cohérents » avec les données du terrain.

Ces méthodologies sont les traductions Françaises des « Grounded Theory ». Elles sont largement utilisées dans les recherches qualitatives en pays Anglophones.

Saturation théorique :

Le concept de saturation théorique est décrit par Guillemette et Luckerhoff (3) et il est rappelé en partie 2.

Codage :

Processus qui vise à annoter ou résumer puis à sélectionner des données.

Nœud :

Unité de sens, point de convergence qui constitue un concept.

Sous-nœud :

Unité de sens, point de convergence qui constitue un concept se rapportant à un concept plus large.

A1.3 Les quatre piliers méthodologiques :

Quatre notions, essentielles et entrelacées, seront travaillées pour favoriser la validité de ce travail.

A1.3.1 Pertinence

Le CNRTL(312) définit la pertinence comme ce qui est adapté à l'objet dont il s'agit, ce qui fait preuve de justesse.

Selon Glaser et Strauss, créateurs de la théorisation enracinée (2)¹, le premier prérequis de la méthode est que le résultat² doit correspondre intimement aux données du champ étudié, quel que soit le champ étudié.

Ce prérequis signifie que les résultats d'une recherche enracinée doivent faire preuve de pertinence.

La pertinence peut s'évaluer à tout moment avec des questions simples :

- Les résultats sont-ils conformes au réel ?
- Les résultats sont-ils adaptés à l'objet de l'étude ?
- Les résultats vont-ils au-delà des évidences connues sur le sujet ?

A1.3.2 Réflexivité

La réflexivité est à la base des théories enracinées. (4)

¹ p-237-239

² "The first requisite property is that the theory must closely fit the substantive area in which it will be used" Glaser & Strauss (2)

La réflexivité désigne une posture qui consiste à intégrer l'observateur dans le champ de l'observation. Cette posture vise à réfléchir sur sa propre réflexion, et à remettre en cause ses pensées et modes d'actions.

Cette réflexivité peut être mise en avant au travers de la pensée critique et au travers de la réflexion sur ses propres actions et pensées. (313)

Plusieurs attitudes seront recherchées pour favoriser la réflexivité¹ :

- Manifester un esprit ouvert aux différents points de vue et aux informations divergentes ou contradictoires ;
- Tolérer le doute ;
- Remettre en question son propre point de vue comme ceux des autres ;
- Reconnaître l'influence des émotions et expériences individuelles sur les pensées et croyances ;
- Observer ou rechercher de nouvelles informations ;
- Bien définir les termes en question ;
- Évaluer la crédibilité des sources ;
- Approfondir les questions et obtenir des points de vue supplémentaires ;
- Reconnaître les sophismes, les clichés ou contradictions ;
- Reconnaître les présupposés non formulés ;
- Analyser, comparer et synthétiser l'information ;
- Évaluer la cohérence et la consistance logique de sa propre démarche ;
- Se concentrer sur le problème central.

La mise en pratique de la réflexivité durant la recherche participe à sa pertinence et à son objectivité.

A1.3.3 : Objectivité

Ce travail est une production humaine. Une objectivité « totale » n'est donc pas possible.

L'objectivité sera recherchée de plusieurs manières :

- A travers la recherche de la réflexivité.
- En recherchant et en mettant à distance les biais émotionnels, et en explorant mon historique vis-à-vis du sujet de cette thèse.

¹ Ces attitudes en faveur de la pensée critique et réflexive sont inspirées du livre de Pallascio et Richard (313).

- En confrontant lorsque possible mes hypothèses par des avis extérieurs ou auprès de la directrice de ce travail.
- En recherchant et en précisant les conflits d'intérêts potentiels qui entourent ce travail.
- En explorant des données à la fois en faveur des théories « alternatives » et « officielles » sur la Maladie de Lyme.

A1.3.4 Transparence

La transparence est une notion importante dans les recherches qualitatives ainsi que dans la méthodologie de théorisation enracinée. (3)

Elle permet de vérifier la réflexivité et l'objectivité de la recherche.

La transparence sera mise en œuvre par deux moyens :

- en détaillant lorsque possible le cheminement des explorations ;
- en détaillant les sources des données : lorsque possible, le lecteur doit pouvoir comparer la donnée à l'utilisation qui en est faite. Les sources seront donc archivées sur un support internet accessible lorsque possible ainsi que sur un support local.

A1.4 Méthode de recueil et d'analyse des données lors de l'exploration

Echantillon initial et outils envisagés :

L'échantillonnage initial définit le point de départ de l'exploration des données.

Les outils principaux envisagés pour rechercher des données complémentaires sont : données sur Internet (y compris Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar, moteurs de recherches standards...), livres et revues, entretien avec des professionnels, ou autre en fonction des questions et des hypothèses qui émergent.

A1.4.1 Inclusion et codage des données

Tous les éléments qui soutiennent directement ou indirectement les théories alternatives sur la maladie de Lyme (=TAML) seront considérés comme pouvant être inclus.

Un travail de codage rapidement sélectif est prévu : les données d'intérêt sont résumées et annotées lors des lectures initiales. Elles sont ensuite sélectionnées.

La partie sélective du codage vise à inclure :

- Les éléments les plus représentatifs en faveur des théories alternatives : ceux que l'on retrouve souvent, ou qui sont avancés par des sources qui ont une grande audience.
- Les éléments qui semblent les plus convaincants pour défendre les théories alternatives.
- Des éléments qui ont une valeur d'exemple et considérés « intéressants » pour le lecteur.

A1.4.2 Analyse : catégorisation, conceptualisation, finalisation

L'analyse commence en réalité dès le codage sélectif, et les différents processus sont simultanés. Progressivement, la consultation des données permettra de dégager des « nœuds » et des « sous-nœuds » d'intérêts.

Ces nœuds constituent la base d'un travail de catégorisation : les données codées sont regroupées dans ces nœuds pour faciliter l'analyse.

Dans ces nœuds, des « mémos » ou des « avis » sont notés au fur et à mesure. Des relations entre nœuds sont recherchées et peuvent être annotées.

Lors de ce travail de catégorisation, des questions et des hypothèses émergeront.

Les hypothèses seront creusées par des explorations qui recueilleront de nouvelles données. Ces données alimenteront le cycle d'analyse suivant.

Au fil du travail, l'annexe N°1 résumera les méthodes utilisées lors des explorations. Ces méthodes peuvent être de nature diverses : recherche sur internet ou dans un ouvrage, questionnements auprès de la directrice de thèse ou d'une autre personne, etc....

La saturation théorique sera atteinte lorsque les nouvelles explorations ne modifieront plus substantiellement les catégories et les hypothèses.

Dans la partie finale du travail, après saturation théorique :

- Une analyse plus globale visera à réaliser une synthèse compatible avec les données explorées.
- La partie des résultats intégrera les nœuds les plus pertinents ainsi que cette synthèse.

A1.5 Archivage et accès aux sources

A1.5.1 Archivage des données

Les sources qui correspondent à une adresse internet publique seront archivées sur le site spécialisé Archive.org. Cet archivage permet l'accès aux pages internet publiques même lorsque les pages internet d'origine disparaissent, par exemple suite à un problème technique.

-Pour accéder à une page archivée, il suffit de noter l'adresse internet recherchée dans l'onglet « wayback machine » de la page internet disponible à l'adresse suivante : <http://archive.org/web/web.php> ...

Si plusieurs sauvegardes de la page ont été effectuées, il faut choisir la date de la sauvegarde à laquelle on souhaite accéder.

Cet archivage a des limites techniques. Par exemple, une recherche sur le moteur de recherche Google ne peut pas être archivé sur le site Archive.org à cause de scripts, et d'autres sites internet, notamment des médias en ligne, ne permettent pas d'archivage.

Les lecteurs sont toujours invités à se rendre sur la page originale plutôt que sur la page archivée. L'archivage des pages sert simplement à garantir que ce travail n'invente pas de données, ou à retracer l'historique d'un phénomène internet public.

A1.5.2 Sources à accès restreint

Des études scientifiques publiées ont hélas régulièrement un accès restreint par un tarif. Les bibliothèques et les accès universitaires peuvent aider à accéder à ces études sans déboursier de frais.

A1.6 Aspects juridiques

De par sa nature exploratoire sur différents supports, ce travail rencontrera inévitablement des données protégées par la législation sur le droit d'auteur.

Les citations éventuelles se feront de manière proportionnée, dans le respect du droit de courte citation, en citant l'origine des données. En cas d'utilisation nécessaire d'une image : une image ne sera reprise qu'à un format bien inférieur à l'original, en citant la source originale, en respectant la proportionnalité du but à atteindre dans ce travail qui n'est pas de nature commerciale, et seulement lorsque l'auteur aura publié cette image sur internet de manière publique sans préciser de restriction.

[ANNEXE-2] Le microbiote : un nouvel organe à prendre en compte

A2.1. Le microbiote : un organe principalement entre l'hôte et son environnement

Depuis quelques années, des techniques révolutionnent la découverte de nouveaux micro-organismes. Des techniques dites « métagénomiques », qui visent à retranscrire tout l'ADN et l'ARN contenus dans un échantillon, sont facilitées par les progrès techniques et informatiques. Des « PCR universelles », qui utilisent des amorces qui sont communes à la plupart des micro-organismes, sont de plus en plus utilisées en pratique courante : elles aident à rechercher des germes qui passent inaperçus dans des infections graves, par exemple dans des endocardites à cultures négatives.

Ces techniques ont donné naissance au concept de microbiome dans les années 2000. Ce microbiome désigne tous les gènes des micro-organismes trouvés dans un milieu donné, et, par extension, ce terme est parfois utilisé pour définir tous les micro-organismes de ce milieu, comme un synonyme de « microbiote ».

Ce microbiote est hébergé par chaque humain : nous avons 1 à 10 fois plus de bactéries que de cellules dans nos corps. La plupart ne sont pas cultivables. Les virus qui évoluent dans notre microbiote sont bien plus nombreux que les bactéries. On dénombre 10 à 100 fois plus de gènes dans notre microbiome que dans notre génome, et la différence entre les microbiotes de deux individus est près de 50 fois plus importante que la différence entre leurs génomes. (314)

Une flore fongique et d'éventuels parasites viennent compléter cet écosystème dont le poids normal avoisine les 2 kilogrammes¹ : c'est un peu plus que notre cerveau ou que notre foie qui pèsent chacun environ 1,5 kilogramme. (315)

Le microbiome est présent sur toutes les interfaces qui nous séparent de notre environnement : surface cutanée, muqueuses génitales, arbre respiratoire, et bien sûr tout le long du tractus digestif.

Chaque microbiote a des caractéristiques propres : il semble par exemple plus difficile de modifier le microbiote oral que le microbiote intestinal. (316)

Les caractéristiques du microbiote évoluent avec le temps : le microbiote semble plus facilement modifiable chez l'enfant, et les espèces identifiées changent naturellement au cours de la vie, ainsi qu'à la suite d'un évènement de vie.

¹ Entre 1 et 5 kilogrammes selon les individus et les sources, avec une part importante dans le colon.

Ce microbiote s'étend sur 400 m², soit la surface de deux terrains de tennis, et compte des centaines d'espèces de micro-organismes dont une partie reste encore inconnue. L'existence de nouvelles espèces est encore fréquemment rapportée. (317) (318)

Le microbiote est plus complexe qu'une addition d'espèces, et il est difficile à modéliser : une espèce donnée peut s'exprimer différemment selon son environnement, et il existe des variations géniques importantes entre des souches d'une même espèce. (319)

A2.2 Des micro-organismes présents au-delà de l'épiderme et des muqueuses

Dans notre milieu intérieur et dans les organes éloignés de nos barrières muqueuses, les micro-organismes se font plus rares.

Dans ces zones, des micro-organismes peuvent parfois être visualisés lors d'une infection aiguë bruyante. Ils peuvent cependant aussi être présents de manière plus discrète et plus prolongée.

Par exemple, chez des individus en bonne santé, la persistance de foyers latents de virus est admise depuis longtemps au sein de nos ganglions nerveux¹.

Chez les parasites, des *Echinococcus granulosus* peuvent se développer longtemps sans symptôme dans des macrokystes hépatiques², tandis que *Toxoplasma gondii* persiste à vie dans des microkystes intracellulaires. (320)

Des bactéries trouvent aussi leur place dans notre milieu intérieur, y compris dans nos cellules sanguines, en toute discrétion.

En 2002, une équipe Française contredisait un postulat de Robert Koch³ qui, en 1878, disait :

« J'ai, en de nombreuses occasions, examiné du sang et des tissus normaux avec des méthodes qui assurent que de tels organismes ne sont pas ignorés, et je n'ai jamais, pas une seule fois, trouvé de bactérie. J'en conclus qu'il n'y a pas de bactéries dans le sang ni dans les tissus d'humains et d'animaux en bonne santé. »

En effet l'équipe des Rickettsioses de Marseille mettait en évidence en 2002 : (321)

- que des bactéries de type *Bartonella*⁴ peuvent coloniser les globules rouges ;
- que cette colonisation peut se faire sans bactériémie, sans hémolyse, sans symptôme apparent, et être durable chez 50% des individus d'une population animale donnée ;

¹ Le Varicelle-Zona-Virus en est une bonne illustration, et ce virus ne semble pas représenter une exception.

² Dans l'hydatidose causée par *Echinococcus granulosus*, il n'y a pas de symptôme tant que le kyste hydatique ne se rompt pas et qu'il ne comprime pas de structure adjacente.

³ Biologiste Allemand contemporain de Pasteur souvent cité pour ses découvertes en microbiologie, et notamment pour sa découverte de la Tuberculose (bacille de Koch).

⁴ *Bartonella quintana* pour l'homme.

-que cette colonisation pourrait permettre aux bactéries d'être transmises entre plusieurs hôtes grâce à des arthropodes vecteurs hématophages.

Nous verrons dans d'autres chapitres que 16 ans après cette découverte, les *Bartonella* ne sont plus les seules bactéries connues qui peuvent être présentes dans le sang d'individus en parfaite santé.

A2.3 Influence de notre génétique sur notre microbiote

Les différents individus d'une même espèce ne sont pas vulnérables aux mêmes micro-organismes. Cela permet de faciliter la survie d'une espèce lorsqu'une épidémie survient.

Notre système HLA, défini par notre matériel génétique, code pour des protéines à la surface de nos cellules qui permettent à nos cellules immunitaires de reconnaître nos propres cellules et de ne pas les attaquer.

Les différences dans ce système HLA peuvent avoir des conséquences majeures sur notre santé et sur la composition de notre microbiote.

La présence de l'antigène HLA-B27 est connue pour favoriser le développement de nombreuses maladies, dont la spondylarthropathie ankylosante.

La présence de l'antigène HLA-B27 est aussi corrélée à une altération marquée de la composition de notre microbiote. (322) (323)

Le HLA-27 prédispose à de nombreuses maladies, mais des chercheurs ont aussi mis en évidence l'effet protecteur de plusieurs sous-types de HLA-B27 contre les virus VIH. (324)

Le système HLA n'est qu'une portion de notre système immunitaire codé par nos gènes, et le HLA-B27 n'est qu'un exemple de phénomène courant : les micro-organismes s'implantent en fonction d'un terrain génétique et d'un milieu donné, et leur présence va parfois influencer ce milieu.

A2.4 Influence de notre microbiote sur notre génétique et sur son expression

Bien que des virus puissent s'insérer dans notre ADN, notre code génétique en lui-même ne semble pas être beaucoup affecté par les micro-organismes au cours de notre vie.

Si on se place à l'échelle de notre évolution, l'influence des bactéries et de structures virales et pseudovirales semble primordiale.

