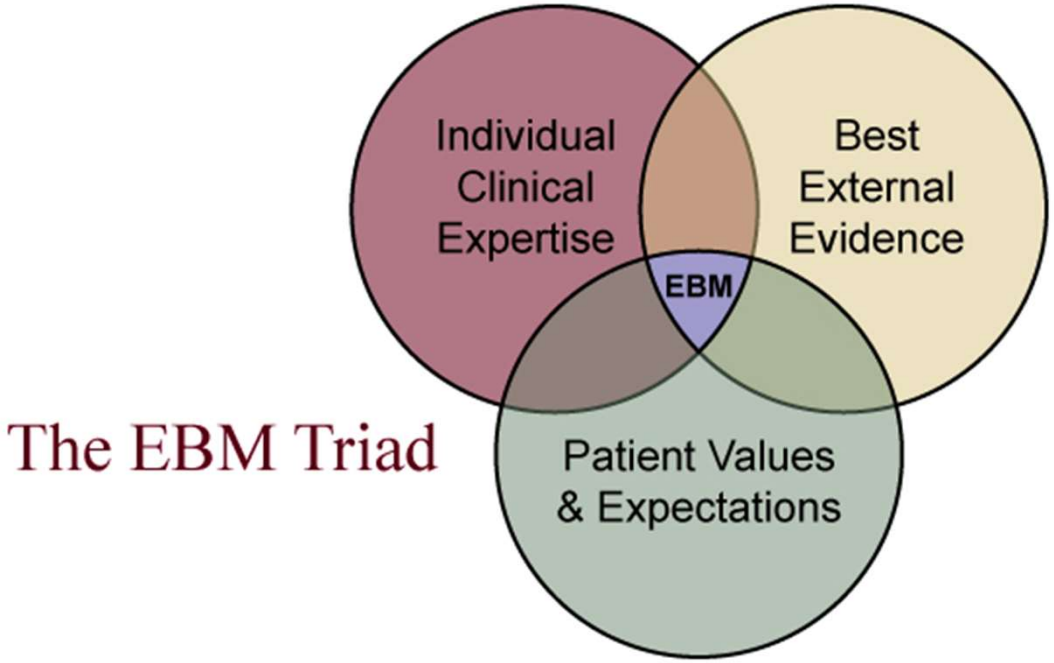
Borréliose de Lyme certitudes et incertitudes

DESC Maladies Infectieuses
Yves Hansmann
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Le paradoxe de la borréliose de Lyme

Entre théorie, conviction et preuves



Ce que l’on sait et ce que l’on ne sait pas

Epidémiologie

Ce que l'on sait	Ce que l'on ne sait pas
• Incidence de la borréliose de Lyme selon les critères de l'EUCALB ➢ Permet la comparaison d'une région à l'autre si les critères sont superposables • Séroprévalence • Taux d'infestation des tiques	• Incidence des manifestations attribuées (à tort ou à raison) aux formes chroniques de maladie de Lyme • Quels critères ?

Epidémiologie

- Taux d' infestation des tiques : 5 à 40 % selon les régions
  - larves : 4,8 %
  - nymphes : 11,4 %
  - adultes : 7,4 %
  - en Alsace (Munster-Guebwiller) selon les années (2003-2004, Ferquel E., Applied Environ. Microbiol, 2006)
    - 5 à 30 % pour les nymphes
    - 10 à 30 % pour les adultes
- Taux de séropositivité parmi les professionnels exposés 10 à 35 % selon les pays

Données épidémiologiques Alsace

- Réseau de surveillance de la maladie de Lyme - CIRE 2001 à 2003 en Alsace
- ✓ Cas certains diagnostiqués par les généralistes alsaciens en deux ans (2001 à 2003)
  - cas certains presque 1000 cas (68 % d ' érythèmes migrants)
  - cas possibles : 373 cas
- ✓ Estimations du nombre de nouveaux cas annuels : 3000 à 4000
- ✓ Incidence moyenne annuelle :
  - **180 à 232** / 100 000 habitants

