Haut Conseil de la Santé Publique

Groupe de travail « Borréliose de Lyme »

Sommaire

- Témoignages de malade
- Epidémiologie
- Prévention
- Propriétés de la bactérie
- Diagnostic
- Traitements antibiotiques
- Traitements alternatifs ?
- Support à l'antibiothérapie
- Syndrome Post-Lyme
- Recherche
- Reconnaissance de la maladie
- Formation et information des médecins

L'incompréhension du corps médical…

TÉMOIGNAGES DE MALADES

Témoignages

Des parcours semés d'embûches :

- Santé qui se dégrade de jour en jour
- Souffrance physique et morale du patient
- Recherche d'une multitude de maladies, toutes plus terribles les unes que les autres :
  - SEP, SLA…
  - PR, SPA, lupus, Wegener…
  - Alzheimer
  - Lymphome
  - Allergie
  - Crohn, Biermer, cœliaque…
  - Acouphènes
  - SFC, FM
- Analyses à n'en plus finir
- Incompréhension du corps médical
- Errance médicale en attente d'un éventuel diagnostic

  → Et pour finir, faute d'avoir trouvé : **hypocondrie** ou **dépression** !

Témoignages

Dr D. L., chirurgien cardio-pédiatrique, malade de Lyme :

Lecture du témoignage

→En 2012, France Lyme a reçu 477 nouveaux témoignages similaires.

Une maladie endémique…

EPIDÉMIOLOGIE

Epidémiologie

- **1 personne sur 6 se fait piquer** et **10 à 50 % des tiques contaminantes** sur le territoire français
- **Env. 1 700 cas/an** selon le gouvernement en 2007 (réponses aux députés)
  - Sous-estimation manifeste des chiffres
- **26 000 nouveaux cas/an** selon le réseau Sentinelles (INSERM/UPMC/INVS 2009-2013)

  Mais :
  - Régions sans cas diagnostiqués dans l'étude
  - Présence obligatoire d'un érythème migrant (EM) pour le recensement
    - Or, EM présent dans la moitié des cas de borréliose

  Donc : environ 65 000 nouveaux cas/an en France
- **Exemple de l'Allemagne :**
  - 80 000 nouveaux cas/an → cohérent avec 65 000 nouveaux cas/an en France
  - 800 000 malades en permanence → cohérent avec l'estimation de FL
- **Exemple des USA :**
  - 6 fois plus de cas de Lyme que de VIH → cohérent avec l'estimation de FL (120 000 VIH en France)

Conclusion, en France :
- 65 000 nouveaux cas/an
- 650 000 malades en permanence → soit 1% de la population

Epidémiologie

Où sont cachés nos malades ?

Principalement dans des syndromes « fourre-tout » :
- Fibromyalgie (SFM)
- Fatigue chronique (SFC)
- Désordres autistiques (20-30% selon Bransfield)

Mais aussi (erreurs de diagnostics…) **:**
- Sclérose en plaques, neuropathies diverses
- Polyarthrites diverses
- Maladie de Parkinson
- Alzheimer
- Dépression, schizophrénie, anorexie, …

Ainsi que chez les personnes sans diagnostic précis, pas vraiment « malades », avec des symptômes diffus et divers tels que :
- Fatigue, spasmophilie, tendinites à répétition, douleurs articulaires dites de « vieillesse », pertes de mémoires dites de « vieillesse », « stress de la vie »…

→ Personnes dites « asymptomatiques » ou plutôt « pas suffisamment symptomatiques », mais dont l'état de santé va se dégrader avec l'âge et les événements de la vie.

Epidémiologie – Généralités

Sources

Généralités

1. Institut Robert Koch
2. Mitschler A. et al, Connaissance et prévention des borrélioses par piqûres de tiques : Enquête dans la population d'une région endémique européenne, l'Alsace ; Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2004, vol. 131, no6-7, CAH1, pp. 547-553 http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=15985680
3. Ponce A., Mémoire de Master 2 : Epidémiologie de la borréliose de Lyme dans les forêts franciliennes et actions de prévention. MSH, Paris Nord

Epidémiologie – Implication de *Borrelia* dans diverses pathologies ou erreurs de diagnostics

Sources

Symptômes psychologiques divers

1. Bransfield RC. Pediatric Health. April 2009, Vol. 3, No. 2, Pages 125-140
2. Hajek T, Paskova B, Janovska D, Bahbouh R, Hajek P, Libiger J, Hoschl C. Am J Psychiatry 2002 Feb;159(2):297-301

Alzheimer et démences

3. Aboul-Enein F, Kristoferitsch W., Normal pressure hydrocephalus or neuroborreliosis? Wien Med Wochenschr. 2009;159(1-2):58-61.
4. MacDonald AB., Plaques of Alzheimer's disease originate from cysts of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease spirochete. Med Hypotheses. 2006;67(3):592-600.
5. Miklossy J., Biology and neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease. Handb Clin Neurol. 2008;89:825-44.
6. Miklossy J., Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease - role of Spirochetes. J Alzheimers Dis. 2008 May;13(4):381-91.
7. Waniek C, Prohovnik I, Kaufman MA, Dwork AJ., Rapidly progressive frontal-type dementia associated with Lyme disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995 Summer;7(3):345-7.

Autisme

8. Bransfield RC, Wulfman JS, Harvey WT, Usman AI. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders Medical Hypotheses. 70(5), p.967-974 (2008)
9. Bransfield RC. Preventable cases of autism: relationship between chronic infectious diseases and neurological outcome Pediatric Health. 70(3), No. 2, p.125-140 (2009)

Mieux vaut prévenir que guérir…

PRÉVENTION

Prévention

Situation actuelle

- **Pas de campagne nationale grand public**
  - Mais distribution de 40 000 plaquettes/an par France Lyme
- **Pas d'affichage des zones à risques**
  - Sauf en forêt de Yerres (décision municipale)
- **Pas de vaccin disponible pour l'Homme**
  - *Lymerix* de GlaxoSmithKline retiré du marché en 2002
  - Mais vaccins pour le chien
    - *Recombitek Lyme* de Mérial,
    - *Novibac Lyme* de Merck…

Prévention

Propositions de France Lyme

Organiser une stratégie de prévention :

- **Campagne nationale grand public**
  - Au minimum : rédaction, impression et diffusion d'une plaquettes de prévention, via éventuellement les assos (mais financement public)
- **Affichage des zones à risques**
  - Elaboration d'un panneau de prévention type utilisable par les communes
  - Elaboration d'un logo national « Danger! Tiques »
- **Recherche pour un vaccin humain**
  - Financement public (ou incitation au financement pour des structures privées) en faveur d'un vaccin