Les mitochondries qui font partie de notre appareil cellulaire dérivent d'une ancienne *Proteobacteria*. (325) Les rétrotransposons, qui constituent près de 40% de notre ADN, ont beaucoup de mécanismes communs avec les rétrovirus (mais ils ne font pas partie de la même

famille). Ces rétrotransposons modulent l'expression de nos gènes, et leur rôle est avéré dans la genèse génétique de maladies fréquentes. On peut aussi noter que notre génome comporte des gènes dont l'origine lointaine est virale. (326) (327)

L'expression de notre code génétique semble plus facilement être modulée par notre microbiote que le code génétique en lui-même. Chez la souris, une modification expérimentale du microbiote intestinal modifie l'expression de ses gènes. Chez l'homme, on peut noter que les micro-organismes ont une influence majeure sur toute la construction de l'immunité. (328) (329) (330)

A2.5 Influence de notre mode de vie et de l'environnement sur le microbiote

Le microbiote intestinal vit au contact permanent de nos résidus alimentaires : sa composition s'adapte à son environnement, et différents substrats favorisent différents micro-organismes.

Bien que le microbiote intestinal soit généralement stable après 3 ans chez un individu donné, une modulation nutritionnelle peut en modifier rapidement et durablement la composition. (331) (332)

La présence d'un antibiotique peut aussi radicalement affecter notre microbiote intestinal. Cet effet est parfois temporaire.

Par exemple, la quadrithérapie parfois utilisée pour traiter *Helicobacter pylori* affecte intensément la composition de notre microbiote intestinal en éliminant à 99% certaines familles bactériennes. Mais 8 semaines plus tard, la flore redevient proche¹ de son état initial. (333)

Inversement, l'effet des antibiotiques est durable sur certains micro-organismes : l'éradication d'*Helicobacter pylori* est recherchée par cette même quadrithérapie.

Outre l'alimentation et les antibiotiques, le tabagisme, l'alcool, des facteurs endocriniens et environnementaux peuvent moduler le microbiote.

Par exemple, les hormones pubertaires modifient la composition lipidique de la peau, ce qui semble responsable de dysbioses cutanées dont l'acné. (334)

On peut aussi constater que des infections fongiques sont à la fois favorisées par un pH inadapté et par l'humidité locale, ou encore par une antibiothérapie qui élimine les bactéries concurrentes, ainsi que par les facteurs immunitaires et génétiques de l'hôte. (335)

¹ Si l'on exclue la présence probable de gènes d'antibiorésistance dans la nouvelle population bactérienne, et de discrètes modifications.

A2.6 Influence de notre microbiote sur notre mode de vie

La forte présence de neurones dans les intestins nous amène parfois à utiliser le terme simplificateur de « second cerveau ». Dans ce « second cerveau », il est intéressant de noter qu'il y a plus de neurones afférents que de neurones efférents.

Cela amène des auteurs à penser que le microbiote, fortement influencé par notre alimentation, peut à son tour influencer notre comportement en agissant sur les informations qui transitent entre le cerveau et l'intestin. (329) (336)

Avons-nous du mal à modifier radicalement et durablement notre alimentation à cause de signaux modulés par notre microbiote ? Cette hypothèse reste à prouver, mais elle semble intéressante : une étude de 2017 avance que la modulation de la flore bactérienne de mouches drosophiles modifie leurs préférences olfactives et nutritionnelles. (337)

A2.7 Influence directe et indirecte du microbiote sur le microbiote

-Les virus du groupe Herpès sont présents sous formes latentes, de manière physiologique, chez la quasi-totalité des humains adultes. Cette famille de virus comprend notamment les *Herpes simplex virus* (HHV-1 et HHV-2), le *virus varicelle-zona* (HHV-3), le *virus Epstein-Barr* (HHV-4), le Cytomegalovirus (HHV-5), etc...

L'infection de souris par ces virus pourrait les protéger contre des bactéries, possiblement par la modulation du système immunitaire (le virus latent induirait la production de cytokines et maintiendrait les macrophages actifs). (338) (339)

-Une illustration simple du microbiote sur le microbiote concerne le traitement d'infections à *Clostridium difficile* par la transplantation du microbiote fécal d'un sujet sain.

A2.8 Influence du microbiote sur notre santé

Les nouvelles techniques moléculaires, qui ont permis d'identifier un grand nombre de micro-organismes présents dans un milieu, sont en train de bouleverser nos connaissances sur plusieurs maladies.

Obésité, polyarthrites, maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancer colorectaux, psoriasis ne sont que quelques exemples des maladies qui sont désormais associées à des caractéristiques particulières du microbiote. Il est souvent difficile de connaître le rôle de ces particularités identifiées : de simple corrélation due aux interactions du microbiome à son environnement, ou un rôle central dans la genèse d'une maladie ? Dans les maladies citées ci-

dessus, on peut penser que des causalités complexes existent, et l'enquête ne fait que commencer. (314) (340) (341)

La synthèse sur le microbiote est précisée dans les résultats.

[ANNEXE-3] Résultats de l'exploration de la maladie de Verneuil ou hidrosadénite

A3.1 Description

Maladie de Verneuil, hidrosadénite et hidradénite suppurée sont synonymes d'une même maladie. Dans cette maladie hétérogène, des lésions inflammatoires se développent à proximité de plis cutanés, dans des régions riches en glandes apocrines.

L'hidrosadénite n'apparaît pas avant la puberté, et elle touche 2 à 3 femmes pour un homme, avec une influence génétique importante. (249)

Selon une revue systématique publiée dans le JAMA, la prévalence varie entre 0.05 à 4.1% dans les populations étudiées : cette fourchette très large s'explique par l'absence de définition de critères diagnostiques universels, ainsi que par des différences géographiques. En France, la prévalence est estimée autour de 1%.

Le tabagisme et l'obésité semblent favoriser cette maladie chronique qui a des conséquences douloureuses, esthétiques, olfactives et psychologiques. (342) (343)

A3.2 Physiopathologie

L'ambiguïté de la physiopathologie de cette maladie est résumée par une phrase d'une publication récente : (248)

« L'hidrosadénite suppurée peut être définie non pas comme une maladie infectieuse, mais plutôt comme une maladie chronique inflammatoire dans laquelle une flore bactérienne polymorphe dominée par des staphylocoques à coagulase négative¹ et les équivalents anaérobies des staphylocoques² ont un important rôle proinflammatoire qui reste à élucider. »

Une autre étude publiée dans le JAMA en 2017 montrait des différences significatives entre les flores cutanées des patients atteints d'hidrosadénite et des sujets indemnes. (344)

Cette étude montrait la présence d'une dysbiose cutanée, mais cette dysbiose peut être vue comme une cause ou comme une conséquence :

¹ *epidermidis, haemolyticus, hominis, lugdunensis...*

² *propionibacterium, fusobacterium, bacteroides...*

-Cause : les bactéries inhabituelles repérées ou d'autres non repérées provoquent une réaction inflammatoire par le système immunitaire.

-Conséquence : des facteurs génétiques ou environnementaux liés aux patients atteints modifient la composition de leur flore bactérienne, qui est seulement un épiphénomène et pas une cause du mécanisme auto-inflammatoire.

Un rôle complexe est attribué aux antibiotiques qui constituent souvent le premier traitement médical dans l'hydrosadénite : ces antibiotiques sont utilisés pour leur rôle immunomodulateur (principalement sur les lymphocytes T), pour leur rôle anti-inflammatoire, ou pour éliminer une surinfection suspectée. (248)

L'hypothèse que l'activité anti-inflammatoire puisse découler indirectement de l'activité antibiotique est rarement évoquée en raison de l'efficacité relative de traitements à activité immunosuppressive ou immunomodulatrice. L'efficacité relative d'un traitement considéré comme immunosuppresseur n'est pas suffisante pour écarter la possibilité d'une cause infectieuse ou dysbiotique sous-jacente.

A3.3 Les traitements utilisés et leur efficacité

Une maladie pour l'instant peu codifiée :

Je n'ai pas trouvé de recommandations bien codifiées pour le traitement de cette maladie fréquente et mal diagnostiquée, mais la rédaction d'un document semble en cours. En 2017, les principaux traitements conseillés dans l'hydrosadénite suppurée étaient les antibiotiques et la chirurgie. (342)

La chirurgie :

La chirurgie, acte médical lourd, est le seul traitement curateur efficace pour éviter les récurrences (dans la zone prise en charge). (342) (248)

Traitements médicaux, dont les antibiotiques :

Une revue systématique publiée en 2017 par une équipe Française a relevé les études sur les traitements médicaux de l'hydrosadénite. (248)

Cette revue¹ relevait 28 études sur les biothérapies immunomodulatrices et 7 études sur des antibiothérapies de 2005 à 2015. La puissance des études était faible.

¹ La revue était menée sur *Medline*, *PubMed Central*, *Embase* et *Cochrane* avec des critères d'inclusion larges.

Dans le détail, les 7 études ayant testé les antibiotiques totalisaient 244 patients et 5 antibiotiques différents. (342)

Selon les pays, des biothérapies immunomodulatrices sont parfois recommandées, avec un risque de surinfection. Les antibiotiques, efficaces à court ou moyen terme, sont habituellement suivis de récurrences.

Après cette revue systématique, une étude Française a testé l'ertapénème¹ pour la première fois en 2016 chez des patients atteints d'hydrosadénite suppurée sévère, avec efficacité (et effets secondaires), mais sur seulement 26 patients. (345)

Les immunosuppresseurs (corticoïdes et cyclosporine) semblent améliorer les symptômes sur court terme d'après des séries de cas. Ces traitements se compliquent fréquemment d'infections, et ils semblent régulièrement associés aux antibiotiques. (346) (347)

Les autres traitements :

D'autres traitements sont recommandés selon le stade de la maladie: soins et traitements locaux (dont un antibiotique local dans les formes mineures), et lutte contre les facteurs favorisants dont le tabac et le surpoids. (348)

La synthèse sur l'hydrosadénite est précisée dans les résultats.

¹ Antibiotique à large spectre utilisé pour des infections graves ou résistantes.

[ANNEXE-4] Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

A4.1 Description

La maladie de Crohn se caractérise principalement par des poussées inflammatoires pouvant concerner toutes les localisations intestinales. Elle provoque des lésions ulcératives profondes.

La Rectocolite Hémorragique (RCH) touche toujours le rectum et parfois le colon. Les ulcérations provoquées sont habituellement continues et plus superficielles que dans la maladie de Crohn.

Certaines formes de MICI sont indéterminées, et les MICI sont parfois associées à des atteintes rhumatismales, cutanées, et oculaires.

La maladie de Crohn et la RCH sont deux maladies bien différentes, mais elles sont souvent classées dans une catégorie plus large : il y a dans chacune un processus inflammatoire intestinal dont la cause n'est pas précisément identifiée, et on parle en toute logique de « Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales » ou de « MICI ».

A4.2 Traitements habituellement recommandés dans les MICI

Dans les poussées des MICI, les corticoïdes sont souvent utilisés et efficaces pour induire une rémission initiale. D'autres classes thérapeutiques sont généralement recommandées pour maintenir la rémission. (349) (350)

Les aminosalicylates¹ sont recommandés en première intention pour leur activité anti-inflammatoire démontrée dans les MICI.

Les AINS, dont l'aspirine, ne sont jamais recommandés. Leur prise trop fréquente est statistiquement corrélée à une augmentation des cas de MICI. (351)

Les thiopurines², des antimétabolites qui ont une action anti-inflammatoire dans ces maladies, sont régulièrement recommandés.

Les antibiotiques ne sont recommandés que dans quelques cas précis. (349) (350)

Des anti-TNF-alpha et plusieurs biothérapies immunomodulatrices sont recommandées en seconde intention. L'efficacité de certaines molécules semble majeure sur le court terme et variable sur le long terme. (349) (350)

¹ Mesalazine ou 5-ASA, sulfasalazine, etc...

² Azathioprine, mercaptopurine, etc...

A4.3 Quel est le rôle potentiel d'une dysbiose sur l'inflammation ?

Dès 1994, une étude rapportait que chez des souris avec la mutation HLA-B27, on pouvait prévenir l'apparition d'inflammations intestinales et rhumatismales grâce à un environnement stérile qui privait ces souris de leur microbiote. (352) De manière plus générale, le microbiote semble avoir une influence importante dans le développement des MICI. (353)

En 2016, une étude publiée dans Nature concluait de l'expérimentation animale que certaines MICI avec surexpression d'anti-TNF alpha dépendaient de la présence de bactéries. L'étude montrait que la présence de germes commensaux suffisait à initier une maladie de Crohn en présence de mutations pro-inflammatoires. (354)

A.4.4 Quel est le rôle potentiel des traitements de la MICI sur une dysbiose ?

L'hypothèse que des micro-organismes peu invasifs ou peu agressifs provoquent une inflammation est-elle compatible avec les traitements habituels des MICI ? Dans cette hypothèse dysbiotique, il paraît plausible que plusieurs mécanismes distincts puissent diminuer l'inflammation avec les traitements habituels :

-En inhibant directement l'immunité impliquée dans l'inflammation : les corticoïdes et les anti-TNF-alpha semblent agir de cette manière.

-En altérant à la fois le microbiote et l'immunité : les thiopurines et le méthotrexate sont par exemple des antimétabolites qui ciblent des voies métaboliques utilisées par des bactéries. La sulfasalazine, de son côté, est un aminosalicylate autant qu'un antibiotique.

-Indirectement en modulant l'immunité qui module à son tour la composition du microbiote intestinal : nous n'avons pas trouvé de recherches en faveur ou en défaveur de cette hypothèse.

A4.5 Des traitements qui ciblent des dysbioses sont-ils efficaces dans des MICI ?

. Antibiotiques

Dans la maladie de Crohn, 15 essais thérapeutiques randomisés en double aveugle, testant des antibiotiques contre des placebos, ont été étudiés dans une méta-analyse publiée en 2015. L'utilisation d'antibiotiques pendant 4 à 16 semaines dans la maladie de Crohn était significativement plus efficace que le placebo. L'amélioration était discordante selon les traitements utilisés et l'efficacité à long terme n'était pas étudiée. (355)

Les antibiotiques ne sont actuellement indiqués que dans quelques cas particuliers où une surinfection est suspectée. Il nous semble difficile de savoir si c'est en raison d'une inefficacité ou en raison d'un trop faible nombre d'études. (349) (350)

Le rôle de *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) est évoqué dans la genèse d'une partie des maladies de Crohn, et un essai thérapeutique de phase 3 avec une tri-antibiothérapie¹ adaptée s'est terminé en Juillet 2018. Les résultats préliminaires de la phase 3 indiquent une efficacité significative. L'effet de l'antibiothérapie, modéré, semblait comparable à d'autres traitements immunomodulateurs utilisés. L'effet de ce type de traitement à long terme reste à déterminer. (356) (357)

. Transplantation de microbiote fécal

Une méthode de transplantation de microbiote fécal intensive² a été testée en 2017 dans un essai multicentrique en double aveugle chez 85 patients atteints de maladies inflammatoires intestinales avec colite ulcérée inexplicée³.

A la 8^{ème} semaine, 11 (27%) des 41 patients recevant la transplantation fécale contre trois (8%) des 40 patients sous placebo atteignaient le critère principal⁴ de réussite du traitement.

Cette étude relevait une corrélation entre la persistance de bactéries *Fusobacterium spp* dans les selles et l'échec du traitement. Ces bactéries étaient auparavant impliquées selon d'autres auteurs dans la pathogénèse de colites ulcérées.

Ces résultats étaient significatifs⁵ malgré le très faible effectif, mais ils restent à confirmer par de plus grandes études. (358)

. Facteurs environnementaux et nutrition

Le rôle des facteurs environnementaux et de la nutrition dans les MICI est régulièrement évoqué. Les MICI touchent principalement les pays industrialisés. En Asie, l'augmentation de la prévalence des MICI qui suit l'adoption d'un mode de vie et d'un régime occidental posent question quant au rôle de ces facteurs. (359) (360)

La composition du microbiote intestinal dépend de facteurs parfois inattendus. L'adoption d'un mode de vie occidental ne concerne pas que l'alimentation. Par exemple, deux études épidémiologiques Indiennes indiquent une corrélation entre des maladies inflammatoires et des facteurs nutritionnels, mais on y observe aussi que l'accès à l'eau propre et des revenus élevés

¹ Le traitement, nommé rhb-104, contenait de la Clarithromycine, de la Clofazimine, de la Rifabutine.