Données épidémiologiques en France

- Réseau de surveillance CNR
  - Meuse, Puy de Dôme, Cantal, Allier, basse et haute Normandie
  - déclaration par médecins généralistes et spécialistes
  - Incidence de 7 à 194 / 100 000 hab
  - Incidence plus élevée dans les régions forestières
- Réseau de surveillance CIRE
  - Alsace, Limousin, Rhône Alpes, Franche Comté, Aquitaine
- Réseau sentinelles pour la France métropolitaine
  - 46/100000 hab en 2009,
  - 45/100000 en 2010

Données épidémiologiques en France

- Analyse des données PMSI
  - Incidence plus forte dans l'Est
  - Environ 3500 hospitalisations par an
- Mutualité Sociale Agricole, professionnel de la forêt,Est de la France, 2008
  - Séroprévalence 14.1 %
  - Alsace : 26.9 %
    - Haut Rhin : 35.5 %
    - Bas Rhin 21.9 %
  - Plus forte séroprévalence chez les travailleurs forestiers
- URCAM, enquête en 1999
  - les médecins alsaciens ont pris en charge en 1998, en moyenne, 3,5 patients atteints de maladie de Lyme

Données épidémiologiques dans le monde

- Incidence estimée dans le Connecticut
  - 53.6/100000 habitants
- Régions hyperendémiques des États Unis (Massachussetts)
  - 200 / 100000 habitants
- Allemagne
  - Notification érythème migrant et neuroborrélioses précoces
  - 15 à 35 cas / 100 000 hab (ex-Allemagne de l'est)
- Suisse
  - Déclaration des borrélioses traitées par antibiotiques et piqûres de tiques
  - 155 à 83 / 100 000 de 2008 à 2010

Fréquence de la maladie de Lyme en Europe

Table 1. Estimated Lyme borreliosis annual incidence in selected European countries (based on Report of WHO workshop on Lyme Borreliosis Diagnosis and Surveillance, Warsaw, Poland, 20-22 June, 1995, WHO/CDS/VPH/95. (1996) 141-1.)

Country	Incidence per 100, 000 population	Annual number of cases
UK*	0.3	200
Ireland	0.6	30
France	16.0	7, 200
Germany*	25.0	20, 000
Switzerland*	30.4	2, 000
Czech Republic*	39.0	3, 500
Bulgaria	55.0	3, 500
Sweden (south)	69.0	7, 120
Slovenia	120.0	2, 000
Austria	130.0	14,000

* **No published figures available**

All these data should be regarded with caution in view of recent improvements in case definitions and serodiagnosis

des

Réponse à la polémique

…EN FRANCE

- La borréliose de Lyme est-elle méconnue ?
  - Enquêtes épidémiologiques INVS
- L'incidence de la borréliose de Lyme est-elle sous estimée ?
  - Données précises s'appuyant sur des critères fiables permettant une comparaison avec d'autres données
  - France = pays d'endémie +/- forte
- Il existe un déni face à la borréliose de Lyme
  - Pourquoi sommes nous ici ?

Mode de transmission

Ce que l'on sait	Ce que l'on ne sait pas
Voie vectorielle •*Borrelia* identifié dans les tiques (*Ixodes)*et moustiques •Reproductibilité sur modèle expérimentaux uniquement pour les tiques	Voie sexuelle •*Borrelia* dans les sécrétion spermatiques ? •Pas d'évidence épidémiologique de transmission par voie sexuelle Voie sanguine : don de sang ? •Risque non documenté •Rôle de la salive de tique •Modèles animaux Voie transplacentaire •Peu d'observations •Pas d'observations fondées sur des preuves micro-biologiques

La physio-pathologie

Ce que l'on sait

- Persistance de *Borrelia* dans les tissus
- Modifications morphologiques de *Borrelia* sous certaines conditions de cultures (Alban, 2000, microbiology)
- Pas d'identification de *Borrelia* chez l'homme dans les manifestations post thérapeutiques
- Modèles animaux
  - –*Borrelia* rarement détectée chez le chien Straubinger, JCM, 1997
  - –Pas de persistance chez la souris Malawista, JID, 1994

Ce que l'on ne sait pas

- Rôle des coinfections
- Signification de la persistance de *Borrelia* dans tissus des animaux infectés : PCR, formes non infectante chez la souris Bockenstedt, JID 2002

➢ Quelles conséquences pratique en termes de réponse thérapeutique ou de physio pathologie