JL.Jacobsen, Montauket,, NY, USA 2013

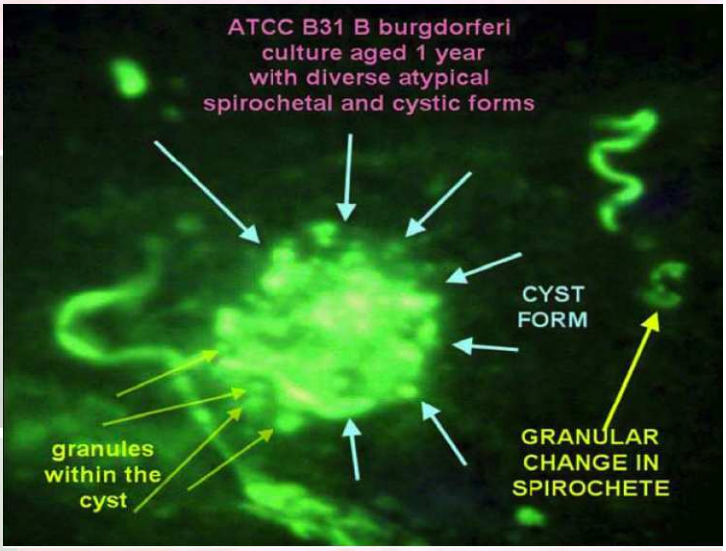
Connaître son ennemi…

PROPRIÉTÉS DE LA BACTÉRIE

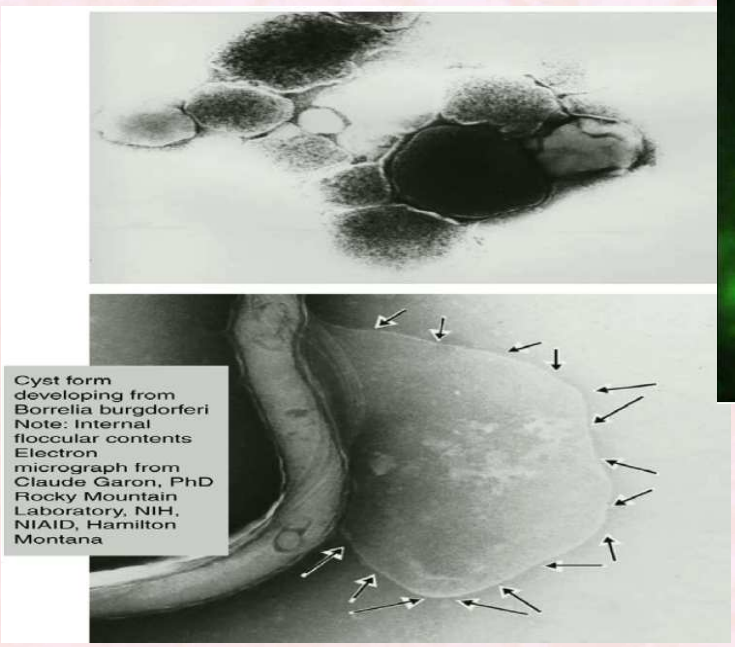
Propriétés de la bactérie

- **Mobilité exceptionnelle** grâce à sa forme hélicoïdale
  - Propagation rapide à l'intérieur du corps
    ≠ Infections bactériennes habituelles localisées
- **Affinité pour tous les tissus** (muscles, articulations, nerfs, cerveau…)
  - Infection systémique
    ≠ Infections bactériennes habituelles spécifiques à un tissu. Exception : tuberculose…
    → *Prévoir une antibiothérapie avec pénétration dans tous les tissus*
- **Grande adaptation, en 3 formes**
  - Spirale libre, forme L, kyste
  - Adaptation aux antibiotiques (surtout mono-antibiothérapie)
    → *Prévoir une antibiothérapie attaquant les 3 formes*
- **Endotoxine puissante**
  - Perturbation du système immunitaire
  - Effet Jarish-Herxheimer empêchant les antibiothérapies brutales

Propriétés de la bactérie : les kystes



R. Horowitz, 2nd European ILADS meeting, May 2011



Preuve de l'existence des formes kystiques

Sources

1. Alban PS et al, Serum-starvation induced changes in protein synthesis and morphology of Borrelia burgdorferi, Microbiology (2000), 146:119-27
2. Brorson, O et al, A rapid method for generating cystic forms of Borrelia burgdorferi, and their reversal to mobile spirochetes, APMIS, 106 (1998):1131-41
3. Brorson,O et al, Transformation of cystic forms of Borrelia burgdorferi to normal, mobile spirochetes, Infection 25 (1997); No 4:240-45.
4. Kersten, A et al, Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of Borrelia burgdorferi, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39 (1995); Vol. 5:1127-33
5. MacDonald, A. Concurrent Neocortical Borreliosis and Alzheimer's Disease: Demonstration of a Spirochetal Cyst Form. Ann NY Acad Sci. 1988. 468-470
6. MacDonald A. Spirochetal cyst forms in neurodegenerative disorders,… hiding in plain sight. Med Hypotheses (2006), article in press
7. Preac-Mursic, V et al, Formation and Cultivation of Borrelia burgdorferi Spheroplast-L-form Variants, Infection 24 (1996);No 3:218-26
8. Randolph SE. The shifting landscape of tick-borne zoonoses: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Europe. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001;356:1045-56
9. Schaller, M et al, Ultrastructure Borrelia burgdorferi after exposure to benzylpenicillin, Infection 22 (1994): No. 6:401-06
10. Skotarczak B. Adaptation factors of Borrelia for host and vector. Ann Agric Environ Med. 2009;16:1-8.

Détecter précocement pour limiter les atteintes…

DIAGNOSTIC

Diagnostic

Situation actuelle en France

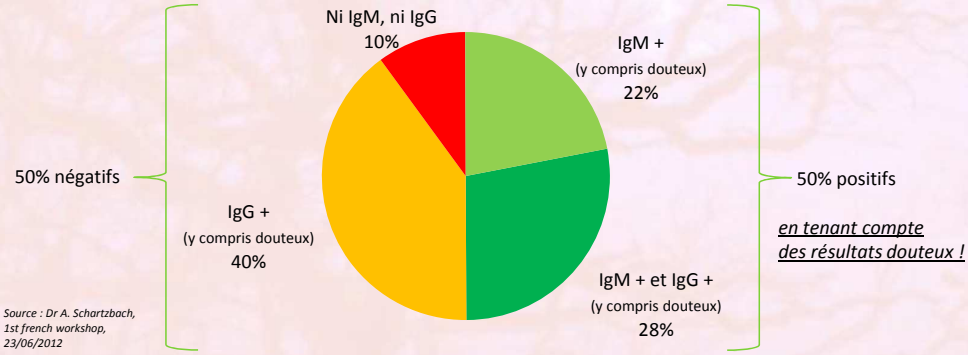
- **Sérologie + WB (les 2 analyses doivent être (+))**
  - Interdiction de faire un WB, si séro (-)
    (arrêté du 20/09/2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale)
- **PCR dans le LCR** (plus coûteux qu'une épreuve aux antibiotiques)
- **Diagnostic basé sur la clinique**

→ *Tests étrangers inexistants en France : LTT, CD57, C4a, culture…*

Diagnostic (France)

- **Sérologie**
  - Spécificité = 95 à 100 %
  - **Sensibilité = 30 à 50 %**
    - Seuil de la séro arbitraire (5% de cas maxi dans une région)
    - Fabrication des anticorps lente (6 semaines, voire 12 semaines)
    - Réponse modifiée en cas de prise d'antibiotiques
    - Fabrication de complexes immuns (donc anticorps non libres et non visibles)
    - Immunodépression induite par l'infection à *Borrelia*

Sérologies (patients en phase tertiaire)



Source : Dr A. Schartzbach, 1st french workshop, 23/06/2012

Faible sensibilité de la sérologie

Sources (1/3)

1. Aberer E, Kersten A, Klade H, Poitschek C, Jurecka W. Heterogeneity of Borrelia burgdorferi in the skin. Am J Dermatopathol. 1996 Dec;18(6):571-9. Steere AC. Seronegative Lyme disease. JAMA. 1993 Sep 15;270(11):1369.
2. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Published oline: 27 Jan 2011
3. Bakken et al. JAMA 1992;268:891-895
4. Banyas GT. Difficulties with Lyme serology. J Am Optom Assoc. 1992 Feb;63(2):135-9.
5. Barbour, A. Univ of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas. Borrelia's strategies for survival:Implications for Chronic Disease.
6. Bertrand E, Szpak GM, Piłkowska E, Habib N, Lipczyńska-Lojkowska W, Rudnicka A, Tylewska-Wierzbanowska S, Kulczycki J.. Central nervous system infection caused by Borrelia burgdorferi. Clinico-pathological correlation of three post-mortem cases. Folia Neuropathol. 1999;37(1):43-51.
7. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, Tappeiner G. Isolation and poLymerase chain reaction typing of Borrelia afzelii from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. Br J Dermatol. 2001 Feb;144(2):387-92.
8. Brown SL, Hansen SL, Langone JJ. (FDA Medical Bulletin) Role of serology in the diagnosis of Lyme disease. JAMA. 1999 Jul 7;282(1):62-6.
9. Brunner M, Sigal LH. Immune complexes from serum of patients with Lyme disease contain Borrelia burgdorferi antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing. J Infect Dis. 2000 Aug;182(2):534-9. Epub 2000 Jul 28.
10. Brunner M. New method for detection of Borrelia burgdorferi antigen complexed to antibody in seronegative Lyme disease. J Immunol Methods. 2001 Mar 1;249(1-2):185-90.
11. Chiao J.W., Prof of Medicine and Immunol at NY Med Coll. Abstract, 7th Intl Conf on Lyme Borreliosis, 1994
12. Chmielewski T, Fiett J, Gniadkowski M, Tylewska-Wierzbanowska S. Improvement in the laboratory recognition of Lyme borreliosis with the combination of culture and PCR methods. Mol Diagn. 2003;7(3-4):155-62.
13. Coyle, et al. Detection of Bb antigens in CSF. Neurology 1993;43:1093-1097
14. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi. N Engl J Med. 1988 Dec 1;319(22):1441-6.
15. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. Ann Intern Med. 1992 Aug 15;117(4):281-5.
16. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997 Jul;25 Suppl 1:S52-6.
17. Dorward, et al. Jounal of Clin Microbiol 1991;29:1162-1170
18. Durovska J. et al.: Our experience with examination of antibodies against antigens of Borrelia burgdorferi in patients with suspected Lyme disease. Bratisl Lek Listy. 2010;111(3):153-5.