² Avec plusieurs donneurs sains par patient transplanté, ce qui majorait la diversité microbiologique du traitement.

³ Les causes infectieuses connues étaient recherchées et constituaient un critère d'exclusion.

⁴ Le critère associait la rémission clinique sans corticoïdes à une rémission ou amélioration endoscopique à la 8^{ème} semaine.

⁵ P=0.026 en per protocole et p=0.021 en ITT modifiée.

sont associés aux MICI. Il y a tant de facteurs confondants qui modulent un microbiote prendre en compte ce dernier et ses effets peut modifier de nombreuses hypothèses¹. (361) (362)

Des études évoquent le rôle potentiellement anti-inflammatoire de régimes semi-végétariens et du poisson. Il ne semble pas y avoir beaucoup d'études randomisées de qualité testant des régimes particuliers et aucun ne semble avoir montré son efficacité dans de telles études. (363) (364) (365) (349) Les dernières recommandations Européennes sur les MICI évoquent peu de données fiables sur la question et avancent que les données semblent indiquer qu'il est peu probable qu'un régime unique fonctionne pour tous les patients. Cela reste cohérent avec la variabilité² du microbiote entre deux individus. (349) (350)

De nombreux patients atteints de MICI n'attendent pas que la recherche détermine un régime idéal : beaucoup expérimentent divers régimes, qu'ils adaptent parfois à leur symptomatologie ultérieure. Bien que cette démarche soit imprévisible et qu'elle puisse avoir des effets secondaires, elle semble rationnelle. (366)

A4.6 Des traitements combinés ciblant des dysbioses sont-ils testés ?

Plusieurs traitements agissant sur les micro-organismes digestifs semblent potentiellement utiles pour améliorer des patients atteints de MICI, mais aucun traitement n'a d'efficacité majeure dans les premiers essais publiés. Des associations de traitements ciblant des dysbioses sont en cours de test³, y compris en France⁴ et plusieurs questions se posent : (367)

-une antibiothérapie est-elle optimale sans transplantation de microbiote fécal, quand on sait que la flore a souvent tendance à acquérir des résistantes aux antibiotiques et à partiellement revenir vers son état antérieur à la fin d'un traitement ?

-la thérapie précédente est-elle optimale sans un changement nutritionnel qui vise à favoriser la présence de micro-organismes qui ne sont pas pro-inflammatoires chez une personne donnée ?

Des études commencent à combiner ces approches dans d'autres maladies⁵.

¹ Une tradition invitait les malades Indiens aux plaies ouvertes à se baigner dans le Gange depuis plusieurs millénaires, et une autre à boire l'eau du fleuve : une manière d'apporter des virus bactériophages et des bactéries et de modifier des microbiotes ?

² Cf le chapitre annexé sur le microbiote.

³ Sur clinicaltrials.org (NCT02272868), un exemple parmi d'autres : un protocole teste un lavement + rifamycine + omeprazole avant une transplantation de microbiote fécal chez 7 enfants atteints de maladie de Crohn.

⁴ Sur clinicaltrials.org (NCT02734589) : une étude française teste une modification diététique après une transplantation fécale chez 34 patients atteints de colite réfractaire.

⁵ L'étude « *Microbiota Transfer Therapy for Adults With Autism Spectrum Disorder (ASD) Who Have Gastrointestinal Disorders (MTT-ASD)* » teste la vancomycine et une préparation colique avant la transplantation fécale chez des patients adultes autistes (qui est réalisée par pilule et non par endoscopie).

A4.6 Synthèse sur le rôle potentiel de micro-organismes dans des MICI

- Le microbiote intestinal est de plus en plus exploré pour son rôle dans les MICI : il semble que chez l'animal la conjonction de processus immunitaires défaillants et de dysbioses peuvent provoquer des MICI.
- Dans les MICI, le rôle de la nutrition semble important et de nombreux patients testent des régimes. Les études randomisées sont très rares et il ne semble pas encore exister de preuves probantes de l'efficacité d'un régime particulier¹. Des facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important dans l'apparition des MICI.
- Les traitements qui ont prouvé leur efficacité dans les MICI sont compatibles avec une étiologie mixte qui impliquerait autant le système immunitaire qu'une dysbiose.
- L'efficacité des antibiotiques ne semble pas démontrée sur le long terme dans les MICI : ils ne sont recommandés que dans de rares situations car d'autres traitements ont démontré leur efficacité.
- Un essai thérapeutique testant la transplantation intensive de microbiote fécal dans la colite ulcérée inflammatoire démontre une amélioration significative, mais le résultat est à confirmer sur de plus grands effectifs.
- Plusieurs traitements qui ciblent des dysbioses (certains antibiotiques, transplantation de microbiote, intervention nutritionnelle, etc.) semblent prometteurs mais aucun ne semble isolément très efficace. La prise en compte des caractéristiques du microbiote pourrait inviter à tester la combinaison de traitements de différentes natures sur des dysbioses. Quelques rares études sont en cours à ce sujet.

¹ Il ne semble pas y avoir un régime unique pouvant correspondre à tous les patients : une étude idéale sur le sujet pourrait randomiser séquentiellement plusieurs régimes dont la maintenance dépendrait de l'efficacité chez le patient. Cela requiert des patients compliants qui ont du temps libre.

[ANNEXE-5] Maladie cœliaque et rôle de micro-organismes dans une allergie

A5.1 La maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie prédisposée génétiquement par la présence de mutations HLA¹. Elle concerne 0,5 à 1% de la population des pays occidentaux. Dans cette maladie allergique, des auto-anticorps provoquent indirectement une inflammation intestinale lors de l'ingestion de gluten. Les patients peuvent ressentir des douleurs et des troubles du transit. Le diagnostic est posé par des arguments cliniques, biologiques avec la présence possible de différents anticorps IgA anti-transglutaminases, et histologiques. (368)

Le traitement, qui consiste à éliminer tout le gluten de l'alimentation, aide parfois à poser le diagnostic lorsqu'il est efficace et que les anticorps sont négatifs. Dans les cas non traités, des malabsorptions et des carences vitaminiques (folates, B12, etc...) peuvent apparaître. (368)

Le régime sans gluten est le traitement de choix de la maladie cœliaque. Dans les cas incertains, ce régime aide parfois à poser un diagnostic à posteriori. Certaines formes de maladies cœliaques ne sont pas sensibles au régime sans gluten : on parle de sprue réfractaire, dont le pronostic est moins favorable. (368)

La présence d'un microbiote intestinal anormal dans la maladie cœliaque est reconnue, mais son rôle fait encore débat. (369) (370) (371)

Par exemple, selon une publication du journal Nature, le microbiote joue un rôle dans la modulation de l'immunité vis-à-vis du gluten. (369) Selon une autre équipe, des bactéries *firmicutes* altéreraient la perméabilité intestinale des formes non allergiques de sensibilité au gluten, ce qui permettrait à la fraction toxique du gluten de pénétrer cette barrière. (372)

A5.2 La sprue tropicale

La sprue tropicale est une maladie fréquente dans les pays émergents. La diarrhée est le symptôme principal, souvent associée à de la stéatorrhée et à une malabsorption digestive. La sprue tropicale est souvent diagnostiquée et traitée tardivement. Elle se complique de fréquentes carences en B12 ou en folates. (373)

La sprue tropicale a une origine infectieuse supposée malgré l'absence d'agent infectieux identifié ce jour. Un traitement par antibiotiques et par acide folique représente à la fois le traitement de premier choix et un test diagnostique pour les cas incertains. Pour ces cas

¹ Les génotypes DQ2 et DQ8 prédisposent à ce risque, mais sont insuffisants pour développer la maladie.

incertains, le diagnostic est confirmé rétrospectivement si les symptômes disparaissent, mais des récurrences ultérieures sont possibles. (374)

A5.3 Comparaison de ces deux maladies

Une large revue systématique de 2018 reprenait 22 études qui comparaient la maladie cœliaque et la sprue tropicale. Cette publication trouvait par exemple 87% d'atrophies villositaires chez les cas de maladie cœliaque, et 61% chez les cas de sprue tropicale.

Les études étaient hétérogènes, notamment sur les critères diagnostiques : la maladie cœliaque était parfois diagnostiquée par les anticorps ou la sensibilité au gluten. La sprue tropicale était parfois diagnostiquée pour sa sensibilité à un traitement par acide folique et antibiotique ou pour son acquisition dans un pays en voie de développement. (375)

En conclusion, les auteurs déclaraient que la sprue tropicale et la maladie cœliaque ne peuvent pas toujours se différencier par leurs symptômes, ni par les examens histologiques. Les atteintes histologiques étaient souvent plus marquées dans les maladies cœliaques, mais la frontière entre les deux maladies n'était pas évidente. (375)

Trois données nous ont amené à nous poser des questions sur le traitement de ces maladies :

- 1) Les **archées** et une partie des **bactéries** et des **eucaryotes**, dont des parasites et des levures, possèdent des **transglutaminases** analogues aux nôtres. (376)
- 2) Le microbiote intestinal de patients atteints de maladie cœliaque diffère de celui de sujets sains. Des auteurs suspectent le rôle de dysbioses dans les maladies cœliaques. (377) (378)
- 3) La troisième donnée a moins d'implications, mais nous relevons qu'un régime sans gluten durant un mois modifie une modeste partie de la flore digestive chez des sujets sains. (379)

Une allergie au gluten pourrait-elle parfois être induite par des micro-organismes qui sont ciblés par le système immunitaire et qui possèdent des transglutaminases analogues ? Le régime sans gluten traite-t-il une cause allergique, ou bien une conséquence allergique ?

A5.4 Exploration des traitements de ces deux maladies

Nos explorations n'ont pas trouvé d'étude qui aurait testé le croisement du traitement de ces deux maladies.

La maladie cœliaque se traite principalement par l'éviction du gluten de l'alimentation. La sprue se traite principalement par une correction des carences, presque toujours avec de l'acide folique, et par une antibiothérapie : tétracycline ou doxycycline durant 3 à 6 mois.

De rares études ont testé avec succès un régime sans gluten associé à des corticoïdes dans la « sprue collagèneuse ». Il s'agit d'une sous-forme de sprue diagnostiquée par la présence d'un collagène spécifique déposé au niveau de la muqueuse intestinale. Des auteurs suspectent que ce collagène soit une conséquence de la flore digestive. (380) (381)

Un cas de maladie cœliaque dans le journal Européen de Gastroentérologie a semblé intéressant, mais ce cas semblait isolé. (382)

Chez un individu présentant une diarrhée avec malabsorption, un examen endoscopique montrait une atrophie villositaire partielle. La biologie retrouvait des d'IgA anti-transglutaminases. Le diagnostic de maladie cœliaque était posé. Un régime sans gluten était initialement recommandé, mais le retour des échantillons de selles prélevés avant le diagnostic montrait la présence de giardiose¹. Un traitement adapté à la giardiose permettait la disparition complète des symptômes. 6 mois après le traitement antibiotique, une nouvelle biopsie duodénale était normale malgré l'absence de régime sans gluten.

Ce n'est qu'un cas isolé, et nous n'avons trouvé aucune donnée visant à tester l'hypothèse suivante: des micro-organismes peuvent-ils être responsables de l'entretien de phénomènes allergiques dans la maladie cœliaque ?

Durant l'exploration, nous avons noté que des antibiotiques étaient utiles dans le cas ci-dessus, mais des études épidémiologiques montrent à l'inverse une corrélation entre l'usage des antibiotiques et l'apparition ultérieure de maladie cœliaque : les études récentes basées sur le dossier de 203,000 nouveau-nés Italiens (383) et sur une étude cas-témoin de 2,933 patients Suédois (384) et 28,682 sujets contrôles soulignaient un lien statistique dose-dépendant. Au-delà de la corrélation, il n'y avait pas de preuve de causalité, mais cela invite à prendre en compte les effets potentiels des antibiotiques sur le long terme et le rôle du microbiote.

¹ Parasite protozoaire intestinal présent chez 2 à 7% des adultes en pays industrialisés, et jusqu'à 30% en pays émergent. La présence du parasite est généralement asymptomatique.

A5.5 Une synthèse et des hypothèses sur la maladie cœliaque émergent des données

- Maladie cœliaque et sprue tropicale sont des maladies distinctes qui ont de nombreuses particularités communes, y compris histologiques. Une maladie est allergique, et l'autre est considérée infectieuse sans qu'un germe ne soit identifié.
- Dans les deux maladies, le diagnostic des cas incertains est parfois porté rétrospectivement en fonction de l'efficacité d'un traitement. Le traitement de la sprue tropicale (acide folique et cycline 3 à 6 mois) ne semble pas avoir été testé dans des maladies cœliaques réfractaires.
- Le microbiote intestinal semble modifié dans les deux maladies. Le rôle de ce microbiote reste à élucider.
- Hypothèses à relativiser par la masse de données non explorées :
 - il nous semble possible que des maladies cœliaques puissent parfois être déclenchées par l'action du système immunitaire à l'encontre de divers micro-organismes du microbiote qui possèdent des transglutaminases analogues aux nôtres.
 - il nous semble plausible que des cas de maladies cœliaques réfractaires au régime sans gluten pourraient impliquer des micro-organismes proches de ceux impliqués dans la sprue tropicale, qui ne sont pas détectables. Cette hypothèse ne semble pas avoir été testée.

Notes sur la bibliographie et sur l'archivage

Citation ne signifie ni approbation ni réprobation

Les sources citées ci-dessous ont toutes été **utilisées** lors de la réalisation de ce travail.

Cela ne signifie ni une approbation ni une réprobation du contenu de ces sources.

Se rapporter à la phrase qui cite la source et à la source elle-même permet d'avoir une idée de l'utilisation qui en a été faite.

Informations complémentaires sur l'archivage des données

Si un auteur souhaite contester l'archivage de données qui ont été en libre-accès sur internet, il est invité à contacter le site qui héberge le document archivé.

Pour une raison de vitesse et de redevance publicitaire nous conseillons l'accès au site original lorsque celui-ci est disponible, pour peu que celui-ci ne semble pas avoir changé entretemps.

Les liens archivés sur le site Archive.org contiennent dans leur titre à la fois la date de l'archive et l'adresse du site web archivé. Une archive prend cette forme :

<https://web.archive.org/web/AnneeMOISJourHeure/https://adresse-du-site-archivé>

La plupart du temps, une archive citée ne datant pas de 2018 n'est plus sur internet.

Archive.org sauvegarde plus de 300 milliards d'adresses internet : il arrive par moments que le site soit ralenti ou dysfonctionnel : il ne faut pas hésiter à essayer un peu plus tard si c'est le cas.

De manière exceptionnelle et pour des raisons techniques (scripts), des liens sur le site Archive.is sont parfois réalisés pour sauvegarder une information publiquement. Ces liens fonctionnent différemment : il faut se rendre à l'adresse du lien pour voir apparaître l'adresse complète ainsi que la date de l'archive. Nous invitons à soutenir ces initiatives associatives si elles sont utilisées.

Enfin, les documents jugés importants ont été archivés sur un support local : près de 1700 documents de toutes natures, y compris vidéos, correspondent à cette définition.

Description de ce qui n'a pas pu être archivé

-En raisons de scripts, aucune requête sur Google ou Google Scholar n'est archivable.

-Les requêtes de recherches sur « PubMed » sont sauvées sur un compte sur un historique de recherche, mais nous n'avons pas pu les exporter sur un support local.

-Les requêtes de recherches sur ScienceDirect ou Scielo n'ont pas pu être sauvées.

