



Maladie de Lyme actualités diagnostiques et thérapeutiques

Santé publique France

24 janvier 2017

Yves Hansmann

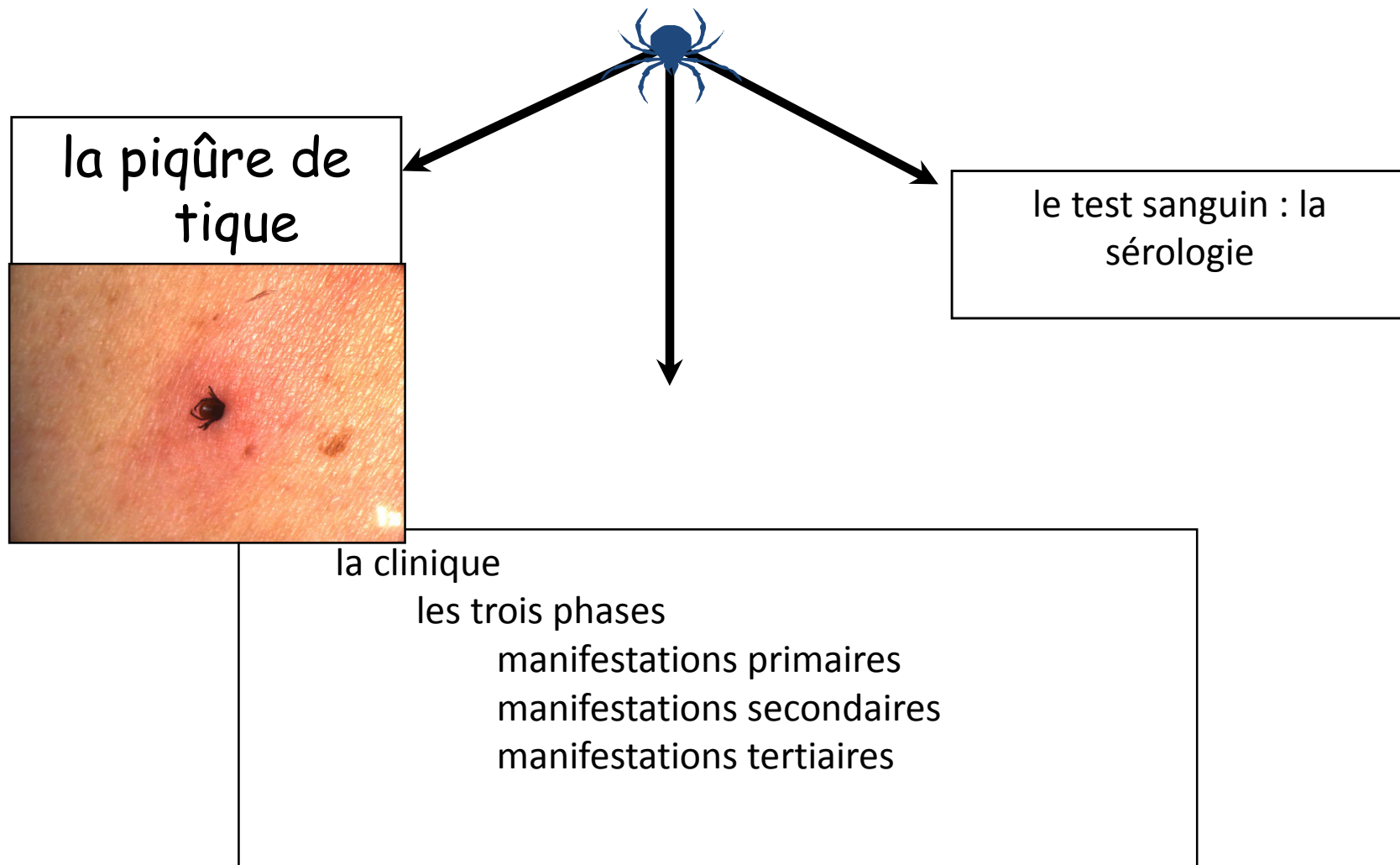
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