Faible sensibilité de la sérologie

Sources (2/3)

19. Eldoen G, Vik IS, Vik E, Midgard R. [Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal] Tidsskr Nor Laegeforen. 2001 Jun 30;121(17):2008-11.
20. Faller J, Thompson F, Hamilton W. Foot and ankle disorders resulting from Lyme disease. Foot Ankle. 1991 Feb;11(4):236-8.
21. Fraser DD, Kong LI, Miller FW. Molecular detection of persistent Borrelia burgdorferi in a man with dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 1992 Jul-Aug;10(4):387-90. Dejmkova H, Hulinska D, Tegzova D, Pavelka K, Gatterova J, Vavrik P. Seronegative Lyme arthritis caused by Borrelia garinii. Clin Rheumatol. 2002 Aug;21(4):330-4.
22. Goossens et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:551–60.
23. Haupl T, Hahn G, Rittig M, Krause A, Schoerner C, Schonherr U, Kalden JR, Burmester GR. Persistence of Borrelia burgdorferi in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993 Nov; 36(11): 1621-6.
24. Honegr K, Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil L, Havlasova J. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in patients with Lyme borreliosis. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2001 Feb;50(1):10-6.
25. Hulinska D, Krausova M, Janovska D, Rohacova H, Hancil J, Mailer H. Electron microscopy and the poLymerase chain reaction of spirochetes from the blood of patients with Lyme disease. Cent Eur J Public Health 1993 Dec; 1(2): 81-5.
26. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different Borrelial strains in serological assays. J Med Microbiol. 2000 Oct;49(10):911-5.
27. Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalmol. 1995 Feb;119(2):127-35.
28. Klempner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, Noring R, Weinstein A. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. Am J Med. 2001 Feb 15;110(3):217-9.
29. Krause, PJ. Et al. Concurent Lyme Disease and Babesiosis. Evidence for Increased Severity and Duration of IllnessJAMA, June 5,1996; Vol 275, No 21, 1657-1660
30. Liegner KB, Shapiro JR, Ramsay D, Halperin AJ, Hogrefe W, Kong L. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting Borrelia burgdorferi infection. J. Am. Acad. Dermatol. 1993 Feb;28(2 Pt 2):312-4.
31. Magnarelli, LA. Laboratory diagnosis of Lyme Disease. Rheum.Dis.Clin., North America 1989; 156;735-745
32. Mikkila H, Karma A, Viljanen M, Seppala I. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999 Mar;237(3):225-30.
33. Millner M. Neurologic manifestations of Lyme borreliosis in children Wien Med Wochenschr. 1995;145(7-8):178-82 2000;101(1):5-7.
34. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of Borrelia burgdorferi spheroplast-L-form variants. Infection 1996 Jul-Aug;24(4):335.
35. Nields JA, Kueton JF. Tullio phenomenon and seronegative Lyme borreliosis. Lancet. 1991 Jul 13;338(8759):128-9.
36. Oksi J, Mertsola J, Reunanen M, Marjamaki M, Viljanen MK. Subacute multiple-site osteomyelitis caused by Borrelia burgdorferi. Clin Infect Dis 1994 Nov; 19(5): 891-6.
37. Oksi J, Uksila J, Marjamaki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Antibodies against whole sonicated Borrelia burgdorferi spirochetes, 41-kilodalton flagellin, and P39 protein in patients with PCRor culture-proven late Lyme borreliosis. J Clin Microbiol. 1995 Sep;33(9):2260-4

Faible sensibilité de la sérologie

Sources (3/3)

38. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, Peltonen R, Marttia R, Salomaa P, Nikoskelainen J, Budka H, Halonen P. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and Borrelia burgdorferi. Clin Infect Dis. 1993 Mar;16(3):392-6.
39. Pachner AR. Borrelia burgdorferi in the nervous system: the new "great imitator".Ann N Y Acad Sci. 1988;539:56-64.
40. Paul A. [Arthritis, headache, facial paralysis. Despite negative laboratory tests Borrelia can still be the cause]. MMW Fortschr. Med 2001 Feb 8;143(6):17.
41. Pikelj F, Strle F, Mozina M. Seronegative Lyme disease and transitory atrioventricular block. Ann Intern Med 1989 Jul 1;111(1):90.
42. Pleyer U, Priem S, Bergmann L, Burmester G, Hartmann C, Krause A. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine of patients with ocular Lyme borreliosis. Br J Ophthalmol. 2001 May;85(5):552-5.
43. Preac Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski Rigler D, Hagl S. Kill kinetics of Borrelia burgdorferi and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. Infection. 1996 Jan-Feb;24(1):9-16.
44. Preac-Mursic V, Pfister HW, Spiegel H, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R. First isolation of Borrelia burgdorferi from an iris biopsy. J. Clin. Neuroophthalmol. 1993 Sep;13(3):155-61.
45. Schubert HD, Greenebaum E, Neu HC. Cytologically proven seronegative Lyme choroiditis and vitritis. Retina. 1994;14(1):39-42.
46. Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J. Sequestration of antibody to Borrelia burgdorferi in immune complexes in seronegative Lyme disease. Lancet. 1990 Feb 10;335(8685):312-5.
47. Shrestha, M. Grodzuk, RI, Steere, AC: Diagnosing, Early Lyme disease. Amer JNL of Medicine, 1985;78:235-240
48. Skripnikova IA, Anan'eva LP, Barskova VG, Ushakova MA. [The humoral immunological response of patients with Lyme disease.]Ter Arkh 1995;67(11):53-6.
49. Stricker & Johnson, BMJ 2007;335:1008
50. Stricker & Johnson, Minerva Med. 2010;101:419-25.
51. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. Front Biosci. 2001 Sep 1;6:B10-6.
52. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. Arch Dis Child 2000 Jul;83(1):67-71.
53. Wojciechowska-Koszko et al.: Serodiagnosis of borreliosis: indirect immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. Arch Immunol Ther Exp (Warsz.) 2011 Feb;59(1):69-77. Epub 2011 Jan 22.
54. Surveillance de la maladie de Lyme - Département de l'Ain, de la Loire et de la Haute-Savoie, Bulletin d'information n°4 - Période de surveillance du 1er avril 2006 au 31 mars 2008. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/maladie_de_Lyme_bulletin_4/bulletin_information_Lyme_4.pdf

Diagnostic (France)

- **Western Blot ou ImmunoBlot**
  - Spécificité = 95 à 100 %
  - **Sensibilité = 60 %**
    - WB (2nd test) plus sensible que la séro (1er test) !!!
    - A l'étranger : WB utilisé comme analyse supplémentaire et non comme confirmation
    - WB moins sensible pour les femmes

Aux USA :

→Loi n° 971 (29/01/2013, Virginia, USA) imposant une mise en garde écrite au moment de la transmission des résultats de sérologie+WB :

« Selon les centres de prévention et de contrôle de maladies, en 2011, la maladie de Lyme est la 6ème maladie en terme de progression aux USA. Votre médecin vous a prescrit un test de laboratoire sur la présence de la maladie de Lyme. Les tests de Lyme actuels peuvent être problématiques ***et les tests de laboratoire courants produisent souvent des résultats faussement négatifs*** *ou faussement positifs et si celui-ci a été réalisé trop précocement, vous pouvez ne pas avoir produit suffisamment d'anticorps pour obtenir un résultat positif parce que votre réponse immunitaire a besoin de temps pour développer des anticorps. Si vous avez eu un test pour la maladie de Lyme et que le résultat est négatif, cela ne veut pas nécessairement dire que vous n'avez pas la maladie de Lyme. Si vous ressentez toujours des symptômes inexpliqués, vous devez refaire des tests périodiquement et contacter votre médecin pour toute question ou préoccupation. »*

Différence de réponse à la sérologie et au WB selon le sexe

Sources

1. Feder et al, Clin Infect Dis 1992;15:788-93.
2. Schwarzwalder et al., Sex differences in the clinical and serologic presentation of early Lyme disease: Results from a retrospective review. Gender Medicine, Vol. 7, Issue 4 , Pages 320-329, August 2010.

Diagnostic (France)

- **PCR dans le LCR**
  - Spécificité > 98 %
  - Sensibilité : faible, quasi nulle pour les borrélioses articulaires (+ effets secondaires pour le patient !)