-Les liens consultés « rapidement » ne sont pas tous sauvegardés : multiples pages sur les forums francophones et anglophones, etc.... L'abondance des données a obligé à être sélectif.

Adresse de contact

Pour contacter les auteurs de ce travail, l'adresse suivante est redirigée vers un courriel consulté ;
theselaurenceau@laposte.net

Bibliographie

1. Luckerhoff J, Guillemette F. Méthodologie de la théorisation enracinée: Fondements, procédures et usages. PUQ; 2012.
2. Glaser, Strauss. The Discovery of Grounded Theory. reprinted 2006. New Brunswick (U.S.A.) and London (U.K.): Aldine Transaction; 1967.
3. Guillemette F, Luckerhoff J. Introduction : les multiples voies de la méthodologie de la théorisation enracinée (MTE). *Approch Inductives Trav Intellect Constr Connaiss.* 2015;2(1):1-11.
4. Méliani V. Choisir l'analyse par théorisation ancrée : illustration des apports et des limites de la méthode. *Rech Qual.* 2013;Hors-série(15):435-52.
5. Baranton G, Edlinger C, Mazzonelli J, Dufresne Y. La borréliose dite de Lyme, maladie "nouvelle" identifiée depuis près de 80 ans. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 1986;16(12):747-55.
6. Garin C, Bujadoux A. Paralysis by ticks. 1922 [Reprise de l'article français : Paralysie par les tiques. *J. Méd. Lyon,* 1922, 71, 765-767]. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1993;16(1):168-9.
7. Hollstrom E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol.* 1951;31(2):235-43.
8. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med.* juin 1977;86(6):685-98.
9. Steere AC, Malawista SE, Newman JH, Spieler PN, Bartenhagen NH. Antibiotic therapy in Lyme disease. *Ann Intern Med.* juill 1980;93(1):1-8.
10. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science.* 18 juin 1982;216(4552):1317-9.
11. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med.* 31 mars 1983;308(13):733-40.
12. United States, Congress, Senate, Committee on Labor and Human Resources. Lyme disease : a diagnostic and treatment dilemma : hearing before the Committee on Labor and Human Resources, United States Senate, One Hundred Third Congress, first session, on

examining the adequacy of current diagnostic measures and research activities in the prevention and treatment of Lyme disease [Internet]. Washington : U.S. G.P.O.; 1993. 130 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/lymediseasediagn00unit>

13. Ardinger-mateo L. Linda Ardinger-mateo: Christian Therapist | Christian Counselor Directory [Archive internet 2018]. 2018 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180915195004/https://www.christiancounselordirectory.com/Therapist/Default.aspx?ID=15855>

14. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(1 Suppl):S1-13.

15. ILADS. Treatment Guidelines for Lyme Disease from ILADS [Archive de Juin 2018 du site de l'ILADS, qui propose deux recommandations pour la maladie de Lyme : celles de l'ILADS, et celles du Dr Burrascano] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180614054721/http://www.ilads.org/lyme/treatment-guideline.php>

16. ILADS. European Committee [Archive 2018 du comité Européen sur le site de l'ILADS] [Internet]. 2018 Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180916164330/https://www.ilads.org/about/european-committee/>

17. 2017 ILADS European Conference - Paris, France - Program Bios [Archive [Internet]. Disponible sur: <https://ww2.eventrebels.com/er/CFP/AgendaAtAGlance.jsp?CFPID=690&ScreenID=331&DisplayPresenterID=115501&DisplayProgramItemID=100169&DisplayProgramSessionID=37542&Token=HCMTJS4F6&PreviousScreens=326>

18. ILADEF. Physician Training Program [Archive 2018 de la page de présentation du programme de formation médicale de l'ILADEF] [Internet]. 2018 Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180916171006/https://iladef.org/physician-training-program/>

19. ILADEF. ILADEF Lyme Disease Physician Training Program [Archive 2016 du site de l'ILADEF : le terme Lyme-literate était encore utilisé] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20160809043025/http://www.ilads.org:80/education/physician-training.php>

20. FFMVT. La position de la Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques [Archive 2018] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180903080420/http://ffmvt.org/les-mvt/la-position-de-la-ffmvt/>

21. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema

- migrans rashes and persistent disease [Recommandations de l'ILADS publiées en 2014]. *Expert Rev Anti Infect Ther.* sept 2014;12(9):1103-35.
22. Hertel O. Maladie de Lyme : « La situation est explosive » [Archive 2018 qui donne partiellement la parole au Pr C Perronne] [Internet]. Sciences et Avenir. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180916203050/https://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-ilads-tient-sa-conference-sur-la-maladie-de-lyme-a-paris_113120
23. Jacquet C, Lisowski C, Goehringer F, May T, Rabaud C. Prise en charge des patients « suspects » de Lyme par les médecins généralistes : difficultés rencontrées et propositions d'amélioration. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2018;48(4, Supplement):S110.
24. Pascal C, Lesens O, Arquembourg J. Analyse de l'émergence de la maladie de Lyme comme problème public de santé dans les médias. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2018;48(4, Supplement):S14-5.
25. ENQUÊTE EXCLUSIVE. Maladie de Lyme : l'épidémie qu'on vous cache [Internet]. L'Obs. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/sante/20160712.OBS4553/enquete-exclusive-maladie-de-lyme-l-epidemie-qu-on-vous-cache.html>
26. Match P. Maladie de Lyme: le tueur masqué 1/2 [Internet]. parismatch.com.. Disponible sur: <https://www.parismatch.com/Actu/Sante/Maladie-de-Lyme-le-tueur-masque-992656>
27. Toutou D. Transmise par les tiques, la maladie de Lyme fait silencieusement des ravages [Article disponible sur internet et archivé : <https://www.sudouest.fr/2016/07/20/transmise-par-les-tiques-la-maladie-de-lyme-fait-silencieusement-des-ravages-2441357-3.php>]. SudOuest.fr [Internet]. 20 juill 2016; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/2016/07/20/transmise-par-les-tiques-la-maladie-de-lyme-fait-silencieusement-des-ravages-2441357-3.php>
28. Septfonds A, Paty MC, de Valk H, Couturier E, Gautier A ; le Groupe Baromètre santé 2016. Pratiques de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme : Baromètre santé 2016. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(19-20):419-27. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/pdf/2018_19-20_7.pdf.
29. Académie nationale de Médecine. Communiqué de presse : « Mise au point de la Haute Autorité de Santé (HAS) à propos de la maladie de Lyme : Réactions et déception de l'Académie nationale de médecine » [Archive 2018] [Internet]. 2018 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180804140828/www.academie-medecine.fr/communiqué-de-presse-du-2-juillet-2018-mise-au-point-de-la-haute-autorite-de-sante-has-a-propos-de-la-maladie-de-lyme-reactions-et-deception-de-lacademie-nationale-de-medecine/>
30. Choutet Patrick, Christmann Daniel, et al. 16eme conférence en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. [La publication complète se trouve dans la publication *Médecine et Maladies Infectieuses*, et des résumés des recommandations sont disponibles via le site de la SPILF à l'adresse :

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf]. Médecine Mal Infect. 1 déc 2007;37:S153-S174;

31. ILADS. Position Paper [Archive de la position de l'ILADS sur son site internet en 2000] [Internet]. 2000. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20001216184600/http://www.ilads.org:80/position.htm>

32. Lyme Sans Frontières. La maladie de Lyme : sexuellement transmissible ? [Archive de l'onglet de prévention sur la transmission sexuelle de la maladie de Lyme sur le site de l'association LSF] [Internet]. 2018 Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180919190457/https://www.associationlymesansfrontieres.com/sexuellement-transmissible/>

33. Haut Conseil de la Santé Publique. Borréliose de Lyme. Modes de transmission [Archive 2018 de l'avis du HCSP] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817230337/https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>

34. Moody KD, Barthold SW. Relative infectivity of *Borrelia burgdorferi* in Lewis rats by various routes of inoculation. *Am J Trop Med Hyg.* févr 1991;44(2):135-9.

35. Woodrum JE, Oliver JH. Investigation of venereal, transplacental, and contact transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Syrian hamsters. *J Parasitol.* juin 1999;85(3):426-30.

36. Chalada MJ, Stenos J, Bradbury RS. Is there a Lyme-like disease in Australia? Summary of the findings to date. *One Health.* 7 avr 2016;2:42-54.

37. Lakos A, Igari Z, Solymosi N. Recent lesson from a clinical and seroepidemiological survey: low positive predictive value of *Borrelia burgdorferi* antibody testing in a high risk population. *Adv Med Sci.* 1 déc 2012;57(2):356-63.

38. Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol.* févr 1998;14(2):117-23.

39. Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der Linden S, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite Paris Fr.* déc 1998;5(4):383-6.

40. Zajac V, Pinkas J, Wójcik-Fatla A, Dutkiewicz J, Owoc A, Bojar I. Prevalence of serological response to *Borrelia burgdorferi* in farmers from eastern and central Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 mars 2017;36(3):437-46.

41. Piesman J, Oliver JR, Sinsky RJ. Growth kinetics of the Lyme disease spirochete (*Borrelia burgdorferi*) in vector ticks (*Ixodes dammini*). *Am J Trop Med Hyg.* avr 1990;42(4):352-7.

42. Boeuf A, Sabatier L. Développement d'approches protéomiques pour l'étude des interactions tique / borrelia / peau. [Thèse réalisée avec l'Université de Strasbourg et l'école doctorale des sciences chimiques] [Internet]. 2013. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180829132157/https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_doctorat/2013/BOEUF_Amandine_2013_ED222.pdf
43. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*. 7 juill 2011;16(27):19906.
44. Elsheikha H. Lyme disease: a ticking time bomb [Archive 2018 de la tribune de H Elsheikha dans le journal néo-zélandais NZ Herald]. *NZ Herald* [Internet]; Disponible sur: <http://archive.is/jitWq> archive de : https://www.nzherald.co.nz/lifestyle/news/article.cfm?c_id=6&objectid=11630915
45. Elsheikha H. Tiques, puces : la maladie de Lyme est une vraie bombe à retardement [Archive 2018 d'un article publié sur le journal SudOuest] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180703100542/https://www.sudouest.fr/2016/05/12/tiques-puces-la-maladie-de-lyme-est-une-vraie-bombe-a-retardement-2360250-4696.php>
46. M J-M. Maladie de Lyme : lutte et prévention, est-ce assez ? *Rev Francoph Lab*. 1 août 2017;493:80-1.
47. Allodocteurs [France 5]. La maladie de Lyme est-elle sexuellement transmissible ? [Archive 2018 d'un article de Allodocteurs issu d'une interview du Pr Perronne] [Internet]. 2016 . Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180817231332/https://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/tiques-et-maladie-de-lyme/la-maladie-de-lyme-est-elle-sexuellement-transmissible_19454.html
48. La maladie de Lyme pourrait être sexuellement transmissible [Archive 2018 d'un article du site Lanutrition.fr] [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817234652/https://www.lanutrition.fr/les-news/la-maladie-de-lyme-pourrait-etre-sexuellement-transmissible>
49. De nombreux moyens de contracter Lyme [Archive 2018 d'une page du site internet alternatif Maladie-Lyme-Traitements concernant le mode de transmission de la maladie] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817225537/http://www.maladie-lyme-traitements.com/comment-attrape-t-on-lyme.html>
50. Middelveen MJ, Burke J, Sapi E, Bandoski C, Filush KR, Wang Y, et al. Culture and identification of *Borrelia* spirochetes in human vaginal and seminal secretions. *F1000Research* [Internet]. 27 avr 2015 ;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482345/>

51. Stricker RB, Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2 nov 2015;13(11):1303-6.
52. For Authors - F1000Research [Archive 2018 du mode de publication de la revue F1000 Research à l'intention des auteurs] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180721072047/https://f1000research.com/for-authors/publish-your-research>
53. Bay Area Lyme Foundation. Monica E. Embers, PhD [Archive 2018 de la page de présentation de ME Embers sur le site de la BALF] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180827081034/https://www.bayarealyme.org/our-research/our-scientists/monica-e-embers-phd/>
54. Bay Area Lyme Foundation. Leadership [Archive 2018 de la page des dirigeants de la BALF] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180827081411/https://www.bayarealyme.org/about/leadership/>
55. Bay Area Lyme Foundation. Myths of Lyme Disease [Archive 2018 sur le site de la BALF] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180827082903/https://www.bayarealyme.org/about-lyme/myths/>
56. Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques. Études en soutien de la forme chronique de la maladie [Archive 2018 de l'onglet scientifique du site de la FFMVT] [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180826234528/http://ffmvt.org/etudes-en-soutien-de-la-forme-chronique-de-la-maladie/>
57. Dr Drogou I. Éléments en faveur d'une maladie de Lyme chronique, d'après des travaux chez le singe de ME Embers [Archive 2018 d'un article du Quotidien Du Médecin] [Internet]. 2017. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180827083601/https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/12/15/elements-en-faveur-dune-maladie-de-lyme-chronique-dapres-des-travaux-chez-le-singe_853483
58. Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB, Tardo AC, Doyle-Meyers LA, Philipp MT, et al. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS ONE* [Internet]. 13 déc 2017;12(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5728523/>
59. IGeneX. Test Interpretations For Diagnosing Your Patients [Archive 2018 de la page internet du laboratoire IgeneX qui présente les tests et les critères d'interprétation utilisés] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180828091359/https://igenex.com/physician/test-interpretations/>

60. Lyme Disease Association, Inc. LDA Tribute to Nick Harris, PhD at ILADS Gala in CA [Archive 2016 d'un message de la LDA en l'honneur du Dr Nick Harris] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20160417203525/https://www.lymediseaseassociation.org/index.php/lda-news-a-updates/1170-ilads-to-honor-nick-harris-phd-in-san-diego-october-19>
61. Middelveen MJ, Bandoski C, Burke J, Sapi E, Filush KR, Wang Y, et al. Exploring the association between Morgellons disease and Lyme disease: identification of *Borrelia burgdorferi* in Morgellons disease patients. *BMC Dermatol* [Internet]. 12 févr 2015;15(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4328066/>
62. Brown JD. A description of 'Australian Lyme disease' epidemiology and impact: an analysis of submissions to an Australian senate inquiry. *Intern Med J*. 1 avr 2018;48(4):422-6.
63. LDAA. [FSI]Diagnosis - Lyme Disease Association of Australia[PDI] [Archive 2018 de l'onglet diagnostique du site internet de la LDAA] [Internet]. 2018 Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180316004851/http://www.lymedisease.org.au/about-lyme-disease/diagnosis/>
64. Australian Biologics | *Borrelia* | Lyme Disease [Internet]. archive.is. 2018. Disponible sur: <http://archive.is/8kqiD>
65. Middelveen MJ, Burugu D, Poruri A, Burke J, Mayne PJ, Sapi E, et al. Association of spirochetal infection with Morgellons disease. *F1000Research* [Internet]. 28 janv 2013; Disponible sur: <http://f1000research.com/articles/2-25/v1>
66. University of New Haven. Lyme Disease Research Group [Archive 2018 de la présentation du Lyme Disease Research Group sur le site de l'université de New Haven] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180827220957/https://www.newhaven.edu/research/labs-groups/lyme-disease.php>
67. Mervine P. NEWS: CALDA changes its name, but not its mission [Archive 2018 du site internet de l'association nommée « LymeDisease.org »] [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180828111826/https://www.lymedisease.org/newname/>
68. Tick Borne Disease Alliance. 2013 Initiatives [Archive de 2013 : Présentation des initiatives de 2013 par la TBDA] [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20130602221347/http://tbdalliance.org/newssubnav/169-initiatives>
69. CEHF. Scientific Advisory Board [Archive 2013 du conseil scientifique de la Charles E Holman Foundation] [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20130930054449/http://www.thecehf.org:80/scientific-advisory-panel.html>