Persistance de *Borrelia* dans les tissus chez l'homme

- ACA
  - *Borrelia* peut être identifiée par culture plusieurs années (jusqu'à 10 ans) après l'inoculation initiale
    - Lenormand, J Am Acad Dermatol, 2016)
- Arthrites
  - *Borrelia* a pu être mis en évidence au cours d'arthrite chroniques définies par une durée supérieure à un an de symptômes (jusqu'à 4 ans)
    - Nocton N Engl J Med, 1994

Persistance de *Borrelia* dans les tissus chez l'homme

- Le système nerveux central
  - mise en évidence de *Borrelia* rare mais possible au cours de formes chroniques de neuroborréliose de type encéphalopathie avec troubles mnésiques ou polyneuropathie (PCR)
    - Nocton, J Inf Dis, 1996
  - *B. burgdorferi* peut persister dans le système nerveux central, associé aux plaques amyloides de la maladie d'Alzheimer
    - lien de causalité ? Peu de cas : association fortuite ?
    - Miklossy J, J Alz Dis, 2004)
  - synthèse intrathécale
    - panel de 594 patients vus pour troubles cognitifs
    - 1, 25 % (20) présentent une SIT +
    - 0,44 % amélioration ou stabilité sous traitement antibiotique
    - Blanc, (J Alz Dis, 2104, 41 : 1087-1093).

Réponse aux questions

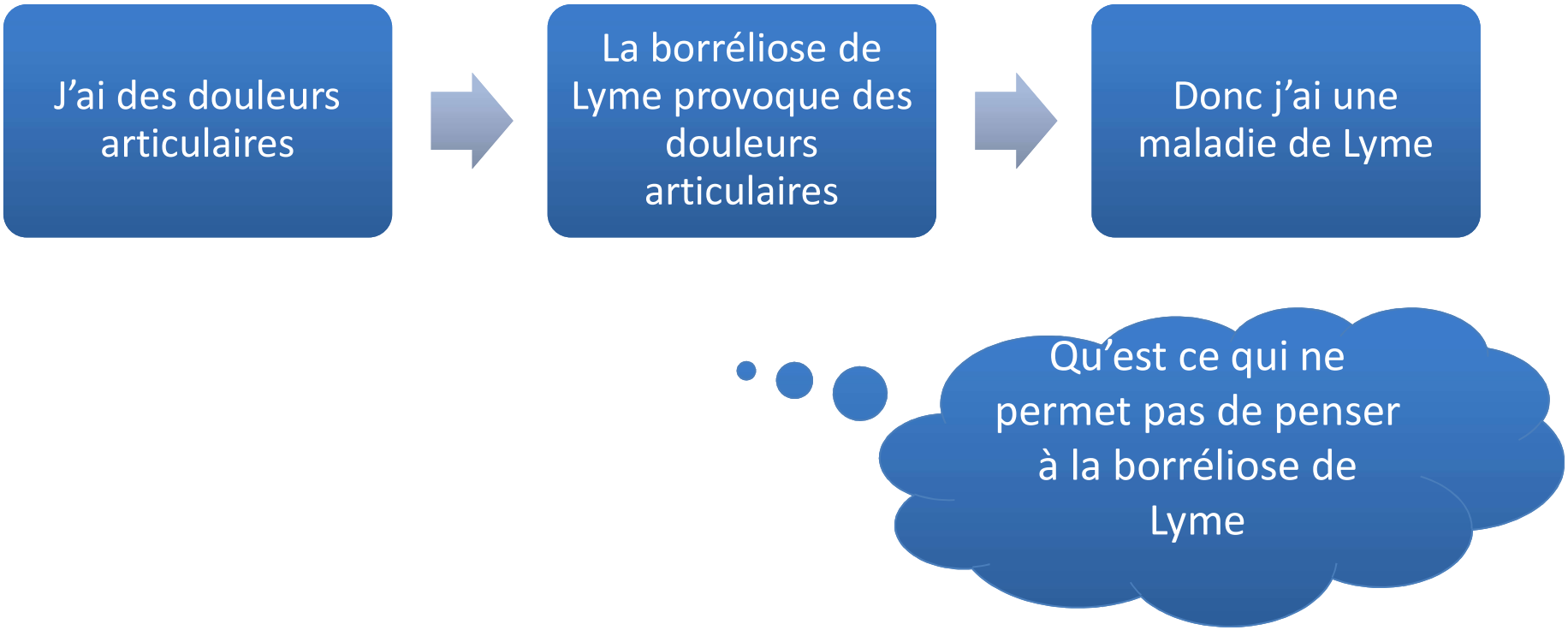
EN FRANCE

- *Borrelia* peut persister à long terme dans un organisme humain
- On ne connaît pas les conséquences de cette persistance
- Personne ne connaît la physio pathologie de la « post Lyme disease »
- Les coinfections existent : quel rôle dans les manifestations chroniques ?
  - 156 patients ayant des manifestations après une piqûre de tique
  - 2 coinfections prouvées : TBE + Lyme