- **PCR sur sang ou urine**
  - Spécificité > 98 %
  - Sensibilité = env. 10 % (urine > sang)

- **Diagnostic basé sur la clinique,** difficile car :
  - En **phase primaire** : EM présent dans env. 50 % des cas
  - En **phases secondaires/tertiaires** : symptômes polymorphes, variables avec imitation des maladies auto-immunes et autres

→ *Surnoms : la « Grande Imitatrice » ou la « maladie caméléon » !*

Analyses par PCR

Sources

PCR sur sang, urine…

1. Aberer E. et al. Acta Derm Venereol, 2007; 87:39-42
2. Bergstrom et al. 2002, JCM 40: 4581-4584.
3. Brettschneider et al. 1998. JCM 36:2658-2665
4. Cogswell et al 1996. Host DNA can interfere with detection of Borrelia burgdorferi in skin biopsy specimens by PCR. JCM 34: 980-982.
5. Karch et al. JCM 1994 2312-2314
6. Lebech et. al. 1993., Comparison of in vitro culture, immunohistochemical staining and PCR for detection of Borrelia burgdorferi, in tissue of experimentally infected animals. JCM 33:2328-2333
7. Schwartz et al. 1997. Inhibition of efficient PoLymerase chain reaction amplification of Borrelia burgdorferi DNA in blood fed ticks. Amer. Trop. Med. Hyg. 56:339-342
8. Shah J. et al 1995.
9. Shah J. et al 2004: ASM, New Orleans

Faible sensibilité de la PCR sur le LCR

1. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ. Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. Neurology. 1995 Nov;45(11):2010-5.
2. Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil L, Havlasova J. Persistence of Borrelia burgdorferi sensu lato in patients with Lyme borreliosis. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2001 Feb;50(1):10-6.
3. Kaiser R, Rasiah C, Gassmann G, Vogt A, Lucking CH. Intrathecal antibody synthesis in Lyme neuroborreliosis: use of recombinant p41 and a 14-kDa flagellin fragment in ELISA. J Med Microbiol. 1993 Oct;39(4):290-7.Honegr
4. Lawrence et al.: Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur. Neurol. 1995;35(2):113-7.
5. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis 1999;180:377–83.
6. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 1990;323:1438–44.
7. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamaki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996 Dec; 119 (Pt 6): 2143-54.
8. Peter O, Bretz AG, Zenhausern R, Roten H, Roulet E. Isolation of Borrelia burgdorferi in the cerebrospinal fluid of 3 children with neurological involvement. Schweiz Med Wochenschr 1993 Jan 13; 123(1-2): 14-9.
9. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM, Weinberger K. Latent Lyme neuroborreliosis: presence of Borrelia burgdorferi in the cerebrospinal fluid without concurrent inflammatory signs. Neurology. 1989 Aug;39(8):1118-20.
10. Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Wilske B, Gross B, Baumann A, Prokop J. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Infection. 1989 Nov-Dec;17(6):355-9.
11. Shah J., 2nd european ILADS meeting, may 2011.
12. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis 1990 Jun;161(6):1203-9.

Diagnostic (USA, Allemagne, Suède…)

- **LTT (Lymphocyte Transformation Test)**
  - Spécificité = 100 %
  - Sensibilité = 76 %

- **Comptage des lymphocytes CD57**
  - Sensibilité = 56 %
  - Particulièrement sensible dans le Lyme chronique
  - 100/µl < Norme < 360/µl
    - Moyenne sujet sain = 164/µl
    - Moyenne patient = 46/µl

    → *Même démarche que le comptage des CD4 et CD20 chez les VIH (+).*

Selon Dr A. Schwarzbach : WB + LTT + CD57 → Sensibilité = 90%

(Sans sérologie !)

LTT & CD57

Sources

LTT

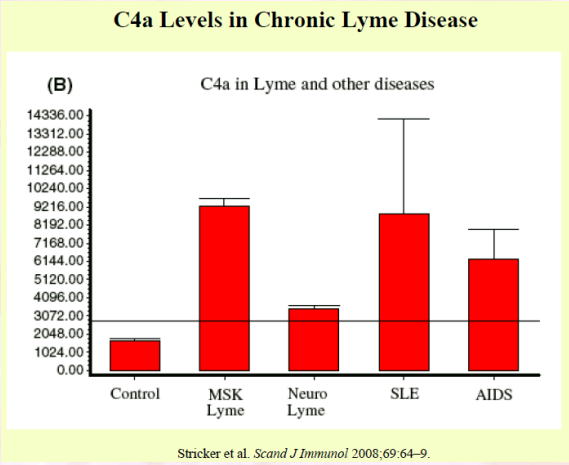
1. Breier F et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in circumscribed scleroderma. Brit J Dermatol 1996; 134: 285-91
2. Buechner SA et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis and morphea. Arch Dermatol 1995; 131_ 673-7
3. Dattwyler RJ et al, Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and Blymphocyte responses to Borrelia burgdorfer. N Engl J Med 1988; 319: 1441-6
4. Dressler F et al, The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease.Ann Intern Med 1991; 115: 533-9
5. Huppertz et al, Lymphoproliferative responses to Borrelia burgdorferi in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. Eur J Pediatr 1996; 155: 297-302
6. Krause et al, T cellproliferation induced by Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. Arthritis Rheum 1991; 34: 393-402
7. Sigal LH et al, Cellular immune findings Lyme disease. Yale J Biol Med 1984, 57 :595-8
8. Sigal LH et al, Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to Borrelia burgdorferi antigens is greater in joint fluid than in blood. Arthritis Rheum 1986; 29: 761-9
9. Valentine-Thon E et al, A novel lymphocyte transformation test for Lyme borreliosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 27-34
10. Von Baehr V et al, Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozytentransformationstestes bei Patienten mit Borreliose. J Lab Med 2007; 31(3): 149-158

Lymphocytes CD57

1. Focosi D, Petrini M. CD57 Expression on Lymphoma Microenvironment As a New Prognostic Marker Related to Immune Dysfunction Journal of Clinical Oncology, (2007) 25, 10, 1289-1291 American Society of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2251
2. Focosi D., Bestagno M., Burrone O., Petrini M . (2010) CD57 T lymphocytes and functional immune deficiency . Journal of Leukocyte Biology Volume 87
3. Lopez-Verges et al, Blood 2010; 116: 3865-74
4. Sincovics JG, Horvarth JC., Human natural killer cells: A comprehensive review. International Journal of Oncology (2005) 27, 5-47
5. Stricker RB, Winger EE. Normalization of the CD57 natural killer cell subset associated with prolonged antibiotictherapy in patients with chronic Lyme disease. Clin Immunol (2002) 103, 117–8.
6. Stricker RB, Winder EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunology Letters 76 (2001) 43-48
7. Stricker RB, Burrascano JJ, Winger EE. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. Ann Agric Environ Med 2002, 9, 111-113
8. Stricker & Winger, Immunol Lett 2001;76:43-8.

Diagnostic (recherches en cours : 2 exemples)

- **Dosage du C4a (R. Stricker)**
  - Taux élevé, particulièrement pour les patients avec symptômes musculo-squelettaux (en phase 3)
  - Diminuant aux traitements



- **Culture bactérienne (E. Sapi, Int J Med Sc, 2013; 10(4):362-376)**
  - 47 % de cultures (+) à 6 semaines
  - **94% au bout de 16 semaines**
    - → **Preuve irréfutable !**
    - → Utile pour les patients :
      - sous corticoïdes (avec diagnostic douteux sur : SEP, PR…)
      - douteux (SFM, SFC, autisme…)

Mais patients sans antibio depuis min. 4 semaines !

Diagnostic

- **Analyses de routine :**
  - **CRP, VS : souvent normaux**
    - Préciser très clairement cet aspect (éviter le diagnostic d'hypochondrie)
  - **Vit. B12 : baisse en cas de neuroLyme**
    - Lyme chronique : carences fréquentes ou taux en limite basse
    - Lyme récent : baisse significative (visible sur intervalle de 3 mois)
      → *Paramètre en faveur du diagnostic (diagnostic différentiel)*
  - **Autres paramètres en faveur :** inversion de formule, monocytes etc.