La maladie de Lyme :

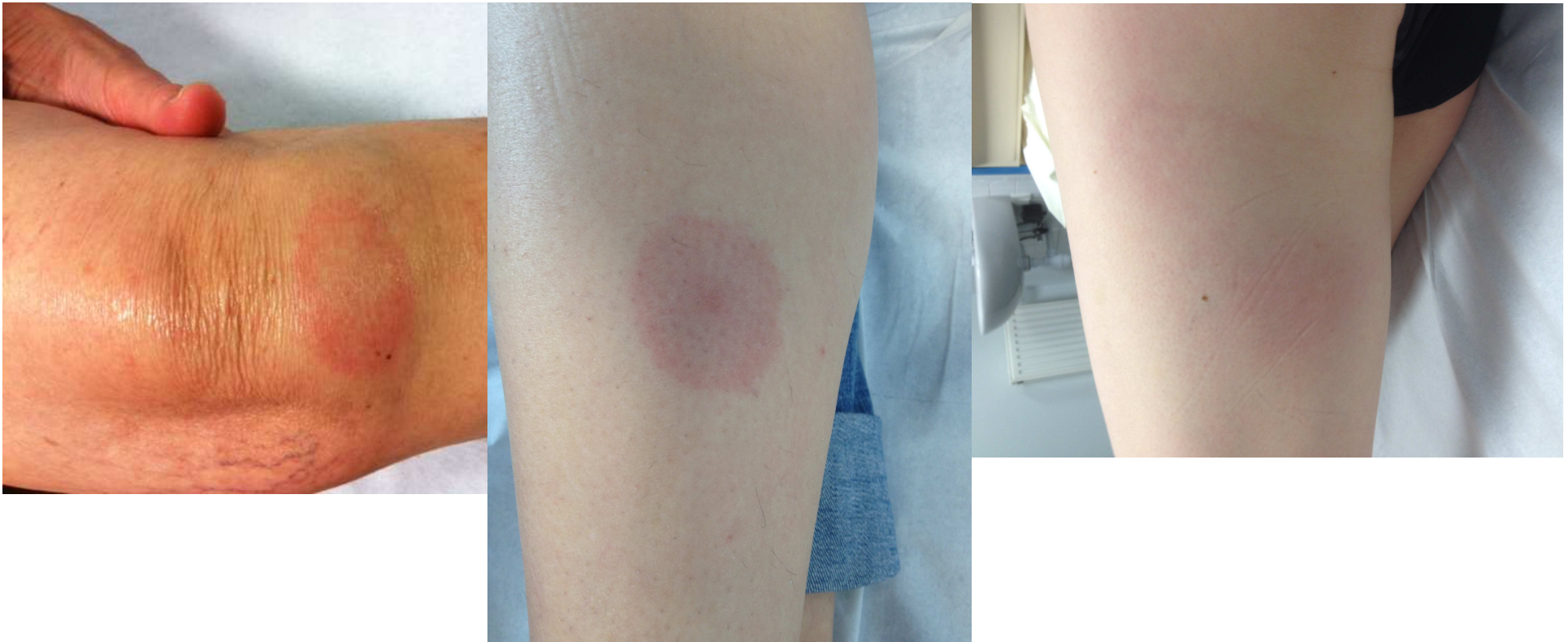
les trois composantes du diagnostic

SMIT
HUS Strasbourg



L'érythème migrant existe-t-il toujours / le voit-on toujours ?