Les signes cliniques

Ce que l'on sait	Ce que l'on ne sait pas
• EM • Arthrites • Méningoradiculites • Autres formes neurologiques • ACA +/- polyneuropathie • Myocardites • **Autres manifestations**	• Manifestations subjectives • Troubles cognitifs • Manifestations psy • Vascularites cérébrales • Myélites…

Polémique ou débat scientifique ?
Attention aux paralogismes



Que faire des signes atypiques ?

Rubrique 1 : Fréquence des symptômes

Question	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent
Fièvres, sueurs, bouffées de chaleur ou frissons inexpliqués	○	○	○	○
Changement de poids inexpliqué, amaigrissement ou prise de poids	○	○	○	○
Fatigue, lassitude	○	○	○	○
Perte de cheveux inexpliquée	○	○	○	○
Ganglions gonflés	○	○	○	○
Mal à la gorge	○	○	○	○
Douleurs testiculaires ou pelviennes (dans le bas ventre)	○	○	○	○
Règles irrégulières sans raison apparente	○	○	○	○
Lactation inexpliquée, douleurs mammaires	○	○	○	○
Vessie irritable ou dysfonctionnement urinaire	○	○	○	○
Troubles sexuels, perte de la libido	○	○	○	○
Mal à l'estomac, indigestion	○	○	○	○
Modification des habitudes intestinales (constipation ou diarrhée)	○	○	○	○
Douleurs thoraciques ou intercostales	○	○	○	○
Essoufflement, toux	○	○	○	○
Palpitations, battements « manqués », bloc auriculo-ventriculaire (BAV)	○	○	○	○
Antécédents de souffle cardiaque ou d'atteinte valvulaire.	○	○	○	○
Douleur ou gonflement d'une ou plusieurs articulations	○	○	○	○
Raideur de la nuque ou du dos	○	○	○	○
Douleurs musculaires ou crampes	○	○	○	○
Tressautement des muscles du visage ou du reste du corps (fasciculations)	○	○	○	○
Maux de tête	○	○	○	○
Raideur ou craquements dans le cou	○	○	○	○
Fourmillements, engourdissements, sensations de brûlure ou de « coup de poignard » (paresthésies)	○	○	○	○
Paralysie faciale	○	○	○	○
Vision double ou floue	○	○	○	○
Audition/oreilles – Bourdonnements, sifflements ou douleur dans les oreilles (acouphènes)	○	○	○	○
Mal des transports accru, vertige	○	○	○	○
Vertiges, manque d'équilibre, difficultés à marcher	○	○	○	○
Trémulations, tremblements	○	○	○	○
Confusion, difficultés à penser	○	○	○	○
Difficulté à se concentrer ou à lire	○	○	○	○
Distraction, mauvaise mémoire à court terme	○	○	○	○
Désorientation ; je me perds ou je ne vais pas au bon endroit	○	○	○	○
Difficulté à parler ou à écrire	○	○	○	○
Sautes d'humeur, irritabilité, dépression	○	○	○	○
Troubles du sommeil, je dors trop ou trop peu, réveil trop matinal	○	○	○	○
Effet aggravant de l'alcool sur l'intensité des symptômes et/ou de la « gueule de bois »	○	○	○	○