70. CEHF. Medical Advisory Board [Archive 2013 du conseil scientifique de la Charles E Holman Foundation] [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20130930054352/http://www.thecehf.org:80/medical-advisory-board.html>
71. ILADS. ILADS Honoring Dr. Nick Harris of IGENEX. [Archive 2015 de la description de Nick Harris sur le site de l'ILADS] [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20150316220319/http://www.ilads.org/campaign/nickharris.php>
72. IgeneX. IgeneX : brochure des tests réalisés et de leurs tarifs [Archive 2018 du site internet du laboratoire IgeneX] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180827235606/https://igenex.com/wp-content/uploads/IGenex-PriceSheet.pdf>
73. Our Story of Dedication to Diagnosis of Tick-Borne Diseases | IGeneX [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180804001924/https://igenex.com/our-story/>
74. Lyme Disease Transmitted by a Biting Fly. *N Engl J Med*. 14 juin 1990;322(24):1752-1752.
75. MAGNARELLI LA, ANDERSON JF. Ticks and Biting Insects Infected with the Etiologic Agent of Lyme Disease, *Borrelia burgdorferi*. *J CLIN MICROBIOL*. 1988;26:5.
76. Lopatina IV, Vasil'eva IS, Gutova VP, Ershova AS, Burakova OV, Naumov RL, et al. [An experimental study of the capacity of the rat mite *Ornithonyssus bacoti* (Hirst, 1913) to ingest, maintain and transmit *Borrelia*]. *Med Parazitol (Mosk)*. juin 1999;(2):26-30.
77. Kosik-Bogacka DI, Kuźna-Grygiel W, Jaborowska M. Ticks and mosquitoes as vectors of *Borrelia burgdorferi* s. l. in the forested areas of Szczecin. *Folia Biol (Praha)*. 2007;55(3-4):143-6.
78. Haut Conseil de la Santé Publique, ZYLBERMAN P, Et Al. Rapport du HCSP : Borréliose de Lyme, état des connaissances [Archive] [Internet]. 2014. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20171024065107/https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20140328_borrelioselyme.pdf
79. Assous M-V. Méthodes du diagnostic biologique au cours des différentes manifestations de la borréliose de Lyme. *Médecine Mal Infect*. 1 juill 2007;37(7):487-95.
80. Brandt FC, Ertas B, Falk TM, Metze D, Böer-Auer A. Histopathology and immunophenotype of acrodermatitis chronica atrophicans correlated with ospA and ospC genotypes of *Borrelia* species. *J Cutan Pathol*. oct 2015;42(10):674-92.
81. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans) : A prospective study of 20 culture- and/or PCR documented cases. *J Am Acad Dermatol*. 1 avr 2016;74(4):685-92.

82. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 25 mars 2016;16:140.
83. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borreliose de Lyme [Rapport disponible sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>]. janv 2017;32.
84. FFMVT. Performances des ELISA utilisés pour diagnostiquer la maladie de Lyme | - Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques | [Archive 2018] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180903083209/http://ffmvt.org/performance-s-des-elisa-utilises-pour-diagnostiquer-la-maladie-de-lyme/>
85. Cook MJ, Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *Int J Gen Med.* 18 nov 2016;9:427-40.
86. Hertel O. Maladie de Lyme : pourquoi les tests ne sont pas fiables [Archive 2018 d'un article qui donne la parole à Hugues Gascan] [Internet]. 2018. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180721040637/https://www.sciencesetavenir.fr/sante/maladie-de-lyme-pourquoi-les-tests-ne-sont-pas-fiables_125559
87. Trautmann A. Alain Trautmann : « La maladie de Lyme pourrait être un nouveau scandale sanitaire en France. » [Archive 2018 d'une tribune publiée sur le site internet du journal Sciences et Avenir] [Internet]. 2017. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180803142042/https://www.sciencesetavenir.fr/sante/alain-trautmann-la-maladie-de-lyme-pourrait-etre-un-nouveau-scandale-sanitaire-en-france_118731
88. Perronne C, Lacout A, Mas M, Zedan A. TRIBUNE. L'épidémie de Lyme, un problème majeur de santé publique [Archive 2018 d'une tribune publiée sur le site internet du journal Le Point] [Internet]. 2018. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180602034022/http://www.lepoint.fr/sante/tribune-l-epidemie-de-lyme-un-probleme-majeur-de-sante-publique-01-06-2018-2223236_40.php
89. France Lyme. Diagnostic - Portail Média-tiques [Archive 2018 du site internet à caractère informatif de l'association France Lyme] [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180304060637/http://francelyme.fr:80/mediatiques/diagnostic-et-traitements/diagnostic/>
90. Stricker RB, Johnson L. Let's tackle the testing. *BMJ.* 17 nov 2007;335(7628):1008.
91. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* févr 1995;33(2):419-27.
92. ILADS. Leading Research [Archive 2018 des recherches des membres de l'ILADS qui sont « toutes de bonnes ressources pour le clinicien »] [Internet]. 2018. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180910003414/https://www.ilads.org/research-literature/leading-research/>

93. Alere. Alere Lyme Home Test - Alere is now Abbott [Archive 2018 de la page internet d'information sur le test Alere Lyme Home Test. Page accessible sans inscription mais dédiée aux professionnels de santé] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180923130335/https://www.alere.com/fr/home/product-details/alere-lyme-home-test.html>

94. Mylanmytest. Autotest Lyme [Archive 2018 de la présentation internet d'un test d'autodiagnostic pour la maladie de Lyme] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180923132956/http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/lyme.html>

95. pharmaservices. Maladie de Lyme - Mylan Home Test [Archive 2018 du site internet d'une pharmacie en ligne qui décrit un test d'autodiagnostic pour la maladie de Lyme] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180923131535/https://www.pharmaservices.fr/armoire-a-pharmacie/appareils-de-mesure/maladie-de-lyme-alere-lyme-home-test>

96. Lienhard R. Pièges en sérologie infectieuse. *Rev Médicale Suisse*. 2011;7(312):1964-7.

97. 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 [Archive 2018 de la page qui précise la composition recommandée du test immunoblot aux états-unis sur le site internet du CDC] [Internet]. 1995. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180630101229/https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038469.htm>

98. Human Health Services. Report of Testing and Diagnostics Subcommittee | HHS.gov [Archive 2018 d'un rapport du HHS concernant les tests diagnostiques de la maladie de Lyme] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180727132829/https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/testing-and-diagnostics-2018-5-9/index.html>

99. Hilton E, Devoti J, Sood S. Recommendation to include OspA and OspB in the new immunoblotting criteria for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol*. 1 juin 1996;34(6):1353-4.

100. Wieneke CA, Lovrich SD, Callister SM, Jobe DA, Marks JA, Schell RF. Evaluation of Whole-Cell and OspC Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Discrimination of Early Lyme Borreliosis from OspA Vaccination. *J Clin Microbiol*. 1 janv 2000;38(1):313-7.

101. Philip J. Molloy, Victor P. Berardi, David H. Persing, Leonard H. Sigal; Detection of Multiple Reactive Protein Species by Immunoblotting after Recombinant Outer Surface Protein

- A Lyme Disease Vaccination, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 31, Issue 1, 1 July 2000, Pages 42–47.
102. Crowley H, Huber BT. Host-Adapted *Borrelia burgdorferi* in Mice Expresses OspA during Inflammation. *Infect Immun*. 1 juill 2003;71(7):4003.
103. Steere AC, Falk B, Drouin EE, Baxter-Lowe LA, Hammer J, Nepom GT. Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. févr 2003;48(2):534-40.
104. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2006;43(9):1089-134.
105. Baker CJ, Charini WA, Duray PH, Lantos PM. Final Report of the Lyme Disease Review Panel of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). 22 avr 2010;65.
106. FDA. Laboratory Developed Tests [Archive du positionnement de la FDA publié en Mars 2018 et affiché sur son site internet concernant les « Laboratory Developed Tests »] [Internet]. 2018. Disponible sur:
<https://web.archive.org/web/20180828094524/https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/laboratorydevelopedtests/default.htm>
107. FDA. The Public Health Evidence for FDA oversight of Laboratory Developed Tests : 20 Case Studies [Archive 2018 de l'archive de la US Food and Drugs Administration au sujet de 20 cas de LDT] [Internet]. 2015. Disponible sur:
<https://web.archive.org/web/20180925165522/http://wayback.archive-it.org/7993/20171115144712/https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM472777.pdf>
108. ILADS. Officers and Directors [Archive de Août 2000 de la composition de l'équipe de direction de l'ILADS selon l'ancien site internet de cette association]. 2000. Disponible sur:
<https://web.archive.org/web/20000824055232/http://www.ilads.org:80/officers.htm>
109. ILADEF Officers and Directors [Archive 2015] [Internet]. 2015. Disponible sur:
<https://web.archive.org/web/20150315001547/http://www.ilads.org/iladef/officers-directors.php>
110. Hurley D, Santora M. Unproved Lyme Disease Tests Prompt Warnings - The New York Times [Article du NYT disponible sur internet] [Internet]. 2005. Disponible sur:
<https://www.nytimes.com/2005/08/23/health/policy/unproved-lyme-disease-tests-prompt-warnings.html?mtrref=undefined>

111. Section Creuse de l'association France Lyme. Conférence du Pr Perronne en Creuse 14 oct 2017, la maladie de Lyme: une épidémie en marche [Archivé uniquement sur support local, disponible sur internet] [Internet].. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=LXMIJA7-uNs>
112. Pícha D, Moravcová L, Vaňousová D, Hercogová J, Blechová Z. DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. *Folia Microbiol (Praha)*. mars 2014;59(2):115-25.
113. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram Stain, Culture, and Histopathological Examination Findings for Heart Valves Removed because of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2003;36(6):697-704.
114. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta J-P, Habib G, Collart F, et al. PCR Detection of Bacteria on Cardiac Valves of Patients with Treated Bacterial Endocarditis. *J Clin Microbiol*. janv 2005;43(1):163-7.
115. Young G, Turner S, Davies JK, Sundqvist G, Figdor D. Bacterial DNA persists for extended periods after cell death. *J Endod*. déc 2007;33(12):1417-20.
116. Josephson KL, Gerba CP, Pepper IL. Polymerase chain reaction detection of nonviable bacterial pathogens. *Appl Environ Microbiol*. oct 1993;59(10):3513-5.
117. McKillip JL, Jaykus L-A, Drake M. rRNA Stability in Heat-Killed and UV-Irradiated Enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol*. nov 1998;64(11):4264-8.
118. Nogva HK, Drømtorp SM, Nissen H, Rudi K. Ethidium monoazide for DNA-based differentiation of viable and dead bacteria by 5'-nuclease PCR. *BioTechniques*. avr 2003;34(4):804-8, 810, 812-3.
119. GIRAUD C. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma [Argumentaire de la HAS disponible sur internet]. *Haute Aut Santé*. juin 2015;80.
120. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A, et al. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. août 2011;8(8).
121. ArminLabs. ArminLabs GmbH | EliSpot [Archive 2018 de la page internet du site du laboratoire ArminLabs concernant le test Elispot proposé] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180802145708/https://www.arminlabs.com/fr/tests/elispot>
122. BCA-Clinic. BCA-clinic Augsburg, Germany | The EliSpot (Interferon-Gamma-Test) [Archive 2018 de la présentation du test Elispot sur le site internet de la clinique BCA] [Internet]. 2018 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180927112350/http://www.bca-clinic.de/our-opinion-studies/diagnostic/the-elispot-interferon-gamma-test/>

123. BCA-Clinic. BCA-clinic Augsburg, Germany | Treatment Regulations (Choosing the treatment) [Archive 2018 du site de la clinique BCA comportant des informations sur le traitement et le suivi] [Internet]. 2018 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180927113004/http://www.bca-clinic.de/bca-clinic/treatment-regulations-choosing-the-treatment/>
124. Synlab Barla. La maladie de Lyme – Barla [Archive 2018 de la page internet sur la maladie de Lyme des laboratoires Synlab Barla] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180927111833/http://labo-barla.eu/la-maladie-de-lyme/>
125. Lehmann PV, Zhang W. Unique Strengths of ELISPOT for T Cell Diagnostics. In: Kalyuzhny AE, éditeur. Handbook of ELISPOT [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 3-23. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-325-7_1
126. Cellular Technology Limited (CTL). About Immunospot [Archive 2018 du site internet de l'entreprise CTL concernant les tests Immunospots ou « Elispot »]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180802200028/http://www.immunospot.com/about/about-immunospot>
127. Bloomberg. Cellular Technology Limited: Private Company Information - Bloomberg [Archive 2018 de la synthèse sur la société Cellular Technology Limited] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180802195454/https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=214634887>
128. Jin C, Roen DR, Lehmann PV, Kellermann GH. An Enhanced ELISPOT Assay for Sensitive Detection of Antigen-Specific T Cell Responses to *Borrelia burgdorferi*. *Cells*. 13 sept 2013;2(3):607-20.
129. Sigal LH, Moffat CM, Steere AC, Dwyer JM. Cellular immune findings in Lyme disease. *Yale J Biol Med*. 1984;57(4):595-8.
130. Sigal LH, Steere AC, Freeman DH, Dwyer JM. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum*. 1 juin 1986;29(6):761-9.
131. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme Disease. *N Engl J Med*. 1 déc 1988;319(22):1441-6.
132. Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. avr 1996;155(4):297-302.
133. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett*. 1 févr 2001;76(1):43-8.

134. Stricker RB, Burrascano J, Winger E. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2002;9(1):111-3.
135. Stricker RB, Winger EE. Musical hallucinations in patients with Lyme disease. *South Med J*. juill 2003;96(7):711-5.
136. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural Killer Cell Counts Are Not Different between Patients with Post-Lyme Disease Syndrome and Controls. *Clin Vaccine Immunol CVI*. août 2009;16(8):1249-50.
137. Tveten Y, Noraas S, Aase A. Cellular Borrelia tests. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 28 janv 2014;134(2):146-7.
138. BCA-clinic Augsburg, Germany | CD57-NK-cells [Archive 2018 de la présentation du test sur les CD57 par le laboratoire de la clinique BCA] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180927231247/http://www.bca-clinic.de/our-opinion-studies/diagnostic/cd57-nk-cells/>
139. National Institute of Health. NOT-93-177: FINAL FINDINGS OF SCIENTIFIC MISCONDUCT [Archive 2018], NIH guide, Volume 22 [Internet]. 1993. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180829142510/https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not93-177.html>
140. Shuman MA, Corash L, Abrams DI, Hittelman KJ. Retraction: Stricker RB, Abrams DI, Corash L, Shuman MA. Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1985; 313:1375-80. [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199111213252106>. 2010. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199111213252106?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
141. ILADS. Officers & Directors [Archive 2004 de la composition de l'équipe dirigeante de l'ILADS] [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20040603114544/http://www.ilads.org:80/officers.htm>
142. ILADS. Officers and directors [Archive 2008 de l'équipe dirigeante de l'ILADS selon son site internet]. 2008. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20080725005244/http://www.ilads.org/officers.htm>
143. ILADS Officers and Directors of the nonprofit medical society dedicated to the diagnosis and appropriate treatment of Lyme and its associated diseases. [Archive 2015] [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20150315001632/http://www.ilads.org/ilads/officers-directors.php>
144. LaNutrition.fr. Qu'est-ce que la maladie de Lyme : définition & symptômes [Archive 2018 d'un article du site Lanutrition.fr] [Internet]. 2012 . Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180817203640/https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-maladies/la-maladie-de-lyme/la-maladie-de-lyme-quest-ce-que-cest->

145. questionnaire-Horowitz.pdf [Internet]. . Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180727093554if_/http://ffmvt.org/wp-content/uploads/questionnaire-Horowitz.pdf

146. Horowitz R. How Can I Get Better?: An Action Plan for Treating Resistant Lyme & Chronic Disease. St. Martin's Griffin; 2017.