SMIT
HUS Strasbourg



➤ Démystifier la maladie

Diagnostic neuroborrélioses

SMIT
HUS Strasbourg

- Critères EUCALB
- Méningo-radiculite douloureuse avec ou sans paralysie faciale ou parésie d' une autre paire crânienne.
- Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculomyélite
- Biologie
 - Sérologie sanguine positive
 - Sensibilité moindre au cours des neuroborrélioses précoces
 - Lymphocytose dans le LCR
ET/OU Mise en évidence d' une synthèse intra-thécale d' Ac spécifiques

- **Synthèse intra thécale** (Blanc, Neurology, 2007)
 - Sensibilité 75 %
 - Spécificité : 97 %
- **Troubles cognitifs** (Blanc, J Alz Dis, 2014)
 - panel de 594 patients vus pour troubles cognitifs,
 - 1, 25 % avec une synthèse intrathécale positive
 - 0,44 % amélioration ou une stabilité des troubles cognitifs sous traitement antibiotique
 - implication possible mais rare de *Borrelia* dans les troubles cognitifs

Diagnostic formes articulaires

SMIT
HUS Strasbourg

- Arthrite de Lyme : critères EUCALB
 - Poussées brèves et récurrentes d'arthrite d'une ou deux grosses articulations.
- La sérologie
 - Excellente sensibilité
- PCR *Borrelia* dans le liquide articulaire
 - Pas de positif si antibiothérapie IV supérieure à 2 semaines (Nocton, 1996)

Quelle valeur diagnostique de la sérologie

?

HUS Strasbourg

Leeflang *et al. BMC Infectious Diseases* (2016) 16:140
DOI 10.1186/s12879-016-1468-4

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis

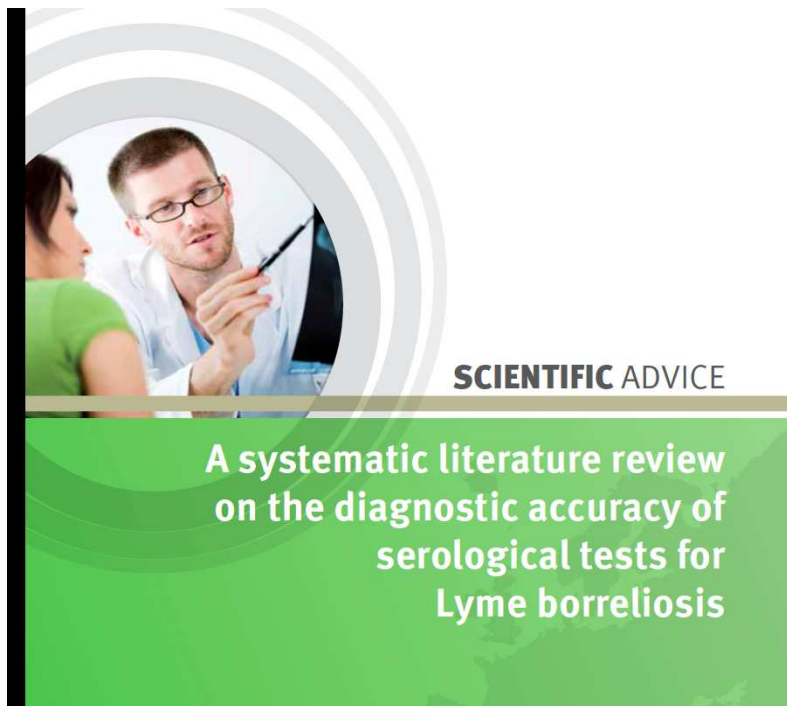


M. M. G. Leeflang^{12*}, C. W. Ang¹, J. Berkhout², H. A. Bijlmer³, W. Van Bortel⁴, A. H. Brandenburg⁵, N. D. Van Burgel⁶, A. P. Van Dam⁷, R. B. Dessau⁸, V. Fingerle⁹, J. W. R. Hovius¹⁰, B. Jaulhac¹¹, B. Meijer¹³, W. Van Pelt³, J. F. P. Schellekens¹³, R. Spijker¹⁴, F. F. Stelma¹⁵, G. Stanek¹⁶, F. Verduyn-Lunel¹⁷, H. Zeller⁴ and H. Sprong³