- **En cas de doute : préconiser un test aux antibiotiques (3 semaines)**
  - Si herx ou amélioration des symptômes : en faveur du Lyme
  - Toujours faire une épreuve aux antibiotiques avant traitement par corticoïdes

Diagnostic

Propositions de France Lyme

Sur le court terme :

- **Modification de l'arrêté du 20/09/2005** (→WB sans séro)
- **Révision des seuils de sérologie et WB**
  - harmonisation nationale
  - prise en compte des différences sexuelles
- **Sur tous les résultats d'analyses, mention obligatoire sur :**
  - taux de sensibilité de chaque test, et/ou
  - phrase de mise en garde sur la faible fiabilité des résultats négatifs
- **Intégration du comptage des CD57 en analyse de routine**
- **Si doute, préconiser un test aux antibiotiques** (méthode de diagnostic)

Sur le moyen-long terme :

- **Validation d'autres tests (LTT, cultures…)**

Pour attaquer de front la maladie…

TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Traitements antibiotiques

- **Evolution scientifique depuis Consensus 2006**
- **Echecs en phase primaire, car :**
  - Durées trop courtes, variant de 14 à 28 jours
  - Dosages trop faibles (ex : amoxicilline → révisé par HAS, 2012)

  Nota : Choix des molécules et durées variables selon les symptômes : trop compliqué…
- **Echecs+++ en phases secondaire et tertiaire, car :**
  - Durées = durées phase primaire !
    - Sauf : 90 jours de doxycycline si arthrites récidivantes ou chroniques
  - Dosages trop faibles
  - Absence de proposition de traitements combinés pouvant :
    - attaquer toutes les formes de bactérie et
    - pénétrer dans différents tissus humains

Traitements antibiotiques

Phase primaire – Propositions de France Lyme

	Molécule	Dosage	Durée
1er choix	Amoxicilline	Femmes enceintes ou allaitantes : 4 à 6 g/j (4 g/j uniquement si EM strictement isolé) Enfants : 50 à 100 mg/kg/j (50 mg/kg/j uniquement si EM strictement isolé)	3 à 4 semaines minimum et jusqu'à disparition des symptômes
	Ceftriaxone	2 g/j en IV	
	Doxycycline	200 à 400 mg/j (200 mg/j uniquement si EM strictement isolé)	

	Molécule	Dosage	Durée
2nd choix	Azithromycine	Adultes, dont femmes enceintes : 500 mg/j Enfants : 20 mg/kg/j	3 à 4 semaines minimum et jusqu'à disparition des symptômes
	Cefotaxime	Adultes, dont femmes enceintes : 6 g/j en IV Enfants : 100 mg/kg/j en IV	
	Cefuroxime	Adultes, dont femmes enceintes : 1 g/j Enfants : 30 mg/kg/j	
	Clarithromycine	1 g/j	
	Minocycline	200 mg/j	
	Pénicilline	18 à 24 millions UI/j en IV	

Traitements antibiotiques

Phase secondaire ou tertiaire

- **Mêmes molécules qu'en phase primaire, mais sur plusieurs mois, jusqu'à guérison complète**
- **Proposer aussi des traitements combinés, alternés ou pulsés :**
  - **Ex combiné** : minocycline (ou doxycycline) + azithromycine + hydroxychloroquine
  - **Ex alterné** : céphalosporine 3j/sem., puis minocycline 3j/sem. (ou doxycycline ou clarithromycine) + hydroxychloroquine 7j/sem.
  - **Ex pulsé** : 12 g/j de cefotaxime en IV, 3 j/sem.
- **Traitement spécifique « anti-kyste » :**
  - **Hydroxychloquine**, 200 mg/j, en même temps que les antibiotiques → limitation de la formation des kystes
  - **Métronidazole,** 500-1 000 mg/j, pendant 7 à 10 jours, après ou en alternance avec les antibiotiques (ex : 1 fois/mois) → attaque des formes kystiques

Traitements antibiotiques

Conseils généraux

- **Phase primaire**
  - Attaquer vite et fort
  - Donner des probiotiques (éviter les candidoses)
- **Phase secondaire ou tertiaire**
  - Attaquer en douceur pour éviter les réactions de Jarsch-Herxheimer
  - En cas de traitement combiné/pulsé/alterné, introduire les antibiotiques un à un :
    - pour limiter les réactions de Jarisch-Herxheimer
    - pour vérifier d'éventuelles intolérances
    - pour observer l'effet individuel des chaque molécule
  - Donner des probiotiques (éviter les candidoses)
  - Supplémenter en vitamines et minéraux
  - Être patient : on s'engage sur du long terme, avec des hauts et des bas.
    - Comparable à un traitement pour la tuberculose, la fièvre Q chronique ou la lèpre
- **Ne jamais donner de corticoïdes**

Traitements antibiotiques

- **Molécules ayant reçu une AMM (rappel) :**
  - Amoxicilline
  - Ceftriaxone
  - Doxycycline
  - Minocycline (*mais non disponible en pharmacies de ville !*)

  → *Pas d'AMM pour les autres antibiotiques.*

- **Sources principales :**

1. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis, Guidelines. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. , version 2010
2. J. J. Burrascano Jr , Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other tick borne illnesses, version 2008
3. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 2006.
4. Avis du 14/03/2012 de la HAS, CT9472, sur l'amoxicilline → modifiant le consensus de 2006.

Persistance de l'infection & Echec d'une courte antibiothérapie

Sources (1/2)

1. Asch ES, et al, Lyme Disease: An Infectious and Postinfectious Syndrome, JNL of Rheum 1994;21:454-461
2. Barthold et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Mar 2008
3. Borrelia burgdorferi, from ceftriaxone in vitro. J Infect Dis 1992;166: 440-444
4. Bradley JF,et al, The Persistence of Spirochetal NucleicAcids in Active Lyme Arthritis. Ann IntMed 1994;487-9
5. DiringerMN, et al, Lyme meningoencephalitis- report of a severe, penicillin resistant case. Arthritis & Rheum, 1987;30:705-708
6. Dorward DW,et al. Virulent Bb specifically attach to, activate, and kill TIB-215 Human B lymphocytes (Abstract), VIII Annual Lyme Disease International Scientific Conference. Vancouver, BC. April 28,29, 1995
7. Fallon BA, et al. Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis. Case Reports. Psychosomatics 1995;36:295-300
8. Fallon BA, et al. Repeated antibiotic treatment in chronic Lyme disease, Journal of Spirochetal and Tick-borne Diseases, 1999; 6 (Fall/Winter):94-101
9. Fitzpatrick JE, et al. Chronic septic arthrits caused by Borrelia burgdorferi. Clin Ortho 1993 Dec;(297):238-41
10. Fraser DD, et al. Molecular detection of persistent Borrelia burgdorferi in a man with dermatomyositis. Clinical and Exper Rheum. 1992;10:387-390
11. Fried MD et al, Borrelia burdorferi persists in the gastrointestinal tract of children and adolescents with Lyme Disease, JNL of Spirochetal and Tickborne Diseases, Spring/Summer 2002; 9:11-15
12. Girschick HJ, et al. Intracellular persistence of Borrelia burgdorferi in human synovial cells. Rheumatol Int 1996;16(3):125-132
13. Hassler D, et al. Pulsed high-dose cefotaxime therapy in refractory Lyme Borreliosis (letter). Lancet 1991;338:193
14. Haupl T, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. Arthritis Rheum 1993;36:1621-1626
15. Horowitz RI. Chronic Persistent Lyme Borreliosis: PCR evidence of chronic infection despite extended antibiotic therapy: A Retrospective Review. Abstract XIII Intl Sci Conf on Lyme Disease. March 24-26, 2000.
16. Karma A, et al. Long term follow-up of chronic Lyme neuroretinitis. Retina 1996;16:505-509
17. Keller TL, et al. PCR detection of Borrelia burgdorferi DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. Neurology 1992;43:32-42
18. Keszler K, and Tilton RC. Persistent PCR Positivity in a Patient Being Treated for Lyme Disease. Jnl of Spirochetal and Tick-Borne Diseases. 1995;2(3):57-58
19. Krupp, LB et al, Study and treatment of post Lyme disease: a randomized double masked clinical trial, Neurology, 2003: June 24;60 (12:1923-30)
20. Liegner KB et al, Lyme disease and the clinical spectrum of antibiotic responsive chronic meningoencephalmyelitides. Journal of Spirochetal and Tick-Borne Dis. 1997, pp61-73

Persistance de l'infection & Echec d'une courte antibiothérapie

Sources (2/2)