147. Hadžić S, Kukić I, Zvorničanin J. The Prevalence of Eyelid Myokymia in Medical Students. Br J Med Med Res. 2016;14(6):1-6.

148. Citera M, Freeman PR, Horowitz RI. Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease. Int J Gen Med. 4 sept 2017;10:249-73.

149. Perronne C. La vérité sur la maladie de Lyme. Paris: Odile Jacob; 2017. 300 p.

150. Ducellier A. Interview de Judith Albertat « Pour moi, Lyme n'est plus qu'un mauvais souvenir » [Article internet archivé, consultable sur le site Internet du journal l'Alsace].

L'Alsace [Internet]. 17 sept 2018; Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180917121608/https://www.lalsace.fr/haut-rhin/2016/11/16/pour-moi-lyme-n-est-plus-qu-un-mauvais-souvenir>

151. ILADS. Basic Information [Archive des informations de base sur le site de l'ILADS en 2000] [Internet]. 2000. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20001216083000/http://www.ilads.org:80/axioms.htm>

152. Dr Richard Horowitz. Maladie de Lyme : pourquoi le diagnostic est difficile [Archive 2018 d'une explication du Dr R Horowitz sur le site internet Thierrysouccar.com] [Internet].

Thierry Souccar Editions.. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180916130150/https://www.thierrysouccar.com/sante/info/maladie-de-lyme-pourquoi-le-diagnostic-est-difficile-1038>

153. FFMVT. Le Dr Richard Horowitz | membre d'honneur de la FFMVT | Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques [Archive 2018] [Internet]. . Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180917115308/http://ffmvt.org/le-dr-richard-horowitz-membre-dhonneur-de-la-ffmvt/>

154. Berraies F. Maladie de Lyme : La maladie cachée [Archive 2018 d'une page de présentation de la maladie de Lyme sur le site internet de l'Association Lyme Sans Frontières] [Internet]. 2018 . Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180916125517/https://www.associationlymesansfrontieres.com/maladie-de-lyme-la-maladie-cachee/>

155. Metz LM, Li DKB, Traboulee AL, Duquette P, Eliasziw M, Cerchiaro G, et al. Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608889>. 2017. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1608889?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
156. Auteur non précisé. Autisme et Lyme : Média-tiques [Archive 2018 du portail d'informations du site internet de l'association France Lyme] [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180304103812/https://francelyme.fr/mediatiques/enfants/lyme-et-autisme/>
157. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 7 janv 2016;22(1):361-8.
158. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 1 mai 2015;37(5):984-95.
159. Ruskin DN, Svedova J, Cote JL, Sandau U, Rho JM, Jr MK, et al. Ketogenic Diet Improves Core Symptoms of Autism in BTBR Mice. *PLOS ONE*. 5 juin 2013;8(6):e65021.
160. Nau J-Y. Autism and antibiotics: the Montagnier question [Disponible en Français sur le site de la Revue Médicale Suisse : <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-335/Autisme-et-antibiotiques-l-affaire-Montagnier-1>]. *Rev Med Suisse*. 4 avr 2012;8(335):772-3.
161. Posey DJ, Erickson CA, McDougle CJ. DEVELOPING DRUGS FOR CORE SOCIAL AND COMMUNICATION IMPAIRMENT IN AUTISM. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. oct 2008;17(4):787-ix.
162. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey DJ, Liu H, et al. A randomized, placebo-controlled trial of d-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Mol Autism* [Internet]. 14 janv 2016;7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712595/>
163. Ghaleiha A, Alikhani R, Kazemi M-R, Mohammadi M-R, Mohammadinejad P, Zeinoddini A, et al. Minocycline as Adjunctive Treatment to Risperidone in Children with Autistic Disorder: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. nov 2016;26(9):784-91.
164. Planche P, Botbol M. Maladie de Lyme, syndrome autistique et traitement antibiotique : une réflexion à partir d'un cas. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 déc 2013;171(10):711-5.
165. Kuhn M, Grave S, Bransfield R, Harris S. Long term antibiotic therapy may be an effective treatment for children co-morbid with Lyme disease and autism spectrum disorder. *Med Hypotheses*. mai 2012;78(5):606-15.

166. Kuhn M, Bransfield R. Divergent opinions of proper Lyme disease diagnosis and implications for children co-morbid with autism spectrum disorder. *Med Hypotheses*. sept 2014;83(3):321-5.
167. Bransfield RC. Aggressiveness, violence, homicidality, homicide, and Lyme disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:693.
168. Ajamian M, Kosofsky BE, Wormser GP, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Serologic Markers of Lyme Disease in Children with Autism. *JAMA J Am Med Assoc*. 1 mai 2013;309(17):1771-3.
169. Burbelo PD, Swedo SE, Thurm A, Bayat A, Levin AE, Marques A, et al. Lack of serum antibodies against *Borrelia burgdorferi* in children with autism. *Clin Vaccine Immunol CVI*. juill 2013;20(7):1092-3.
170. Flegr J, Horáček J. Toxoplasmosis, but not borreliosis, is associated with psychiatric disorders and symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. 17 févr 2018; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996418300574>
171. Frederic B, Nathalie P, Benjamin C, Catherine K, Laetitia B, Barbara J, et al. Lyme Neuroborreliosis and Dementia. *J Alzheimeraposs Dis*. 2014;(4):1087–1093.
172. Lao K, Ji N, Zhang X, Qiao W, Tang Z, Gou X. Drug development for Alzheimer's disease: review. *J Drug Target*. 20 juin 2018;1-10.
173. O'Day DH, Catalano A. A lack of correlation between the incidence of lyme disease and deaths due to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;42(1):115-8.
174. MacDonald AB, Miranda JM. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. *Hum Pathol*. juill 1987;18(7):759-61.
175. Alan MacDonald. Fiberopathy Lecture by Alan B. MacDonald MD March 30 2014 [Vidéo en ligne non archivable sur Archive.org. La vidéo est archivée sur support local] [Internet]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=47ByuAvmSC8&feature=youtu.be>
176. MacDonald AB. Spirochetal cyst forms in neurodegenerative disorders,...hiding in plain sight. *Med Hypotheses*. 1 janv 2006;67(4):819-32.
177. Alan B Macdonald. Alzheimer Borreliosis | Alan B. MacDonald's website [Archive 2018 de la page d'accueil du site du Dr AB Macdonald] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180727145108/https://alzheimerborreliosis.net/>
178. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation*. 4 août 2011;8(1):90.
179. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 1 janv 2017;58(1):1-15.

180. Readhead B, Haure-Mirande J-V, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 11 juill 2018;99(1):64-82.e7.
181. Daulatzai MA. Obesity and Gut's Dysbiosis Promote Neuroinflammation, Cognitive Impairment, and Vulnerability to Alzheimer's disease: New Directions and Therapeutic Implications. *J Mol Genet Med* [Internet]. 2014 ;s1(01). Disponible sur: <https://www.omicsonline.com/open-access/obesity-and-guts-dysbiosis-promote-neuroinflammation-cognitive-impairment-and-vulnerability-to-alzheimers-disease-1747-0862-S1-005.php?aid=22526>
182. Wu S-C, Cao Z-S, Chang K-M, Juang J-L. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nat Commun*. 20 juin 2017;8(1):24.
183. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 1 janv 2016;2:49-57.
184. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(1):7-12.
185. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;58(2):337-48.
186. Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(3):725-38.
187. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;42(3):723-37.
188. Adolfsson-Erici M, Pettersson M, Parkkonen J, Sturve J. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere*. 1 mars 2002;46(9):1485-9.
189. Bedoux G, Roig B, Thomas O, Dupont V, Le Bot B. Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mai 2012;19(4):1044-65.
190. Morvan C, Halpern D, Kénanian G, Hays C, Anba-Mondoloni J, Brinster S, et al. Environmental fatty acids enable emergence of infectious *Staphylococcus aureus* resistant to FASII-targeted antimicrobials. *Nat Commun*. 5 oct 2016;7:12944.
191. Laake K, Oeksengaard AR. D-cycloserine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003153.

192. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ, Scheltens PK. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 11 août 2001;358(9280):455-60.
193. Loeb MB, Molloy DW, Smieja M, Standish T, Goldsmith CH, Mahony J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Doxycycline and Rifampin for Patients with Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 1 mars 2004;52(3):381-7.
194. Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, Guyatt G. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1 mai 2013;28(5):463-70.
195. Hansmann Y, Jaulhac B, Kieffer P, Martinot M, Wurtz E, Dukic R, et al. Manifestations infectieuses systémiques post piqûres de tiques : étude étiologique et place des coinfections. *Médecine Mal Infect*. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S13-4.
196. Maggi RG, Mozayeni BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, Correa M, et al. Bartonella spp. Bacteremia and Rheumatic Symptoms in Patients from Lyme Disease-endemic Region. *Emerg Infect Dis*. mai 2012;18(5):783-91.
197. Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonellosis. *Emerg Infect Dis*. mars 2010;16(3):385-91.
198. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1 juill 2014;44(1):16-25.
199. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S, et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2010;50(4):549-51.
200. Pulliainen AT, Dehio C. Persistence of Bartonella spp. stealth pathogens: from subclinical infections to vasoproliferative tumor formation. *FEMS Microbiol Rev*. 1 mai 2012;36(3):563-99.
201. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matzumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 1 oct 2013;17(10):e811-9.
202. Kaiser PO, Riess T, O'Rourke F, Linke D, Kempf VAJ. Bartonella spp.: Throwing light on uncommon human infections. *Int J Med Microbiol*. 1 janv 2011;301(1):7-15.
203. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier P-E, Raoult D. Bartonella, a Common Cause of Endocarditis: a Report on 106 Cases and Review. *J Clin Microbiol*. 1 mars 2015;53(3):824-9.
204. Kayemba-Kay's S, Kovács T, Rakotoharinandrasana I, Benosman SM. Atypical manifestation of cat-scratch disease: isolated epigastric pain in an immunocompetent, 12-year-old child. *Clin Case Rep*. juill 2015;3(7):669-72.

205. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Féménia F, Raymond P, Croce O, La Scola B, et al. Identification of Novel Zoonotic Activity of Bartonella spp., France. *Emerg Infect Dis.* mars 2016;22(3):457-62.
206. Meliani P, Khatibi S, Randazzo S, Gorenflot A, Marchou B. Babésioses humaines. *Médecine Mal Infect.* 1 oct 2006;36(10):499-504.
207. Vannier E, Krause PJ. Human Babesiosis. *N Engl J Med.* 21 juin 2012;366(25):2397-407.
208. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, Taylor SM, Gray JS. Babesia divergens, a Bovine Blood Parasite of Veterinary and Zoonotic Importance. *Clin Microbiol Rev.* 1 oct 2003;16(4):622-36.
209. Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, Townsend RL, Berardi VP, Hewins M-E, et al. Screening for Babesia microti in the U.S. Blood Supply. *N Engl J Med.* 8 déc 2016;375(23):2236-45.
210. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, Young C, Olkowska D, Wilson M. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med.* 18 oct 2011;155(8):509-19.
211. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2015;29(2):357-70.
212. Rosenblatt JE, Reller LB, Weinstein MP. Laboratory Diagnosis of Infections Due to Blood and Tissue Parasites. *Clin Infect Dis.* 1 oct 2009;49(7):1103-8.
213. Centers for Disease Control and Prevention. Babesiosis | 2011 Case Definition [Archive 2018 des critères définissant une infection à Babesia selon la CDC] [Internet]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180728184413/https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/babesiosis/case-definition/2011/>
214. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe Babesiosis in Long Island: Review of 34 Cases and Their Complications. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2001;32(8):1117-25.
215. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA.* 26 avr 2016;315(16):1767-77.
216. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, et al. Persistent and Relapsing Babesiosis in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2008;46(3):370-6.
217. Rigaud E, Deffontaines G, Jaulhac B. Évaluation de l'exposition aux agents pathogènes transmis par les tiques à partir d'une étude de séroprévalence. *Arch Mal Prof Environ.* 1 mai 2018;79(3):219-20.

218. Sonnleitner ST, Fritz J, Bednarska M, Baumgartner R, Simeoni J, Zelger R, et al. Risk assessment of transfusion-associated babesiosis in Tyrol: appraisal by seroepidemiology and polymerase chain reaction. *Transfusion (Paris)*. juill 2014;54(7):1725-32.
219. Tonnetti L, Thorp AM, Deisting B, Bachowski G, Johnson ST, Wey AR, et al. *Babesia microti* seroprevalence in Minnesota blood donors. *Transfusion (Paris)*. août 2013;53(8):1698-705.
220. Fritz CL, Kjemtrup AM, Conrad PA, Flores GR, Campbell GL, Schriefer ME, et al. Seroepidemiology of emerging tickborne infectious diseases in a Northern California community. *J Infect Dis*. juin 1997;175(6):1432-9.
221. Prince HE, Lapé-Nixon M, Patel H, Yeh C. Comparison of the *Babesia duncani* (WA1) IgG detection rates among clinical sera submitted to a reference laboratory for WA1 IgG testing and blood donor specimens from diverse geographic areas of the United States. *Clin Vaccine Immunol CVI*. nov 2010;17(11):1729-33.
222. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y, Grawey I, Christmann D, Aguillon S, et al. Babesiosis in Immunocompetent Patients, Europe. *Emerg Infect Dis*. janv 2011;17(1):114-6.
223. Bloch EM, Levin AE, Williamson PC, Cyrus S, Shaz BH, Kessler D, et al. A prospective evaluation of chronic *Babesia microti* infection in seroreactive blood donors. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(7):1875-82.
224. Jia N, Zheng Y-C, Jiang J-F, Jiang R-R, Jiang B-G, Wei R, et al. Human Babesiosis Caused by a *Babesia crassa*-like Pathogen: A Case Series. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 mars 2018;
225. Laus F, Spaterna A, Faillace V, Veronesi F, Ravagnan S, Beribé F, et al. Clinical investigation on *Theileria equi* and *Babesia caballi* infections in Italian donkeys. *BMC Vet Res*. 28 avr 2015;11:100.
226. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbow J, Burke G, Telford SR, et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med*. 16 nov 2000;343(20):1454-8.
227. Pasolini MP, Pagano TB, Costagliola A, Biase DD, Lamagna B, Auletta L, et al. Inflammatory Myopathy in Horses With Chronic Piroplasmiasis. *Vet Pathol*. 2018;55(1):133-43.
228. Wang J, Zhang J, Kelly P, Zheng X, Li M, You J, et al. First description of the pathogenicity of *Babesia vogeli* in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol*. 15 avr 2018;253:1-7.
229. Birkenheuer AJ, Levy MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of Combined Atovaquone and Azithromycin for Therapy of Chronic *Babesia gibsoni* (Asian Genotype) Infections in Dogs. *J Vet Intern Med*. 1 juill 2004;18(4):494-8.