Table 4 Summary estimates of sensitivity and specificity for IgM versus IgG versus IGM or IgG (IgT)

| | | IgM | IgG | IgT |
|-------------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Estimate (95 % CI) | Estimate (95 % CI) | Estimate (95 % CI) |
| Erythema migrans | Sensitivity | 0.426 (0.361 to 0.494) | 0.359 (0.293 to 0.431) | 0.606 (0.503 to 0.700) |
| | Specificity | 0.953 (0.924 to 0.971) | 0.961 (0.939 to 0.975) | 0.919 (0.885 to 0.944) |
| Neuroborreliosis | Sensitivity | 0.600 (0.526 to 0.669) | 0.589 (0.515 to 0.659) | 0.865 (0.812 to 0.906) |
| | Specificity | 0.949 (0.924 to 0.966) | 0.956 (0.935 to 0.971) | 0.913 (0.869 to 0.942) |
| Lyme arthritis | Sensitivity | 0.392 (0.279 to 0.517) | 0.941 (0.857 to 0.977) | 0.945 (0.842 to 0.982) |
| | Specificity | 0.951 (0.881 to 0.980) | 0.969 (0.942 to 0.983) | 0.921 (0.837 to 0.964) |
| Acrodermatitis Chronica Atrophicans | Sensitivity | 0.184 (0.090 to 0.340) | 0.987 (0.821 to 0.999) | 0.978 (0.874 to 0.996) |
| | Specificity | 0.965 (0.930 to 0.983) | 0.966 (0.952 to 0.976) | 0.932 (0.883 to 0.962) |
| Unspecified Lyme borreliosis* | Sensitivity | 0.596 (0.324 to 0.820) | 0.557 (0.448 to 0.661) | 0.792 (0.960 to 0.867) |
| | Specificity | 0.911 (0.818 to 0.959) | 0.986 (0.877 to 0.998) | 0.947 (0.725 to 0.992) |

IgT refers to assays measuring IgM and IgG simultaneously. 95 % CI = 95 % confidence interval. *Analyses were not possible for healthy controls; these are the estimates for studies including cross-reacting controls



- Interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme borreliosis needs to be done with caution and is only supportive of the diagnosis in combination with a clinical presentation compatible with the established case definitions.



Les sérologies sont elles validées ?

Sensitivity and specificity for NB case control studies with healthy controls



Actualités diagnostiques

SMIT
HUS Strasbourg

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Detection of IFN- γ Secretion by T Cells Collected Before and After Successful Treatment of Early Lyme Disease

Steven M. Callister,¹ Dean A. Jobe,¹ Aleksandra Stuparic-Stancic,² Misato Miyamasu,³ Jeff Boyle,³ Raymond J. Dattwyler,^{4,5} and Paul M. Arnaboldi^{4,5}

Intérêt des tests IGRA au cours des borrélioses précoces
Après un traitement antibiotique négativation des tests

Actualités diagnostiques

SMIT
HUS Strasbourg

INFECTIOUS DISEASES, 2016
<http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2016.1144931>

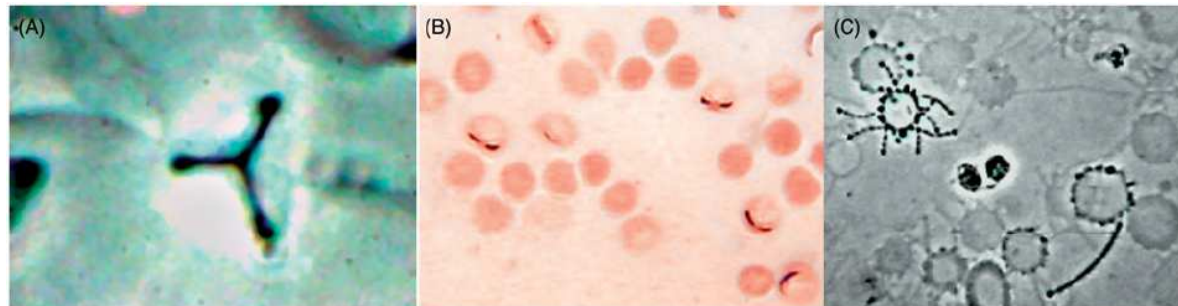


ORIGINAL ARTICLE

Validate or falsify: Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood

Audun Aase^a, Ondrej Hajdusek^b, Øivind Øines^c, Hanne Quarsten^d, Peter Wilhelmsson^e, Tove K. Herstad^a, Vivian Kjelland^{f,g}, Radek Sima^b, Marie Jalovecka^b, Per-Eric Lindgren^{e,h} and Ingeborg S. Aaberge^a