valider

Mettons nous à la place des patients…

Rubrique 3 : Incidence de la maladie de Lyme

Question	Oui	Non
Vous vous êtes fait mordre par une tique sans présenter d'éruption cutanée ou de symptôme de type grippal.	○	●
Vous vous êtes fait mordre par une tique et avez présenté un érythème migrant ou autre éruption cutanée, suivie de symptômes de type grippal.	○	●
Vous habitez une zone où la maladie de Lyme est endémique	●	○
Une maladie de Lyme ou autre infection transmise par les tiques a été diagnostiquée chez un membre de votre famille.	○	●
Vous souffrez de douleurs musculaires migratoires.	○	●
Vous souffrez de douleurs articulaires migratoires	○	●
Vous avez de temps en temps des fourmillements, des sensations de brûlure ou d'engourdissement migratoires.	○	●
Un syndrome de fatigue chronique ou une fibromyalgie ont déjà été diagnostiqués chez vous.	○	●
Une pathologie auto-immune a déjà été diagnostiquée chez vous, qu'elle soit spécifique (lupus, sclérose en plaques ou polyarthrite rhumatoïde) ou pas.	○	●
L'un de vos tests de dépistage de la maladie de Lyme (ELISA, Western-Blot et/ou PCR) est positif.	○	●

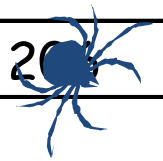
valider

La fréquence des manifestations cliniques

Répartition des cas certains et possibles

Enquête CIRE Alsace

	Cas certains	Cas possibles	Total
EM	468	19	487 (65,5%)
Manif. II ou III sans EM	70	187	257 (34,5%)
Total	538	206	744



La sérologie

Ce que l'on sait

- EM
  - Sérologie sans intérêt
- Formes tardives
  - Sérologie = seul critère facile, objectif et sensible

Ce que l'on ne sait pas

- Que signifie la persistance des anticorps ?
- Pas de corrélation avec persistance des signes cliniques
- Pas de standardisation du Western blot

Le diagnostic

- Pas de mise en évidence de la bactérie
- Valeur de la sérologie en général
- Valeur de la sérologie Lyme en particulier
  - Cohorte de suivi population séro + vs séro –
    - Pas de différences significatives en termes de symptômes cliniques entre les deux groupes
    - Conclusion : il est possible (et fréquent) d'avoir une sérologie positive et de n'avoir aucun symptômes pendant plusieurs années.
- Les autres moyens diagnostiques
  - PCR
  - Examen au microscope

Technique immuno-enzymatique (EIA) (1)

- IgM
  - apparaissent 4 à 6 semaines après le début de l'infection
  - maximum 6 à 8 semaines plus tard
  - peuvent persister plusieurs mois
- IgG
  - apparaissent 2 à 3 semaines après les IgM
  - pic entre 2 et 3 mois
  - peuvent rester élevés plusieurs mois après la disparition des signes cliniques

💣 il existe des faux positifs en ELISA

Technique immuno-enzymatique (EIA) (2)

- ECM
  - Elisa positif dans 10 à 50 % des cas
  - traitement antibiotique précoce peut inhiber la production d'anticorps
- stade secondaire
  - Sensibilité 80 à 98 % selon la technique
  - Spécificité 80 à 99 % selon la technique
- Acrodermatite Chronique Atrophiante
  - taux d'anticorps très élevés

Le bon usage de la sérologie

Quand doit-on demander la sérologie ?

Que faire devant une sérologie positive ?

critères de la maladie de Lyme :
données cliniques et épidémiologiques

⇨ pas de sérologie chez les sujets asymptomatiques

Réponses à la polémique

- La sérologie vient confirmer une hypothèse clinique : comme beaucoup de sérologies !
- ELISA : ces faiblesses sont connues depuis toujours : borrélioses précoces
- Western blot : difficultés d'interprétation
- La persistance des anticorps n'a jamais témoigné d'une persistance de l'infection

Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (C)

conférence de consensus, SPILF 2006

Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels
Érythème migrant	AUCUN examen	AUCUN
Neuro-borréliose précoce	- Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	- Culture et PCR du LCR - Séroconversion ou ascension du titre sérique des IgG
Lymphocytome borrélien	- Aspect histologique du lymphocytome - Sérologie positive (sang)	Culture et PCR du prélèvement cutané
Atteinte cardiaque	- Sérologie positive (sang)	Sur avis spécialisé