230. Conrad PA, Kjemtrup AM, Carreno RA, Thomford J, Wainwright K, Eberhard M, et al. Description of *Babesia duncani* n.sp. (Apicomplexa: Babesiidae) from humans and its differentiation from other piroplasms. *Int J Parasitol.* 1 juin 2006;36(7):779-89.
231. Bloch EM, Herwaldt BL, Leiby DA, Shaieb A, Herron RM, Chervenak M, et al. The third described case of transfusion-transmitted *Babesia duncani*. *Transfusion (Paris).* 1 juill 2012;52(7):1517-22.
232. Virji AZ, Thekkiniath J, Ma W, Lawres L, Knight J, Swei A, et al. Insights into the evolution and drug susceptibility of *Babesia duncani* from the sequence of its mitochondrial and apicoplast genomes. *Int J Parasitol.* 31 août 2018;
233. Lantos PM, Wormser GP. Chronic Coinfections in Patients Diagnosed with Chronic Lyme Disease: A Systematic Review. *Am J Med.* 1 nov 2014;127(11):1105-10.
234. Scott JD, Scott CM. Human Babesiosis Caused by *Babesia duncani* Has Widespread Distribution across Canada. *Healthcare [Internet].* 17 mai 2018 ;6(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023460/>
235. Association québécoise de la maladie de Lyme. Le test IGeneX [Archive 2018 de l'AqML décrivant le processus pour envoyer un test à IgeneX depuis le Canada] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180916011939/http://aqml.ca/igenex/>
236. Canadian Lyme Disease Foundation. Testing | CanLyme [Archive 2018 de la page de l'association CanLyme sur les tests diagnostiques et sur les laboratoires conseillés] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180315123347/https://canlyme.com/just-diagnosed/testing/>
237. Scott JD. First record of locally acquired human babesiosis in Canada caused by *Babesia duncani*: a case report. *SAGE Open Med Case Rep [Internet].* 29 août 2017;5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580841/>
238. Kawahara M, Rikihisa Y, Isogai E, Takahashi M, Misumi H, Suto C, et al. Ultrastructure and phylogenetic analysis of « *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* » in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in *Ixodes ovatus* ticks. *Int J Syst Evol Microbiol.* sept 2004;54(Pt 5):1837-43.
239. Maurer FP, Keller PM, Beuret C, Joha C, Achermann Y, Gubler J, et al. Close Geographic Association of Human Neoehrlichiosis and Tick Populations Carrying “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*” in Eastern Switzerland. *J Clin Microbiol.* janv 2013;51(1):169-76.
240. Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Michelet L, Devillers E, Bonnet S, Cheval J, et al. Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe. *PLoS ONE [Internet].* 27 nov 2013;8(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842327/>

241. Wennerås C. Infections with the tick-borne bacterium *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. *Clin Microbiol Infect*. 1 juill 2015;21(7):621-30.
242. Welc-Falęciak R, Siński E, Kowalec M, Zajkowska J, Pancewicz SA. Asymptomatic “*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*” Infections in Immunocompetent Humans. *J Clin Microbiol*. août 2014;52(8):3072-4.
243. Quarsten H, Grankvist A, Høyvoll L, Myre IB, Skarpaas T, Kjelland V, et al. *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* detected in the blood of Norwegian patients with erythema migrans. *Ticks Tick-Borne Dis*. 1 août 2017;8(5):715-20.
244. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 17 mars 2016;10(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795628/>
245. Consuegra-Rodríguez MP, Hidalgo-Zambrano DM, Vásquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Parra-Valencia E, Rodriguez-Morales AJ. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. févr 2018;21:62-8.
246. Couzigou B, Criquet-Hayot A, Javelle E, Tignac S, Mota E, Rigaud F, et al. Occurrence of Chronic Stage Chikungunya in the General Population of Martinique during the First 2014 Epidemic: A Prospective Epidemiological Study. *Am J Trop Med Hyg*. juill 2018;99(1):182-90.
247. Runowska M, Majewski D, Niklas K, Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist’s perspective. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2018;36(3):494-501.
248. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou M-P, Gall Y, Grolleau J-L, et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet*. août 2017;62(4):274-94.
249. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. Maladies de la peau : La maladie de Verneuil (ou Hidradénite suppurée) [Archive 2018 de la présentation de l’Hidradénite suppurée par le Sndv] [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180826091319/https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/maladie-de-verneuil-hydro-adenite-suppurative/>
250. L’OBS, AFP. Maladie de Lyme: le Pr Montagnier dénonce l’inefficacité des protocoles de test [Archive 2018 de l’article du journal L’OBS] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817174231/https://www.nouvelobs.com/topnews/20160619.AFP8859/maladie-de-lyme-le-pr-montagnier-denonce-l-inefficacite-des-protocoles-de-test.html>
251. L’express, AFP. Maladie de Lyme: le cri d’alerte du professeur Montagnier [Archive 2018 de l’article du magazine l’Express] [Internet]. 2018. Disponible sur:

https://web.archive.org/web/20180817172958/https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/maladie-de-lyme-le-cri-d-alerte-du-professeur-montagnier_1803874.html

252. Maladie de Lyme : la drôle d'annonce du Pr Luc Montagnier - Sciencesetavenir.fr [Internet]. Disponible sur:

https://web.archive.org/web/20161205120442/http://www.sciencesetavenir.fr:80/sante/maladie-de-lyme-la-drole-d-annonce-du-pr-luc-montagnier_30694

253. Hertel O. Vaccins : décryptage de l'étrange conférence de presse des professeurs Luc Montagnier et Henri Joyeux [Archivé en 2018]. Sciences et Avenir [Internet]. 20 nov 2017 ; Disponible sur:

https://web.archive.org/web/20180821123548/https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccins-decryptage-de-l-etrange-conference-de-presse-des-professeurs-luc-montagnier-et-henri-joyeux_118446

254. Liberation, Favereau E. Les propos sur les vaccins de Luc Montagnier lui valent un tollé [Archive 2018 de l'article reprenant la lettre des 44 Nobels] [Internet]. 2012. Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180817164127/http://www.liberation.fr/societe/2012/09/06/les-propos-sur-les-vaccins-de-luc-montagnier-lui-valent-un-tolle_844580

255. NCBI. Recherche sur Pubmed archivée en 2018 avec pour mots clés « Montagnier L[Author] » [Internet]. 2018 . Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180821105507/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Montagnier+L%5BAuthor%5D>

256. Sciencedirect. Archive 2018 d'une recherche des publications dont l'auteur est « Luc Montagnier » [Internet]. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180821110736/https://www.sciencedirect.com/search?authors=luc%20montagnier&show=25&sortBy=date>

257. Le Pr Montagnier, parrain de Lyme sans frontières, dénonce les tests actuels [Internet]. Le Quotidien du Médecin. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2016/06/20/le-pr-montagnier-parrain-de-lyme-sans-frontieres-denonce-les-tests-actuels_816496

258. IRLM. Formulaire d'appel aux dons en faveur de l'institut de recherche Luc Montagnier [Archive 2018 du site internet de l'association Lyme Sans Frontières] [Internet]. Disponible sur:

https://web.archive.org/web/20180817162445if_/https://www.associationlymesansfrontieres.com/wp-content/uploads/FormuledepresentationetdonationIRLM.pdf

259. Maladie de Lyme : l'épidémie silencieuse... [et ses traitements naturels] - Alternative Santé [Internet]. 2018. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180812215733/https://www.alternativesante.fr/lyme/maladie-de-lyme-l-epidemie-silencieuse>

260. Lilou Mace. Inquiétante émergence de la bactérie Borrelia, Maladie de Lyme & Autisme - [Interview du Pr Montagnier menée par le site internet Lanutrition.fr] [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=28oWIBCwd8E>
261. Professeur Montagnier - Maladie de Lyme [site « alternatif »] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180812220531/http://www.maladie-lyme-traitements.com/professeur-montagnier.html>
262. France Lyme : articles contenant le mot « Montagnier » [Archive 2018 du site internet de France Lyme] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817175535/http://francelyme.fr/?s=montagnier>
263. Pasquier-Briand T, L'OBS. Maladie de Lyme, cette future pandémie : Mme Touraine, des mesures s'imposent, et vite [Tribune archivée en 2018 et publiée dans le supplément des experts de « L'OBS »] [Internet]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180817171148/http://leplus.nouvelobs.com/contribution/1205290-maladie-de-lyme-cette-future-pandemie-mme-touraine-des-mesures-s-imposent-et-vite.html>
264. Montagnier L, Del Giudice E, Aïssa J, Lavallee C, Motschwiller S, Capolupo A, et al. Transduction of DNA information through water and electromagnetic waves. *Electromagn Biol Med.* 2015;34(2):106-12.
265. Beauvais F. Emergence of a Signal from Background Noise in the “Memory of Water” Experiments: How to Explain It? *EXPLORE J Sci Heal.* 1 mai 2012;8(3):185-96.
266. De Weck A. Jacques Benveniste et la mémoire de l'eau [Archive internet d'un article de la revue N°286 de Sciences et Pseudo-sciences] [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180822105024/http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1196>
267. Jonas WB, Ives JA, Rollwagen F, Denman DW, Hintz K, Hammer M, et al. Can specific biological signals be digitized? *FASEB J.* janv 2006;20(1):23-8.
268. France 5 - Christian Manil et Laurent Lichtenstein - Doc en stock. France 5 - On a retrouvé la Mémoire de l'eau (Pr Montagnier, Jacques Benveniste, July 2014) [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://archive.org/details/France5OnARetrouveLaMemoireDeLeauPrMontagnierJacquesBenvenisteJuly2014>
269. Mémoire de l'eau et biologie numérique - Quelques questions au Pr - Afis - Association française pour l'information scientifique [Internet]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180815203746/http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1208>

270. Le Pr. Luc Montagnier a-t-il retrouvé la mémoire de l'eau ? [Internet]. Ouvertures. 2014. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180815204422/https://www.ouvertures.net/luc-montagnier-retrouve-memoire-eau/>
271. Le Pr Montagnier reste sourd aux interpellations de deux biochimistes sur ses expériences sur la mémoire de l'eau [Internet]. Ouvertures. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180223032845/http://www.ouvertures.net/pr-montagnier-sourd-aux-interpellations-de-biochimistes-sur-ses-experiences-sur-la-memoire-de-l-eau/>
272. Turn the Corner Foundation. Grant 2006 [Archive du site de la TtC qui relate de donations non chiffrées pour que RB Stricker et J Burrascano forment des Lyme Doctors] [Internet]. 2009 . Disponible sur: https://web.archive.org/web/20090407020428/http://www.turnthecorner.org:80/grants_2006.htm
273. Turn the Corner Foundation. Grant 2007 [Archive 2009 de donations de la fondation Turn the Corner en faveur du film Under Our Skin, J Burrascano et la « Lyme Induced Autism Foundation »] [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20091105015608/http://turnthecorner.org:80/2007GrantingSpotlight.htm>
274. Under Our Skin. RESOURCES — Under Our Skin [Archive 2018 des ressources externes du site internet de Under Our Skin] [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180826184920/http://underourskin.com/resources/>
275. Global Lyme Alliance. Federal Lyme Bill Needs Your Support Now! [Archive 2018 de la Global Lyme Alliance qui rappelle la lutte du procureur puis sénateur Richard Blumenthal en faveur de la maladie de Lyme] [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180831133005/https://globallymealliance.org/federal-lyme-bill-needs-support-now/>
276. Attorney General: Attorney General's Investigation Reveals Flawed Lyme Disease Guideline Process, IDSA Agrees To Reassess Guidelines, Install Independent Arbitrator [archive judiciaire] [Internet]. 2013 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20130131083420/http://www.ct.gov/ag/cwp/view.asp?a=2795&q=414284>
277. Accord entre le procureur général Richard Blumenthal et l'IDSA [extrait de jugement archivé] [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20121020223537/http://www.ct.gov/ag/lib/ag/health/idsaagreement.pdf>
278. ILADS. 2018 EXHIBITOR PROSPECTUS CHICAGO, ILLINOIS [Archive 2018 du prospectus mis à disposition par l'ILADS pour la conférence de Chicago 2018] [Internet]. 2018 Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180803093305/https://images.membersuite.com/8f4f278a-0004-c22e-be40-0b3c4c855b6f/27440/8f4f278a-001c-cb36-fddc-0b3e50930f5e>

279. 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;66. Disponible sur: <https://www.facebook.com/CDCMMWR>

280. ILADS. ILADS - International Lyme And Associated Diseases Society [Archive de 2007 du site internet de l'ILADS] . 2007. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20070927035057/http://www.ilads.org/guidelines.html>

281. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. JACC Heart Fail. déc 2014;2(6):641-9.

282. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. PloS One. 2018;13(4):e0193120.

283. LifePak [Archive 2018 d'une brochure commerciale de 3 produits multivitaminés proposés par la marque Pharmanex] [Internet]. 2018 . Disponible sur: https://web.archive.org/web/20180929101542/https://www.nuskin.com/content/dam/global/library/pdf/products/pip_lifepak_lr.pdf

284. R. Smidt, C & J. Seidehamel, R & Devaraj, Sridevi & Jialal, I. EFFECTS OF LIFEPAK® SUPPLEMENTATION ON ANTIOXIDANT STATUS AND LDL OXIDATION IN HEALTHY NON-SMOKERS. FASEB [Internet]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/237289859_EFFECTS_OF_LIFEPAKR_SUPPLEMENTATION_ON_ANTIOXIDANT_STATUS_AND_LDL_OXIDATION_IN_HEALTHY_NON-SMOKERS

285. Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for Chronic Disease Prevention in Adults: Clinical Applications. JAMA. 19 juin 2002;287(23):3127-9.

286. Kelly J. Lyme Culture Test Causes Uproar [Article du journal en ligne Medscape concernant un test diagnostique révolutionnaire, le Dr Burrascano et une étude de la Dr E Sapi] [Internet]. Medscape. 2013. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/778482>

287. ILADS - International Lyme And Associated Diseases Society - ILADS Officers [archive 2012] [Internet]. 2012 . Disponible sur: https://web.archive.org/web/20120404234335/http://ilads.org/about_ILADS/officers_directors.html#page=page-1

288. Association Lymedisease.org. Board Of Directors [Archive 2018 de la page de présentation internet des dirigeants de l'association nommée « Lymedisease.org »] [Internet].

2018. Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180819175932/https://www.lymedisease.org/about-us/who-we-are/board-of-directors/>

289. Stricker RB, DeLong AK, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L. Benefit of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Int J Gen Med.* 6 sept 2011;4:639-46.

290. LSF. Infection persistante à *Borrelia* chez des patients présentant des symptômes de la maladie de Lyme. | Association Lyme Sans Frontières [Archive 2018 d'une publication relayée par l'association LSF] [Internet]. 2018 . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180929122923/https://www.associationlymesansfrontieres.com/infection-persistante-a-borrelia-chez-des-patients-presentant-des-symptomes-de-la-maladie-de-lyme/>

291. Middelveen MJ, Sapi E, Burke J, Filush KR, Franco A, Fesler MC, et al. Persistent *Borrelia* Infection in Patients with Ongoing Symptoms of Lyme Disease. *Healthcare.* 14 avr 2018;6(2):33.

292. Middelveen MJ, Mayne PJ, Kahn DG, Stricker RB. Characterization and evolution of dermal filaments from patients with Morgellons disease. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 8 janv 2013;6:1-21.

293. Pearson ML, Selby JV, Katz KA, Cantrell V, Braden CR, Parise ME, et al. Clinical, Epidemiologic, Histopathologic and Molecular Features of an Unexplained Dermopathy. *PLOS ONE.* 25 janv 2012;7(1):e29908.

294. Roncati L, Gatti AM, Pusioli T, Pisciolli F, Barbolini G, Maiorana A. The first investigative science-based evidence of Morgellons psychogenesis. *Ultrastruct Pathol.* oct 2016;40(5):249-53.

295. Ranka N, Godse K, Nadkarni N, Patil S, Agarwal S. Morgellons disease: A myth or reality? *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):430-2.

296. Harth W, Hermes B, Freudenmann RW. Morgellons in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* avr 2010;8(4):234-42.

297. Savely VR, Stricker RB. Morgellons disease: Analysis of a population with clinically confirmed microscopic subcutaneous fibers of unknown etiology. *Clin Cosmet Investig Dermatol CCID.* 13 mai 2010;3:67-78.

298. Middelveen MJ, Stricker RB. Filament formation associated with spirochetal infection: a comparative approach to Morgellons disease. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4:167-77.

299. West M. Photos in Middelveen's & Stricker's Morgellons papers that look like Stellate Trichomes. [Archive 2018 du site collaboratif anglophone Metabunk] [Internet]. 2018.

Disponible sur:

<https://web.archive.org/web/20180930152753/https://www.metabunk.org/photos-in-middelveens-strickers-morgellons-papers-that-look-like-stellate-trichomes.t7611/>

300. Stricker RB, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L. Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med.* févr 2010;101(1):1-7.