Groupe témoin : 88 % de positifs
Groupe infectés : 66 % de positifs



Actualités diagnostiques

SMIT
HUS Strasbourg

- Tests elispot
 - Données non convaincantes (Jin, Cells, 2013)
- CXCL13 dans le liquide cérébro spinal au cours des neuroborrélioses
- Xénodiagnostic
- Protéomique : l'avenir ?

Actualités thérapeutiques

SMIT
HUS Strasbourg

- Recherche pub med
- mots clés Mesh : « Lyme » + « therapeutics »
 - 785 références
 - 132 depuis 2012 (5 ans)
 - Limitation « essais cliniques »

Actualités thérapeutiques

SMIT
HUS Strasbourg

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2016

VOL. 374 NO. 13

Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease

Anneleen Berende, M.D., Hadewych J.M. ter Hofstede, M.D., Ph.D., Fidel J. Vos, M.D., Ph.D.,
Henriët van Middendorp, Ph.D., Michiel L. Vogelaar, M.Sc., Mirjam Tromp, Ph.D., Frank H. van den Hoogen, M.D., Ph.D.,

- Etude randomisée, double aveugle contre placebo
- Patients avec manifestations chroniques, en échec d'un traitement par ceftriaxone
- Traitement par doxycycline vs clarithromycine + hydroxy chloroquine vs placebo pendant 12 semaines

Table 2. Treatment Effect at the End of the Treatment Period in the Modified Intention-to-Treat Population.*

| Outcome | Doxycycline Group (N = 86) | Clarithromycin– Hydroxychloroquine Group (N = 96) | Placebo Group (N = 98) | P Value [†] | Doxycycline Group | Clarithromycin– |
|--|-------------------------------|---|---------------------------|----------------------|---|--------------------------|
| | | | | | vs. Placebo Group | Hydroxychloroquine Group |
| | | score (95% CI) | | | difference in score (95% CI) [‡] | |
| Primary outcome: SF-36 physical-component summary [§] | 35.0 (33.5 to 36.5) | 35.6 (34.2 to 37.1) | 34.8 (33.4 to 36.2) | 0.69 | 0.2 (–2.4 to 2.8) | 0.9 (–1.6 to 3.3) |
| Secondary outcomes | | | | | | |
| RAND SF-36 [§] | | | | | | |
| Mental-component summary | 40.2 (38.6 to 41.9) | 40.5 (38.9 to 42.1) | 40.1 (38.6 to 41.7) | 0.94 | 0.1 (–2.7 to 2.9) | 0.4 (–2.3 to 3.1) |
| Global-health composite | 36.1 (34.5 to 37.8) | 36.6 (35.1 to 38.1) | 36.0 (34.5 to 37.5) | 0.85 | 0.1 (–2.6 to 2.9) | 0.6 (–2.1 to 3.2) |
| Physical-functioning scale | 41.9 (40.5 to 43.3) | 42.1 (40.8 to 43.4) | 41.0 (39.7 to 42.3) | 0.44 | 0.9 (–1.4 to 3.2) | 1.1 (–1.1 to 3.4) |
| Role–physical scale | 33.6 (31.6 to 35.6) | 34.4 (32.5 to 36.3) | 33.9 (32.0 to 35.8) | 0.84 | –0.3 (–3.7 to 3.1) | 0.5 (–2.8 to 3.8) |
| Bodily pain scale | 39.1 (37.5 to 40.7) | 40.5 (39.0 to 41.9) | 39.4 (37.9 to 40.9) | 0.42 | –0.3 (–2.9 to 2.4) | 1.1 (–1.5 to 3.6) |
| General-health scale | 37.1 (35.6 to 38.6) | 38.4 (37.0 to 39.8) | 37.5 (36.2 to 38.9) | 0.41 | –0.4 (–2.9 to 2.0) | 0.9 (–1.5 to 3.3) |
| Mental-health scale | 45.1 (43.8 to 46.4) | 45.2 (43.9 to 46.4) | 45.1 (43.9 to 46.4) | 1.00 | 0.0 (–2.3 to 2.2) | 0.0 (–2.1 to 2.2) |
| Role–emotional scale | 44.7 (42.4 to 47.0) | 41.4 (39.2 to 43.6) | 42.6 (40.4 to 44.8) | 0.11 | 2.1 (–1.7 to 6.0) | –1.2 (–5.0 to 2.6) |
| Social-functioning scale | 36.3 (34.2 to 38.4) | 38.5 (36.6 to 40.5) | 37.5 (35.6 to 39.5) | 0.32 | –1.2 (–4.7 to 2.3) | 1.0 (–2.4 to 4.4) |
| Vitality scale | 42.5 (40.9 to 44.0) | 42.4 (41.0 to 43.9) | 41.9 (40.5 to 43.4) | 0.85 | 0.5 (–2.0 to 3.1) | 0.5 (–2.0 to 3.0) |
| Checklist Individual Strength [¶] | | | | | | |
| Total score | 88.7 (84.4 to 92.9) | 87.1 (83.0 to 91.1) | 88.4 (84.4 to 92.4) | 0.84 | 0.3 (–6.9 to 7.4) | –1.3 (–8.3 to 5.6) |
| Fatigue-severity scale | 39.4 (37.3 to 41.5) | 38.6 (36.6 to 40.5) | 38.3 (36.3 to 40.2) | 0.73 | 1.1 (–2.4 to 4.6) | 0.3 (–3.1 to 3.7) |