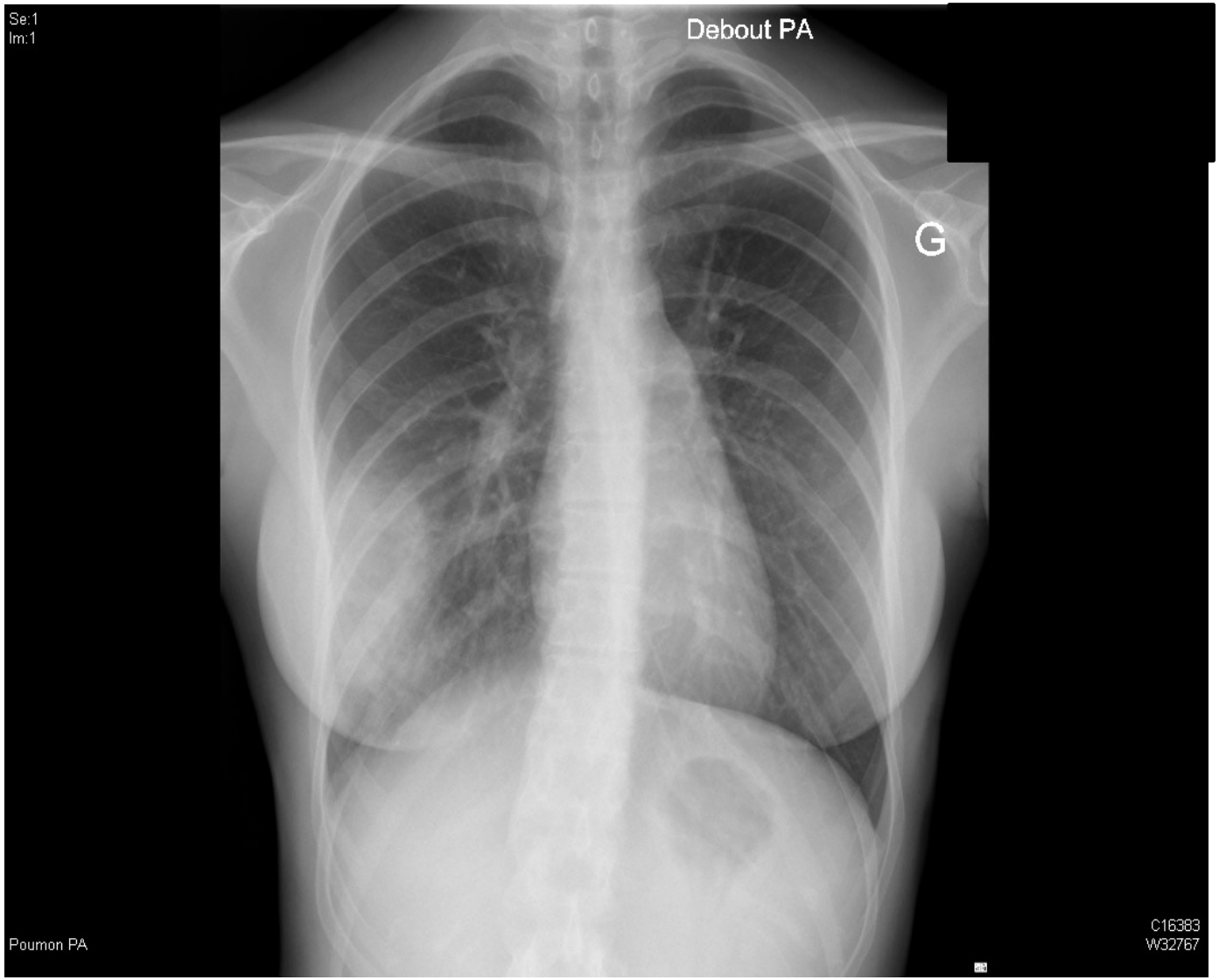
Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques (C)

conférence de consensus, SPILF 2006

Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels
Arthrite	-Sérologie positive dans le sang à titre habituellement élevé (IgG) -Liquide articulaire inflammatoire	Culture et PCR sur liquide et/ou tissu synovial
Neuro-borréliose chronique	-Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	Culture et PCR du LCR
Acrodermatite chronique atrophiante	-Aspect histologique évocateur -Sérologie positive à titre élevé (IgG)	Culture et PCR du prélèvement cutané
Formes oculaires	-Sérologie positive -Confirmation par avis spécialisé	Sur avis spécialisé