301. Delgado S. QMedRx, a Nationally Accredited Compound Pharmacy, Discusses the New FDA Proposals That Will Limit Patient Access [Archive 2018 d'un communiqué d'entreprise de QMedRx sur MarketWired] [Internet]. Marketwire. . Disponible sur: <http://www.marketwired.com/press-release/qmedrx-nationally-accredited-compound-pharmacy-discusses-new-fda-proposals-that-will-1992359.htm>

302. QMedRx. Treatment for Lyme Disease, Lyme Resource - QMedRx, A Lyme Literate Pharmacy [Archive 2011 du site internet de l'entreprise états-unienne QMedRx qui est désormais hors-ligne] [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20111027002327/http://www.qmedrx.com:80/index.php>

303. U.S. Department Of Justice. U.S. Attorney's Office Collects More Than \$136 Million For U.S. Taxpayers In Fiscal Year 2015 [Archive judiciaire compilée contenant une condamnation pour QMedRx] [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.justice.gov/usao-mdfl/pr/us-attorney-s-office-collects-more-136-million-us-taxpayers-fiscal-year-2015>

304. « La maladie de Lyme a détruit ma vie et je continue d'en payer le prix »: des victimes témoignent - LCI [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180815092235/https://www.lci.fr/sante/la-maladie-de-lyme-a-detruit-ma-vie-et-je-continue-d-en-payer-le-prix-des-patientes-temoignent-plan-national-de-lutte-2028593.html>

305. Marth T. Complicated Whipple's disease and endocarditis following tumor necrosis factor inhibitors. *World J Cardiol.* 26 déc 2014;6(12):1278-84.

306. Gaudé M, Tébib J, Puéchal X. Atypical focal forms of Whipple's disease seen by rheumatologists. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2015;82(1):56-9.

307. Hoppé E, Masson C, Audran M, Drillon M, Andreu M, Saraux A, et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2010;77(4):335-9.

308. Crapoulet N, Barbry P, Raoult D, Renesto P. Global Transcriptome Analysis of *Tropheryma whipplei* in Response to Temperature Stresses. *J Bacteriol.* juill 2006;188(14):5228-39.

309. Berthelot J-M, Le Goff B, Neel A, Maugars Y, Hamidou M. NETose : au carrefour des polyarthrites rhumatoïdes, lupus et vascularites. *Rev Rhum.* 1 juill 2017;84(4):274-81.

310. Berthelot J-M, Puéchal X. Défauts d'élimination intracellulaire d'agents infectieux et rhumatismes inflammatoires : la maladie de Whipple comme fil d'Ariane ? *Rev Rhum.* 1 mai 2018;85(3):237-42.
311. Smith CJ, Sayles H, Mikuls TR, Michaud K. Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R168.
312. CNRS. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/>
313. Pallascio R, Daniel M-F, Lafortune L. Pensée et Réflexivité: Théories et Pratiques [Livre] [Internet]. PUQ; 2004. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=kcFcVFtdN-gC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true
314. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.* août 2012;70(Suppl 1):S38.
315. INSERM. Le Microbiote intestinal [Archive 2018 de la présentation du microbiote intestinal réalisée par l'INSERM] [Internet]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180826131047/https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
316. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 1 mars 2013;69(1):137-43.
317. Alou MT, Ndongo S, Frégère L, Labas N, Andrieu C, Richez M, et al. Taxonogenomic description of four new *Clostridium* species isolated from human gut: « *Clostridium amazonitimonense* », « *Clostridium merdae* », « *Clostridium massilidielmoense* » and « *Clostridium nigeriense* ». *New Microbes New Infect.* janv 2018;21:128-39.
318. Bardet L, Cimmino T, Buffet C, Michelle C, Rathored J, Tandina F, et al. Microbial Culturomics Application for Global Health: Noncontiguous Finished Genome Sequence and Description of *Pseudomonas massiliensis* Strain CB-1T sp. nov. in Brazil. *Omics J Integr Biol.* févr 2018;22(2):164-75.
319. Zhu A, Sunagawa S, Mende DR, Bork P. Inter-individual differences in the gene content of human gut bacterial species. *Genome Biol.* 21 avr 2015;16:82.
320. Dardé M-L, Peyron F. Toxoplasme et toxoplasmose. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 déc 2014;27(6):294-308.
321. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural History of Bartonella Infections (an Exception to Koch's Postulate). *Clin Diagn Lab Immunol.* janv 2002;9(1):8-18.
322. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: Evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum.* 1 nov 2011;63(11):3195-8.

323. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 1 janv 2016;68(1):35-45.
324. Adland E, Hill M, Lavandier N, Csala A, Edwards A, Chen F, et al. Differential Immunodominance Hierarchy of CD8+ T-Cell Responses in HLA-B*27:05- and -B*27:02-Mediated Control of HIV-1 Infection. *J Virol* [Internet]. 15 févr 2018;92(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790925/>
325. Gray MW, Burger G, Lang BF. The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biol*. 5 juin 2001;2(6):reviews1018.1.
326. Faulkner GJ, Kimura Y, Daub CO, Wani S, Plessy C, Irvine KM, et al. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet*. mai 2009;41(5):563-71.
327. Schneider AM, Duffield AS, Symer DE, Burns KH. Roles of retrotransposons in benign and malignant hematologic disease. *Cellscience*. 27 oct 2009;6(2):121-45.
328. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JL. How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine. *Annu Rev Nutr*. 2002;22(1):283-307.
329. Kussmann M, Van Bladeren PJ. The Extended Nutrigenomics - Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. *Front Genet*. 2011;2:21.
330. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Host genetics and viral infections: immunology taught by viruses, virology taught by the immune system. *Curr Opin Immunol*. 1 août 2006;18(4):413-21.
331. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1 juin 2018;107(6):965-83.
332. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. janv 2014;505(7484):559-63.
333. Hsu P-I, Pan C-Y, Kao JY, Tsay F-W, Peng N-J, Kao S-S, et al. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria. *Helicobacter*. août 2018;23(4):e12498.
334. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31(S5):8-12.
335. Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro B-I. Genetic predisposition--understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2005;19 Suppl 1:17-9.

336. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil.* 1 mars 2011;23(3):187-92.
337. Wong AC-N, Wang Q-P, Morimoto J, Senior AM, Lihoreau M, Neely GG, et al. Gut Microbiota Modifies Olfactory-Guided Microbial Preferences and Foraging Decisions in *Drosophila*. *Curr Biol CB.* 7 août 2017;27(15):2397-404.
338. White DW, Beard RS, Barton ES. Immune Modulation During Latent Herpesvirus Infection. *Immunol Rev.* janv 2012;245(1):189.
339. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature.* mai 2007;447(7142):326-9.
340. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 15 déc 2016;375(24):2369-79.
341. Vayssier-Taussat M, Albina E, Citti C, Cosson JF, Jacques M-A, Lebrun M-H, et al. Shifting the paradigm from pathogens to pathobiome: new concepts in the light of meta-omics. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2014;4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2014.00029/full>
342. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 28 nov 2017;318(20):2019-32.
343. Revuz J, Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite. Fiche Orphanet récapitulative sur la maladie de Verneuil [Archive 2018 d'un document de Orphanet : Orphanet est un portail public hébergé par l'INSERM] [Internet]. . Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20180824104127/https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf>
344. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol.* 1 sept 2017;153(9):897-905.
345. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Poirée S, Jais J-P, Guet-Revillet H, Lortholary O, et al. Efficacité de l'ertapénème (1 g/j) en traitement d'attaque dans l'hidrosadénite suppurée sévère. /data/revues/01519638/v138i12sS/S0151963811005412/ [Internet]. 24 nov 2011; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/674075>
346. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? *Can Fam Physician.* févr 2017;63(2):86-93.
347. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GBE. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa--A case series. *J Dermatol Treat.* 2016;27(3):247-50.
348. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J.* 15 avr 2013;19(4):1.

349. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 1 juill 2017;11(7):769-84.
350. Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 1 sept 2017;46(3):481-92.
351. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med*. 6 mars 2012;156(5):350-9.
352. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1 déc 1994;180(6):2359-64.
353. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1 févr 2008;134(2):577-94.
354. Roulis M, Bongers G, Armaka M, Salviano T, He Z, Singh A, et al. Host and microbiota interactions are critical for development of murine Crohn's-like ileitis. *Mucosal Immunol*. mai 2016;9(3):787-97.
355. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 1 févr 2015;16(2):58-66.
356. McNees AL, Markesich D, Zayyani NR, Graham DY. Mycobacterium paratuberculosis as a cause of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1523-34.
357. Alcedo KP, Thanigachalam S, Naser SA. RHB-104 triple antibiotics combination in culture is bactericidal and should be effective for treatment of Crohn's disease associated with Mycobacterium paratuberculosis. *Gut Pathog [Internet]*. 14 juin 2016 ;8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908774/>
358. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 2017;389(10075):1218-28.
359. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med*. juill 2014;29(4):409.
360. Cui G, Yuan A. A Systematic Review of Epidemiology and Risk Factors Associated With Chinese Inflammatory Bowel Disease. *Front Med [Internet]*. 2018 ;5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00183/full>

361. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Rathi P, Sawant P, Patel N, Kamani P, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 9 juill 2018;
362. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. déc 2011;30(6):264-9.
363. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):563-73.
364. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, et al. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1 mai 2015;148(6):1087-106.
365. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 21 janv 2016;22(3):895-905.
366. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and Inflammatory Bowel Disease: Review of Patient-Targeted Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2014;12(10):1592-600.
367. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Transplantation and Inflammatory Bowel Diseases [Recherches interventionnelles en cours sur la transplantation de microbiote intestinal dans les MICIs] [Internet]. . Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Inflammatory+Bowel+Diseases&term=transplantation&cntry=&state=&city=&dist=>
368. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2010;31(6):428-33.
369. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2015;12(9):497-506.
370. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 17 juin 2014;gutjnl-2014-306931.
371. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 1 janv 2015;26(s2):26191.
372. Leccioli V, Oliveri M, Romeo M, Berretta M, Rossi P. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* [Internet]. 2 nov 2017;9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707675/>

373. Batheja MJ, Leighton J, Azueta A, Heigh R. The Face of Tropical Sprue in 2010. *Case Rep Gastroenterol.* août 2010;4(2):168.
374. Ramakrishna BS. Tropical sprue: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Indian J Med Res.* janv 2013;137(1):12.
375. Sharma P, Baloda V, Gahlot GPS, Singh A, Mehta R, Vishnubathla S, et al. Clinical, Endoscopic and Histological Differentiation between Celiac Disease and Tropical Sprue: A Systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. août 2018;0(ja). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14403>
376. Makarova KS, Aravind L, Koonin EV. A superfamily of archaeal, bacterial, and eukaryotic proteins homologous to animal transglutaminases. *Protein Sci.* août 1999;8(8):1714-9.
377. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 1 août 2012;94(8):1724-9.
378. Sollid LM, Gray GM. A Role for Bacteria in Celiac Disease? *Am J Gastroenterol.* mai 2004;99(5):905-6.
379. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med* [Internet]. 21 avr 2016;8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841035/>
380. Freeman HJ. Collagenous sprue. *Can J Gastroenterol.* avr 2011;25(4):189.
381. Rubio-Tapia A, Talley NJ, Gurudu SR, Wu T-T, Murray JA. Gluten-Free Diet and Steroid Treatment Are Effective Therapy for Most Patients With Collagenous Sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2010;8(4):344.
382. Edling L, Rathsman S, Eriksson S, Bohr J. Celiac disease and giardiasis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2012;24(8):984-7.
383. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol.* 1 juill 2014;180(1):76-85.
384. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PHR, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol.* 8 juill 2013;13:109.

Résumé

INTRODUCTION : Le paradigme de la maladie de Lyme décrit dans les recommandations françaises est remis en question dans la sphère publique. Il est difficile pour un médecin généraliste de trouver des informations précises concernant les arguments opposés à ces recommandations.

OBJECTIF : Explorer et analyser les éléments allant à l'encontre des recommandations officielles sur la maladie de Lyme ou soutenant qu'une infection chronique à *Borrelia burgdorferi* expliquerait des symptômes chroniques aspécifiques justifiant des antibiothérapies prolongées.

METHODE : Nous utilisons une méthode qualitative issue de la méthodologie de théorisation enracinée. La recherche débute avec un échantillon initial de données. L'analyse des données soulève des questions qui sont explorées par la recherche de nouvelles données ciblées. La saturation est atteinte lorsqu'une théorie est cohérente avec les données explorées et stable malgré l'acquisition de nouvelles données.

RESULTATS : Nous détaillons les résultats sur la transmissibilité de la maladie de Lyme par un autre vecteur que la tique, la fiabilité des tests sérologiques ELISA et la fiabilité de tests dits alternatifs, l'implication de la maladie de Lyme dans d'autres maladies, la possibilité que des symptômes chroniques aspécifiques soient causés par certains pathogènes transmis par des arthropodes, l'implication potentielle de micro-organismes dans des maladies non infectieuses, le rôle d'acteurs importants dont l'IDSA et l'ILADS.

CONCLUSION : Des affirmations sur le sujet de la maladie de Lyme se basent parfois sur des publications qui sont de nature à induire le lecteur en erreur. L'implication de micro-organismes au sens large dans diverses maladies non infectieuses reste à explorer.

Mots-clés : maladie de Lyme, *burgdorferi*, borréliose, historique, transmissibilité, arthropode, tique, dépistage, sérologie, ELISA, Elispot, CD57, microbiote, *Babesia duncani*, babésioses, *Bartonella*, bartonelloses, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, autisme, Alzheimer, hidrosadénite, hidradénite, MICI, maladie cœliaque, sprue, antibiotiques, IDSA, ILADS.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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 !

Résumé

INTRODUCTION : Le paradigme de la maladie de Lyme décrit dans les recommandations françaises est remis en question dans la sphère publique. Il est difficile pour un médecin généraliste de trouver des informations précises concernant les arguments opposés à ces recommandations.

OBJECTIF : Explorer et analyser les éléments allant à l'encontre des recommandations officielles sur la maladie de Lyme ou soutenant qu'une infection chronique à *Borrelia burgdorferi* expliquerait des symptômes chroniques aspécifiques justifiant des antibiothérapies prolongées.

METHODE : Nous utilisons une méthode qualitative issue de la méthodologie de théorisation enracinée. La recherche débute avec un échantillon initial de données. L'analyse des données soulève des questions qui sont explorées par la recherche de nouvelles données ciblées. La saturation est atteinte lorsqu'une théorie est cohérente avec les données explorées et stable malgré l'acquisition de nouvelles données.

RESULTATS : Nous détaillons les résultats sur la transmissibilité de la maladie de Lyme par un autre vecteur que la tique, la fiabilité des tests sérologiques ELISA et la fiabilité de tests dits alternatifs, l'implication de la maladie de Lyme dans d'autres maladies, la possibilité que des symptômes chroniques aspécifiques soient causés par certains pathogènes transmis par des arthropodes, l'implication potentielle de micro-organismes dans des maladies non infectieuses, le rôle d'acteurs importants dont l'IDSA et l'ILADS.

CONCLUSION : Des affirmations sur le sujet de la maladie de Lyme se basent parfois sur des publications qui sont de nature à induire le lecteur en erreur. L'implication de micro-organismes au sens large dans diverses maladies non infectieuses reste à explorer.

Mots-clés : maladie de Lyme, *burgdorferi*, borréliose, historique, transmissibilité, arthropode, tique, dépistage, sérologie, ELISA, Elispot, CD57, microbiote, *Babesia duncani*, babésioses, *Bartonella*, bartonelloses, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, autisme, Alzheimer, hidrosadénite, hidradénite, MICI, maladie cœliaque, sprue, antibiotiques, IDSA, ILADS.