Actualités thérapeutiques

SMIT
HUS Strasbourg

- Recherche pub med
- mots clés Mesh : « Lyme » + « therapeutics »
 - 785 références
 - 132 depuis 2012 (5 ans)
 - Limitation essais cliniques
 - 7 références en 5 ans
 - 5 dans des revues anglophones
 - 2 études thérapeutiques curatives

Actualités

- Etude rétrospective
- Evaluation de l'efficacité de la doxycycline au cours des neuroborrélioses
 - Normalisation du LCS
 - Séquelles possibles mais rares (15 %)
 - Bremel, Eur J Neurol, 2014

Table 1 Anamnestic and clinical data for patients with central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) Lyme neuroborreliosis

| | CNS | PNS |
|--|-----------------------|-----------------|
| Number of patients | 26 | 115 |
| Gender (f/m) | 17/9 | 44/71 |
| Age, median (range) | 53 (15–85) | 53 (12–81) |
| History of tick bite | 12 (46%) | 38 (33%) |
| Erythema migrans | 7 (27%) | 22 (19%) |
| Duration of symptoms, days, median (range) | 40 (1–360) | 26 (2–240) |
| Symptoms | | |
| Encephalitis | 18 (79%) | 0 |
| Myelitis | 8 (31%) | 0 |
| Intracranial hypertension | 5 (19%) | 0 |
| Vasculitis | 1 (4%) | 0 |
| Radicular pain | 17 (65%) | 96 (83%) |
| Facial palsy | 5 (19%) | 57 (50%) |
| Other paresis | 2 (8%) | 10 (9%) |
| Doxycycline treatment duration, days, median (range) | 10 (10–21) | 10 (10–21) |
| Doxycycline daily dose, mg, median (range) | 400 (200–400) | 400 (200–400) |
| Duration of follow-up, months, median (range) | 6 (1–18) | nd ^b |
| Sequelae at end of follow-up | | |
| None | 10 (38%) ^a | nd ^b |
| Minor | 12 (46%) ^a | nd ^b |
| Major | 4 (15%) ^a | nd ^b |

^aNot 100% due to rounding error; ^bno data.