Les risque du diagnostic par excès

- Patiente 29 ans sans ATCD
- Myalgies diffuses, fébricule, toux en décembre 2015
- Forum internet : probable maladie de Lyme
- Le médecin refuse de faire la sérologie
- Sérologie réalisée en Allemagne : examen du frottis sanguin sur microscope à fond noir : présence de *Borrelia*
- Proposition de traitement par métronidazole
- Pas d'amélioration


Se:1
Im:1
Debout PA
G
Poumon PA
C16383
W32767

Se:3
Im:280
[A]
[R]
[L]
[P]
PARENCHYME
C-600
W1600

Se:3
Im:225
[A]
[R]
[L]
[P]
sans iv TAP 1.0
C-498
W1465

Suite et fin

- Diagnostic de pneumopathie à *C. pneumoniae* (séroconversion)

Traitements

Ce que l'on sait	Ce que l'on ne sait pas
• Sensibilité in vitro • Modèles animaux • Etudes cliniques	• **Sensibilité individuelle** • **Rôle de l'effet placebo** • **Rôle de l'effet « empathie »**

Modèles animaux

- Singe de type rhesus macaque réceptif à *Borrelia burgdorferi* (Embers).
- inoculation ➔ infection persistante avec signes neurologiques.
- *Borrelia* identifié dans les biopsies cutanées par culture chez tous les animaux avant le traitement antibiotique.
- 4 et 6 mois plus tard
  - Après l'antibiothérapie, *Borrelia* n'a pu être identifiée par culture chez aucun des singes.
  - Dans le groupe de singe non traité, un seul était encore porteur de *Borrelia* détecté par culture.
  - Par PCR, *Borrelia* identifiée chez 2 animaux sur 12 non traités et 1 animal sur 11 traités.
- Après traitement précoce (phase primaire)
  - Cultures négatives chez l'ensemble des singes
  - Spirochètes identifié par xénodiagnostic à distance (7 mois) de l'inoculation initiale, chez 2 des 5 animaux testés.

Chez la souris

- capacité à la résurgence de *Borrelia*, chez plus de la moitié des souris inoculées, 12 mois après un traitement par ceftriaxone.
- *Borrelia* non cultivable dont la capacité à proliférer est inconnue (Hodzic).

Chez l'homme : arthrites

- ADN bactérien détectable à distance du traitement antibiotique.
- pas de corrélation entre présence d'ADN bactérien et évolution clinique.
- à 12 mois du traitement antibiotique, tous les prélèvements finissent pas se négativer, qu'il y ait réponse ou non au traitement antibiotique (Li).
- PCR plus souvent positive en cas d'arthrites réfractaires au traitement (14 vs 67 %).

➢ La présence d'ADN de *Borrelia* est prolongée (plusieurs mois) après un traitement antibiotique, mais n'est pas révélateur d'une évolution défavorable

Le traitement

- Durée des antibiotiques ?
- Traitement prolongés vs traitement court
  - Klempner, 2001, NEJM, 30 jours de ceftriaxone + 60 jours de doxy,
  - Dattwyler, 2005, Wien Klin Wochenschift
- Traitement des manifestations types « post Lyme »
  - Donta, CID, 1997 : observationnelle, critères diagnostique insuffisamment définis
  - Kaplan, 2003, neurology : pas de bénéfice sur symptômes neurologiques chroniques
  - Krupp, neurology, 2003
  - Labro, JAC : effets bénéfiques des macrolides; critères de borréliose insuffisant (critères sérologiques, 1998)
  - Berende A. NEJM, 2016 : pas de bénéfice d'un traitement prolongée par antibiotiques + hydro xychloroquine (étude contrôlée, comparative)
  - Place des médecines alternatives

Comment répondre aux questions sans diagnostic de certitude ?