21. Liegner KB, et al. Culture-confirmed treatment failure of cefotaxime and minocycline in a case of Lyme meningoencephalomyelits in the United States. Abstract, V Intl Conference on Lyme Borreliosis, Arlington, Va, May 30-June 2, 1992.
22. Liegner KB, et al. Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting Borrelia borgdorferi infection. J Am Acad Dermatol 1993;2:312-314
23. Liegner KB. Lyme disease: The Sensible Pursuit of Answers. J Clin Microbiol 1993;31:1961-1963
24. Logigian (1990) : After 6 mo's of therapy, 10/27 patients treated with IV AB's relapsed or had treatment failure.
25. Luft BJ, et al. Invasion of the CNS by Bb in acute disseminated infection. JAMA 192;267:1364-1367.
26. Ma Y, et al. Intracellular localization of Borrelia burgdorferi within human endothelial cells. Infect Immun 1991;59:671-678
27. Masters EJ, et al. Spirochetemia after continuous highdose oral amoxicillin therapy. Infect Dis Clin Practice 1994;3:207-208
28. Meier P, et al. Pars plana vitrectomy in Borrelia burgdorferi endophthalmitis. KlinMonatsbl Augenheilkd 1998 Dec;213(6):351-4
29. Montgomery RR, Malawista SE, et al. The fate of Borrelia burgdorferi within endothelial cells. Infect Immun 10991;59:671-678
30. Pfister (1991) : 33 patients with neuroborreliosis were treated with IV AB's. After a mean of 8.1 months 10/27 were symptomatic and Borrelia persisted in the CSF in 1 pt
31. Phillips SE; Mattman LH, et al. A proposal for the reliable culture of Borrelia burgdorferi from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. Infection 1998 Nov-Dec;26(6):364-7
32. Preac-Mursic V, et al. Persistence of Borrelia burdorferi and Histopathological Alterations in Experimentally Infected Animals. A comparison with Histopathological Findings in Human Lyme Disease. Infection 1990;18(6):332-341
33. Preac-Mursic V, et al. Survival of Borrelia burgdorferi in antibiotically treated patients with Lyme borreliosis. Infection 1989;17:355-359.
34. Schmidli J, et al. Cultivation of Borrelia burgdorferi from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis. J Infect Dis 1988;158:905-906
35. Straubinger RK, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi in Experimentally Infected Dogs after Antibiotic Treatment. J ClinMicrobiol 1997;35(1):111-116
36. Strle F, et al. Persistence of Borrelia burgdorferi Sensus Lato in Resolved Erythema Migrans Lesions. Clin Inf Dis 1995;23:380-389
37. Wolbart K, Priem S. et al. Detection of Borrelia Burgdorferi by PCR in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persistent Lyme arthritis after antibiotic therapy. Ann Rheum Dis 1998 Feb;57(2):118-21
38. Yranainen, Heta, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor-α Treatment Activates Borrelia burgdorferi Spirochetes 4 Weeks after Ceftriaxone Treatment in C3H/He Mice. JID 2007;195

Bénéfice d'une antibiothérapie longue durée

Sources (1/2)

1. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. Borrelia burgdorferi DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. Infection 1996; 24 No.5.
2. Cameron, DJ. Lyme Disease Clinical Trial - Effectiveness of Retreatment on Health-Related Quality of Life. Abstract, Lyme & Other TBDs: Emerging Tick Borne Diseases, Fri Oct 28th, 2005, Philadelphia, PA.
3. Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with Benzathine penicillin. Ann Rheum Dis 1992 Aug; 51(8):1007-8.
4. Cimmino MA, Moggiana GI, Parisi M, Accardo S. Treatment of Lyme arthritis. Infection 1996 Jan-Feb; 24(1):91-3.
5. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljic E, Strle F. Lyme meningitis: a one-year follow up controlled study. Wien Klin Wochenschr 1999; 111(22-23):961-3.
6. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi. N Engl J Med 1988 Dec 1; 319(22):1441-6.
7. Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis 1997; 25 Suppl 1:pS52-6.
8. Donta, ST., Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis, 1997. 25 Suppl 1: p.S52-6.
9. Fallon BA et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology, 2007.
10. Gasser R, Reisinger E, Eber B, Pokan R, Seinost G, Bergloff J, Horwarth R, Sedaj B, Klein W. Cases of Lyme borreliosis resistant to conventional treatment: improved symptoms with cephalosporin plus specific beta-lactamase inhibition. Microb Drug Resist 1995 Winter; 1(4):341-4.
11. Georgilis K, Peacocke M, Klempner MS. Fibroblasts protect the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi, from ceftriaxone in vitro. J Infect Dis 1992 Aug; 166(2):440-4.
12. Goldings AS, Taylor JP, Rawlings J. Lyme borreliosis in Texas. Tex Med 1991 Sep; 87(9):62-6.
13. Hoffmann H. Lyme borreliosis - problems of serological diagnosis. Infection 1996. Nov-Dec; 24(6):470-2.
14. Hold DA, Pattani NJ, Sinnott JT 4th, Bradley E. Lyme borreliosis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1991 Aug; 12(8):493-6.
15. Hudson BJ, Steward M, Lennox VA, Fukunaga M, Yabuki M, et al. Culture-positive Lyme borreliosis. Med J Aust 1998 May 18; 168(10):500-2.
16. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, Norton D, Levy L, Wall D, McCall J, Kosinski M, Weinstein A. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001. Jul 12; 345(2):85-92.
17. Krupp, LB et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. Neurology, 2003. 60(12):p.1923-30.
18. Kufko IT, Mel'nikov VG, Andreeva EA, Sokolova ZI, Lesniak OM, Beikin laB. Comparative study of results of serological diagnosis of Lyme borreliosis by indirect immunofluorescence and immunoenzyme analysis. Klin Lab Diagn 1999; 3:34-7.
19. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. Eur Neurol 1995; 35(2):113-7.
20. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, Masters EJ, Grunwaldt E, Gadgil SD. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996 May 1; 124(9):785-91.

Bénéfice d'une antibiothérapie longue durée

Sources (2/2)

21. Luft BJ, Volkman DJ, Halperin JJ, Dattwyler RJ. New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. Ann N Y Acad Sci 1988; 539:352-61.
22. MacDonald AB, Berger BW, Schwan TG. Clinical implications of delayed growth of the Lyme borreliosis spirochete, Borrelia burgdorferi. Acta Trop 1990. Dec; 48(2):89-94.
23. Mursic VP, Wanner G, reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of Borrelia burgdorferi spheroplast L-form variants. Infection 1996; 24(3):218-26.
24. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamaki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Vilijanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996. Dec; 119 (Pt6):2143-54.
25. Oksi, J et al. Borrelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. Ann med, 1999. 31)3):p225-32.
26. Oksi, J et al. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. 17(10):p715-9.
27. Petrovic M, Vogelaers D, Van Renterghem, Carton D, De Reuck J, Afschrift M. Lyme borreliosis - a review of the late stages and treatment of four cases. Acta Clin Belg 1998. Jun 53(3):178-83.
28. Schoen RT. Treatment of Lyme disease. Conn Med 1989. Jun; 53(6):335-7.
29. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989. Aug 31; 321(9):586-96.
30. Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH, Erb HN. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. Neurology 1998 Nov; 51(5):1489-91.
31. Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of Borrelia burgdorferi infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: an experimental study. J Infectious Diseases 2000; 181(3):1069-1081.
32. Straubinger RK. PCR-based quantification of Borrelia burgdorferi organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. J Clinical Microbiology 2000; 38(6):2191-2199.
33. Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. Neurology 1998 Nov; 51(5):1489-91.
34. Valesova H, Mailer J, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. Infection 1996; 24(1)98-102.
35. Wahlberg, P et al. Treatment of late Lyme borreliosis. J Infect, 1994. 29(3):p255-61.
36. Waniek C, Prohovnik I, Kaufman MA, Dwork AJ. Rapidly progressive frontal-type dementia associated with Lyme disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995. Summer, 7(3):345-7.
37. Warner G, O'Connell S, Lawton N. Atypical features in three patients with florid neurological Lyme disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(2):275.
38. Weber K. Treatment failure in erythema migrans: a review. Infection 1996; 24:73-5.
39. Wolfe D, Fries C, Reynolds K, Hathcock L. The epidemiology of Lyme disease in Delaware 1989-1992. Del Med J 1994 Nov; 66(11):603-6, 609-13.
40. Zamponi N, Cardinali C, Tavoni, MA, Porfiri L, Rossi R, Manca A. Chronic neuroborreliosis in infancy. Ital J Neurol Sci 1999 Oct; 20(5):303-7.
41. Ziska MH, Donta ST, Demarest FC. Physician preferences in the diagnosis and treatment of Lyme disease in the United States. Infection 1996. Mar-Apr; 24(2):182-6.