- Manifestations persistantes après une borréliose de Lyme
 - Programme d'exercice physique de faible intensité sous supervision médicale
 - 3 séances par semaines pendant 4 semaines
 - Amélioration significative des 8 patients inclus avec comme critère d'évaluation le nombre de jours où les patients se sentent « sains et pleins d'énergie »

D'adamo, Med Sci Sports Exerc, 2015

- Observation

- patient présentant des manifestations chroniques attribuées à une borréliose de Lyme et persistantes après un traitement antibiotique peros de 4 ans
- Amélioration des symptômes avec cure d'oxygénothérapie hyperbare
- 30 séances de 1h30 chacune

Huang, J Chinese Med Association, 2014

Actualités thérapeutiques

SMIT
HUS Strasbourg

- Sensibilité in vitro de *Borrelia* en phase stationnaire
- Sélection de *Borrelia* ayant survécu à un premier traitement antibiotiques, avec modifications morphologiques
 - associations d'antibiotiques
 - Modèle in vitro : quelle extrapolation in vivo ?

Feng, Plos one, 2015

Table 2. Effect of drug combinations on stationary phase *B. burgdorferi* culture^a.

| Live Cell % | C | McZ | Pmb | Smx | Dap | Cfz ^b | Car | Van | Cab | Ofi | Clar | Tig | Hcq | Rif ^b |
|--------------|------------------|-----|------------------|------------------|-----|------------------|-----|-----|-----|------------------|------|-----|-----|------------------|
| C | 87% | 65% | 77% ^c | 82% ^c | 52% | 73% | 65% | 64% | 67% | 81% ^c | 63% | 67% | 71% | 82% ^c |
| Dox | 72% | 53% | 64% | 71% | 32% | 43% | 59% | 63% | 64% | 60% | 60% | 59% | 68% | 60% |
| Amo | 75% ^c | 51% | 75% | 68% | 41% | 56% | 63% | - | - | - | - | - | - | 60% |
| Ceftriaxone | 68% | 48% | 64% | 64% | 41% | 57% | 63% | - | - | - | - | - | - | 59% |
| Cefoperazone | 64% | 45% | 64% | 65% | 41% | 46% | 60% | 64% | 63% | 62% | 63% | 51% | 53% | 58% |
| Dox+CefP | 59% | 39% | 59% | 37% | 19% | 43% | 55% | 50% | 59% | 56% | 55% | 51% | 48% | - |
| Dap | 48% | 37% | 35% | 27% | 35% | 20% | 26% | 23% | 20% | 27% | 32% | 23% | 31% | - |
| Dap+Dox | 34% | 34% | 33% | 24% | 32% | 20% | 23% | 25% | 16% | 20% | 31% | 21% | 25% | - |

- Durée des antibiotiques ?
- Traitements prolongés vs traitements courts
 - Klemperer, 2001, NEJM,
 - Patients traités par 30 jours de ceftriaxone
 - pas de bénéfice avec 60 jours de doxy supplémentaires
 - Dattwyler, 2005, Wien Klin Wochenschrift
 - neuroborrélioses tardives : 28 jours > 14 jours

Quelles recommandations ?

SMIT
HUS Strasbourg

- Que faut il faire de la conférence de consensus de 2006 ?
- Recommandation de l'ILADS 2014
 - Y a-t-il du neuf ?
 - Entre 2006 et 2014
 - 3 études comparatives dont les conclusions ne remettent pas en cause la conférence française de 2006 !
 - cohortes descriptives sur la chronicité des symptômes, dont quelques unes comparatives Lyme vs personnes en bonne santé !

- Avons nous des arguments pour remettre en question la conférence de consensus ?
 - nous avons besoin de recommandations pour éviter toute dérive
 - Les avancées scientifiques récentes ne remettent pas en cause les conclusions de la conférence de consensus