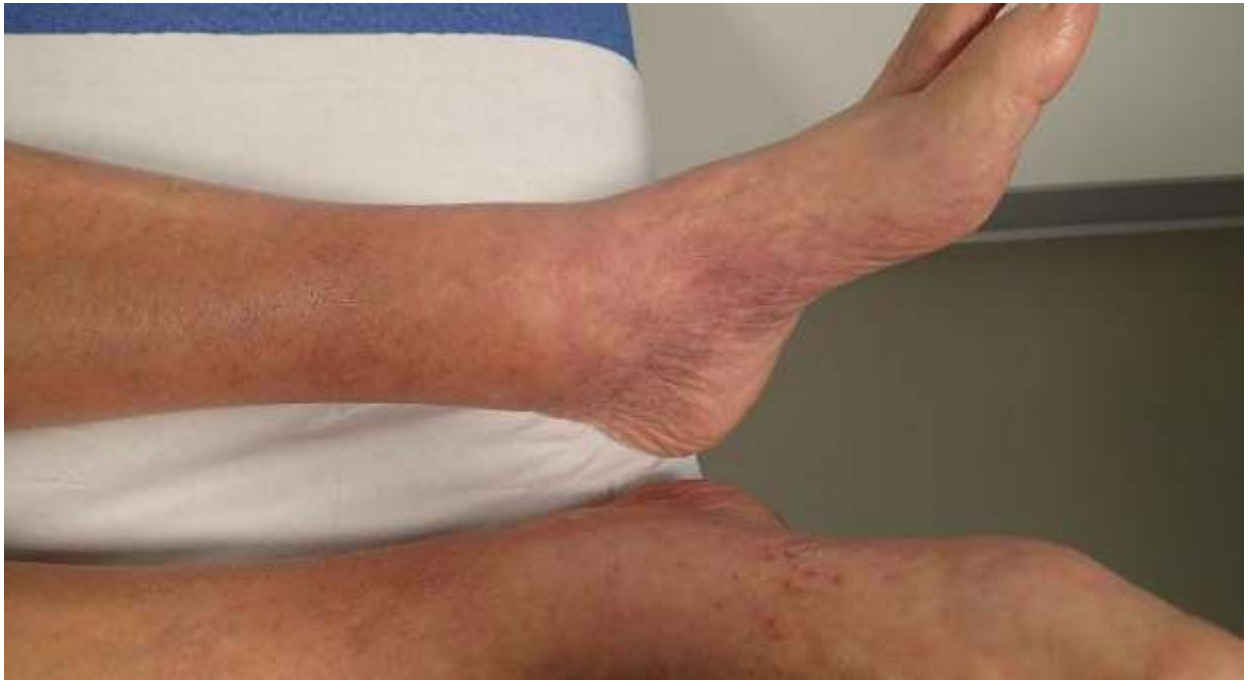
- Que nous apprennent les données fiables ?
  - Quand on est sûr du diagnostic
    - On ne retrouve pas *Borrelia* après un traitement bien fait (érythème migrant et liquide articulaire). Nocton, JID, 1996, 1994 : liquide articulaire et LCR, Hunfeld, AAC, 2005 : 1,7 % de + après ttt EM
    - Neuroborréliose : mise en évidence de *Borrelia* non accessible
      - Les patients ayant un diagnostic posé sur la présence d'une SIT évoluent mieux après un traitement par ceftriaxone (Blanc, Neurology, 2007)

Réponses

- Traitement des infections précoces efficace (même à long terme)
- Traitement des infections tardives
  - Long et incertain
  - Guérison microbiologique
  - Quelles risques de séquelles

A partir d'un exemple…

- Monsieur B. 80 ans présente des troubles de la marche avec des troubles sensitifs anciens
- Depuis 2 ans il marche avec une canne en raison d'un steppage et des troubles de la sensibilité profonde
- Consultation neurologique spécialisée : diagnostic de polyneuropathie confirmée à l'EMG
- Sérologie positive
- Examen clinique…



ACA + polyneuropathie

- Sérologie fortement positive
- Diagnostic confirmé par présence de *B. afzelii* dans la biopsie cutanée
- Traitement par ceftriaxone
- Séquelles de sa neuropathie persistante : problème de la précocité du traitement

Evolution de la maladie

Ce que l'on sait	Ce que l'on ne sait pas
• On peut guérir de la maladie de Lyme • Plus le traitement est précoce plus il est efficace	• **En combien de temps régressent les symptômes au cours des formes tardives ?**

Ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas
Ce que je pense savoir…

- Faire attention à ne pas affirmer trop de choses dont on n'est pas sur !
- L'inconnu fait partie de notre pratique médicale au même titre que l'incertitude
  - Diagnostic des fièvres isolées…
- Les hypothèses ne sont pas des certitudes
- Se méfier des réactions individuelles : extrapolation difficile
- Ne pas faire d'erreur

Merci pour votre attention