Parce que l'antibiothérapie n'est pas tout le temps possible…

TRAITEMENTS ALTERNATIFS

Traitements alternatifs

- **Plantes très fréquemment utilisées et recommandées par les spécialistes de Lyme**
  - **Artemisia** : plante antipaludique notoire, pouvant remplacer les antipaludiques de synthèse dans la lutte contre la maladie de Lyme, sans leurs effets secondaires (ex : plaquenil).
  - **Cardère** : recommandée par les spécialistes de la maladie de Lyme ; peut provoquer de gros herx lorsqu'elle est absorbée pendant un traitement antibiotique.
  - **Chlorella** : algue riche en minéraux et capturant les toxines de la borrélia, les métaux lourds et les polluants chimiques (ainsi que certains médicaments !)
  - **Extrait de Pépin de Pamplemousse (EPP)** : antifongique et antiseptique ; des études en cours prouveraient son efficacité dans la maladie de Lyme ; inhiberait en partie les antipaludiques naturels ou de synthèses (incompatibilité).
  - **Griffe du chat (*Uncaria tomentosa*)** : stimule le système immunitaire, notamment les lymphocytes CD57, fréquemment recommandée par les spécialistes de la maladie de Lyme
- **Autres plantes (liste non limitative)**
  - **Ail** : lutte contre les infections (dont Lyme et les co-infections) et les candidoses
  - **Artichaut** : protection du foie et de la vésicule biliaire
  - **Eleuthérocoque** : stimule le système immunitaire, redonne de l'énergie, diminue l'inflammation
  - **Ginkgo** : active la circulation du sang dans les extrémités, stimule la mémoire et la concentration
  - **Ginseng** : procure de l'énergie, stimule le système immunitaire
  - **Radis noir** : facilite la digestion, augmente la production de bile
  - **Spiruline** : algue procurant de l'énergie, riche en minéraux et vitamines, source naturelle importante de vitamine B12 (généralement déficiente pour les patients atteints de neuroLyme)
- **Huiles essentielles**
- **Vermifuges** (Fluvermal…)

Traitements alternatifs

Sources

Généralités

1. Berweiler D. “Therapieplan für die erfolgreiche naturheilkundliche Borreliose Behandlung“ (2007)
2. Buhner H.S. “Healing Lyme“ (2005)
3. Singleton K.B. “The Lyme Disease Solution“ (2009)
4. Zhang Q.et. Y. “Lyme Disease and Modern Chinese Medicine“ (2006)

Artémisine (*artemisia annua*)

1. Eckstein-Ludwig, U. et al. Artemesinins target the SERCA of Plasmodium falciparum, Nature 2003;424(6951):957-61
2. Gordi et al. Artemesinin pharmacokinetics and efficacy in uncomplicated malarial patients treated with two different dosage regimens, Antimicrobial Agents Chemother 2002;46(4):1026-31
3. Hatimi, S. et al. In vitro evaluation of antileishmania activity of Artemesia herba Asso, Bull Soc Pathol Exot 2001; 94(1):29-31
4. Jung, M. et al. Recent advances in artemesinin and its derivatives as antimalarial and antitumor agents, Curr Med Chem 2004;11(10):1265-84
5. Kim, J. et al. In vitro antiprotozoal effects of artemesininon Neospora caninum, Vet Parasitol 202;103(1-2):53-63
6. Singh NP, Lai HC. Synergistic cytotoxicity of artemisinin and sodium butyrate on human cancer cells. Anticancer Research, 2005, 25:4325–4331
7. Wong, J. et al. Therapeutic equivalence of a low dose artemesinin formulation in falciparum malaria patients, Journal of Pharmacy and Pharmacology 2003;55(2):193
8. “Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falsiparum“, Nature 2003; 424(6951):957-61

Le microbe n’est rien, le terrain est tout…

SUPPORT À L’ANTIBIOTHÉRAPIE

Support à l'antibiothérapie

- **Probiotiques**
  - *Lactobacillus*, *Bifidus*, *Saccharomyces boulardii*… → Eviter les candidoses (indispensable) et éviter les diarrhées
- **Vitamines et minéraux (liste non limitative)**
  - **Vit. A, B, C, D** :
    - Carences fréquentes en B12, B6… (Lyme chronique)
    - Vit. C : 500-2 000 mg/j en une ou plusieurs prises
    - Vit. D : carences quasi systématiques → ampoule à prendre tous les mois ou tous les 2 mois
  - **Mg** : carences fréquentes (400-1 000 mg/j)
  - **Co Q10** : combat le stress oxydatif, procure de l'énergie (100-400 mg/j)
  - **Zinc** : 50 mg/j
  - **Sélénium** : 100-300 mg/j

    → Corps carencé

    → Fatigué de lutter contre une infection, parfois chronique depuis des années

    → Stress oxydatif

Les antibiotiques restent inefficaces dans un corps carencé, fatigué, stressé, immunodéprimé.

- **Sources principales :**

1. Singleton K.B. "The Lyme Disease Solution" (2009)
2. Nicolaus C., 1st French workshop, 23/06/2012

L'alibi de l'impuissance…

« SYNDROME POST-LYME »

« Syndrome post-Lyme »

- **Très nombreuses études démontrant :**
  - Persistance de l'infection dans le corps
  - Antibiothérapies courtes sur des Lyme chroniques : inefficaces
  - Antibiothérapies longues : efficaces
    - → *Traitement d'un Lyme chronique est comparable aux traitements de la tuberculose, de la fièvre Q ou de la lèpre : multi-antibiothérapie de longue durée.*

  => <u>Le « syndrome Post-Lyme » n'existe pas : il s'agit d'une persistance de l'infection.</u>

- **Autre formulation :**

  Le diagnostic du « syndrome Post-Lyme » ne peut être posé sur un patient ayant eu un diagnostic de borréliose tant qu'une multi-antibiothérapie de plusieurs mois n'aura été dispensée et tant que cette multi-antibiothérapie ou une modification de ce traitement provoque un effet Jarisch-Herxheimer, même faible, ou une amélioration des symptômes du patient, même faible.

  Au vu des connaissances actuelles, il n'existe pas de traitement standard pour le traitement d'une borréliose chronique. Le praticien se doit d'adapter le traitement pour chaque malade en fonction des réponses de son organisme.

L'entraide entre pathogènes…

CO-INFECTIONS

Co-infections

Bartonellose ou maladie des griffes du chat

- **Origine des co-infections :**
  - Provenant de la morsure de la tique :
    - *Bartonella, Babesia, Mycoplasma, Ehrlichia…*
  - Infections latente réveillée par la borréliose (système immunitaire fatigué) et
  - Infections opportunistes (SI fatigué) :
    - *Mycoplasma (pneumoniae, fermentans…), Chlamydia pneumoniae/trachomatis,* CMV, MNI…
- **Problématiques :**
  - Diagnostic parfois difficile (*Bartonella*, *Mycoplasma*, *Babesia*…)
  - Complique le traitement
- **Traitements :**
  - Tétracyclines : efficaces contre presque tout (sauf *Babesia*)
  - Antipaludéens : contre la *Babesia*
  - Rifampicine : contre *Bartonella* et *Ehrlichia*

→ **Un Lyme persistant implique presque toujours une ou plusieurs co-infections.**

Co-infections (pour info)

Co-infection	Symptômes	Traitement
Ehrlichia/ anaplasma	Début rapide de la maladie avec fièvre, céphalées et prostration, céphalées "aigües, en coups de poignards et souvent localisées derrière les yeux", douleurs musculaires, sans douleurs articulaires, symptômes neurologiques (durée: 1 à 60 jours) jusqu'au décès, rarement démangeaisons vasculaires diffuses, incluant paumes et plantes de pieds (<10%)	• Macrolides (**Azithromycine, Clarythromycine**) • Tétracycline (**Doxycycline, Minocycline**) • Quinolones (Ciprofloxacine, Levofloxacine) • Rifampicine
Babesia	Début rapide de la maladie avec fièvre importante, céphalées (pouvant être fortes, omniprésentes, ressenties dans toute la tête, comme dans un étau), sueurs (habituellement nocturnes, mais pouvant aussi être diurnes), épuisement (aggravé lors d'effort), "manque d'air", besoin de soupirer et respirer profondément, toux sèche sans raison apparente, raideur du cou, nausée, appétit diminué, fatigue, sensation de faiblesse, épuisement permanent aggravé pendant un stress, vertiges, anémie hémolitique, hémoglobinurie, rarement hépatosplénomégalie, douleurs musculaires, stupeur mentale et ralentissemnt des réactions et réponses, hypercoagulabilité, douleurs au ventre, instabilité émotionnelle, „stupeur mentale", problèmes rénaux, dyspnée, symptômes grippaux possiblement létaux !	• Clindamycine • Malarone • Atovaquone • Lariam • **Plaquénil (Hydroxychloroquine)** 2x200 mg/jour • **Artémisinine** 2x400 mg/jour
Bartonella	Céphalées (80%), fatigue (100%), amyostasia, spasmes musculaires, tremblements, crises, fièvre le matin (30%, en poussées jusqu'à 6 semaines, sinon 1 – 3 semaines), gonflement des glandes lymphatiques, arthralgies (souvent), myalgies, insomnies, dépression, agitation, sautes d'humeur importantes, aliénation, manque de concentration et vigilance, fatigue, anxiété, emportement, comportement antisocial, agitation, gastrite, symptômes intestinaux, plante des pieds douloureuses (principalement le matin), nodules sensibles sous-cutanés le long des extrémités, occasional lymphadenopathie occasionnelle et sueurs légères; Complications: endocardite, rétinite, épilepsie, méningite aseptique, hépatosplénomegalie	• Macrolides (**Azithromycine**, **Clarythromycine**) • Tétracycline/**Doxycycline** • Quinolones (Ciprofloxacine, Levofloxacine) • Rifampicine • Ceftriaxone/Cefotaxime

Co-infections (pour info)

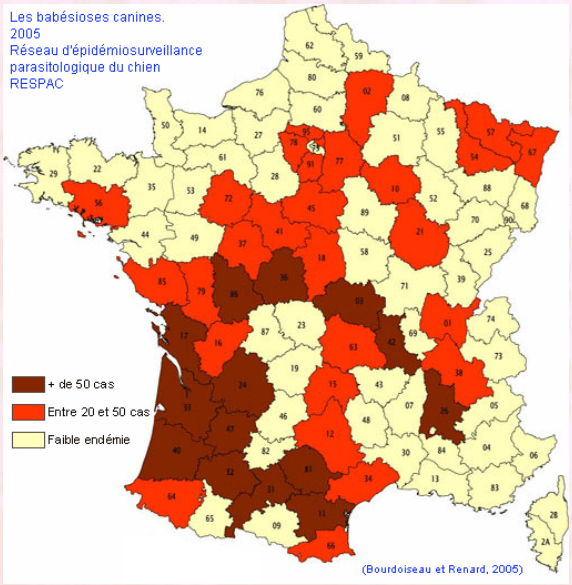
Co-infection	Symptômes	Traitement
Rickettsies	Fièvre, adénite, exanthème Complications : peri-/myocardites, insuffisance rénale, pneumonie, encéphalite, hémorragie gastrointestinale, anémie, hépatite, myalgies	• **Doxycycline**/Tétracycline • Ciprofloxacine • Chloramphenicol • Erythromycine (enfants)
Chlamydia pneumoniae	**Toux, faible douleur à la gorge, voix rauque, sinusite,** pneumonie atypique, meningoencephalite, bronchiolitis obliterans, myocardite, syndrome de Guillain-Barre	• Macrolides (**Azithromycine, Clarythromycine**) • **Doxycycline/Minocycline** • Levofloxacine • **Metronidazol**
Chlamydia trachomatis	Cervicite, **stérilité**, uréthrite, trachome, conjunctivite aigüe („conjonctivite de piscine "), lymphogranulomatose, arthrite, ténosynovite	• Macrolides (**Azithromycine, Clarythromycine**) • **Doxycycline/Minocyline** • **Metronidazol** • Levofloxacine, Ciprofloxine, Moxifloxacine
Mycoplasma	Fatigue (100%), fièvre, douleurs articulaires, gonflement des articulations, douleurs musculaires, céphalées, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle, manque de concentration, perte de mémoire, autisme	• Macrolides (**Azithromycine, Clarythromycine**) • **Doxycycline/Minocycline** • **Metronidazol** • Levofloxacine, Ciprofloxacine

Source : Dr A. Schartzbach, 1st french workshop, 23/06/2012

Co-infections par les tiques en France

Sources

1. Bourdoiseau G, Renard N. Épidémiologie : résultat d'une enquête en France sur les cas suspectés ou confirmés de babésiose. Le Nouveau praticien Canine-féline 2005,24;305-310
2. Vayssier-Taussat M., Co-infections bactériennes des tiques : marqueurs moléculaires et évaluation des risques en milieu naturel. INRA, Séminaire bilan programme zoonoses. Sept. 2004
3. INVS Franche-Comté, Surveillance des maladies transmises par les tiques en Franche-Comté 2010-2012 : Informations sur les maladies : borréliose de Lyme, encéphalite à tiques, rickettsioses de type TIBOLA ou LAR, anaplasmose humaine, tularémie, fièvre Q. http://www.fc-sante.fr/clefc/tiques_Cire/4-Plaquette_infos%207maladies.pdf



Babésiose canine, nombre de cas/vétérinaire

400 000 chiens infectés/an par la babésiose. Combien d'humains ?

Pour l'avenir…

RECHERCHE

Recherche

- **Etudier les mécanismes de *Borrelia* dans le corps**
  - Déjoue le système immunitaire
  - Affinité pour tous les tissus et grande mobilité
  - Formes kystiques, L, spirale libre
  - Neurotoxine
- **Trouver une méthode de diagnostic fiable**
- **Mettre au point d'un vaccin**
- **Rechercher des thérapies innovantes :**
  - Virus phagocytes
  - Absorbant d'endotoxines
  - … ?

→ **Créer une UMR spécifique** (indépendante du CNR !)

Pour avoir le droit et les moyens de se soigner dignement…

RECONNAISSANCE DE LA MALADIE PAR LES INSTANCES NATIONALES

Reconnaissance légale de la maladie

- **Liste des affections de longue durée (art. D 322-1 du Code de la SS)**
  - Sont présents : lèpre, HIV, tuberculose…
  - Est absent : Lyme chronique

  → *Pourtant, aucune différence : maladies infectieuses nécessitant un traitement long !*
- **Création de structures de soins spécifiques**
  - Similaires aux sanatoriums de la tuberculose (art. D. 3112-6 et suiv.)
  - Synergie de soins et centre de recherche appliquée
- **Création d'un chapitre « *Lutte contre les zoonoses* » dans le Code de la SP**
  - chapitre II bis à créer : dans la troisième partie, du titre Ier du livre Ier dans les parties lég. et régl.
- **Non application de la campagne « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* » pour la borréliose**
  - Arrêt des poursuites engagées par la SS contre les médecins qui font leur travail !

Pour une gestion performante…

ASPECTS FINANCIERS

Aspects financiers

- **Phase primaire versus prévention**
  - Exemples :
    - Doxycycline 400 mg/j : 31,08 €/mois
    - Amoxicilline 6 g/j : 67,88 €/mois
  - Coûts annuels :
    - 65 000 malades avec doxycycline à 400 mg/j = 2 millions d'€/an
    - Coût SS = 1,2 millions d'€/an
  - Comparaison :
    - 1,2 millions d'€/an = 120 millions de plaquettes de prévention !!!

Aspects financiers

- **Phases secondaire ou tertiaire (1 an de traitement combiné)**
  - Exemple traitement combiné :
    - Doxycycline 400 mg/j : 31,08 €/mois
    - Azithromycine 500 mg/j : 99,90 €/mois
    - Hydroxychloroquine 200 mg/j : 5,03 €/mois

    Total antibiotiques = 136,01 €/mois

    Total =236 €/mois
    - Consultation (1 tous les 3 mois) + Examens (1/mois) + Probiotiques + Vitamines = **100 €/mois**

    - **Total coût SS = 110 €/mois → 1 320 €/an/malade → 858 millions d'€ pour traiter les 650 000 malades chroniques**

  - Bénéfice :
    - retour à la vie active,
    - plus besoin de RSA ou de chômage
    - plus besoin d'allocations handicapés (AAH) [8,2 Mds d'€ pour 1 million de bénéficiaires en France]

- **Comparaison**
  - Antidépresseurs : 1,4 Mds d'€/an
  - SEP : 20 k€/an/malade → 2 Mds d'€/an tous les ans
    - Si 20% de SEP sont des borrélioses : **économie de 400 Millions d'€/an tous les ans**
  - Alzheimer : 13 k€/an/malade →2,9 Mds d'€/an tous les ans (coût SS) + 3,2 Mds d'€/an (plan Alzheimer 3)
    - Si 20% des Alzheimer sont des borrélioses : **économie de 580 Millions d'€/an tous les ans** (hors plan Alzheimer)

=> Financement gagnant dès la 1ère année

Aspects financiers

Sources

1. Briot Maryvonne, Rapport parlementaire sur le bon usage des médicaments psychotropes, 2006 + articles de presse pour le chiffre 2011 http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/antidepresseur-memo-metropole-sept2010.pdf
2. Cour des comptes, La lutte contre la maladie d'Alzheimer : une politique de santé publique à consolider, La Documentation Française, 2013
3. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo-antalgiques-cout-metropole-2010.pdf
4. http://www.edimark.fr/publications/articles/le-cout-de-la-sclerose-en-plaques-the-cost-of-multiple-sclerosis/12231

Les racines de la connaissance…

FORMATION ET INFORMATION DES MÉDECINS

Formation et information des médecins

- **Formation initiale des médecins**
  - Prévoir plus d'une 1/2h !
  - Intégrer les nouvelles connaissances scientifiques
  - Intégrer le traitement des borrélioses chroniques et des co-infections
  - Bannir le « syndrome Post-Lyme »
- **Formation continue des médecins en exercice**
  - Idem formation initiale des jeunes médecins
  - Prévoir un document spécifique, remplaçant le consensus de 2006 :
    - Diagnostic
    - Traitement (dont borréliose chronique)

Merci !