

COMMUNICATION

Sémiologie persistante polymorphe après piqûre de tique : maladie de Lyme ?

MOTS-CLÉS : MALADIE DE LYME. *BORRELIA*. CO-INFECTIONS. MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES.

Persistent polymorphic symptomatology after tick-bite: Lyme disease?

KEY-WORDS : LYME DISEASE. *BORRELIA*. COINFECTION. TICK-BORNE DISEASES.

Christian PERRONNE*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

*Les formes classiques de la maladie de Lyme sont généralement faciles à gérer, mais des situations médicales se présentant sous forme de symptômes polymorphes non spécifiques, en majorité subjectifs, peuvent être déroutantes pour les médecins. Des problèmes sérieux dans la mise au point des tests sérologiques ont été analysés dans le rapport de 2014 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Un rapport de 2016 de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) souligne que dans toutes les études sur les sérologies, les populations sont mal définies rendant difficile l'interprétation des sensibilités et spécificités alléguées et qu'il faut en confronter les résultats aux données cliniques. Chez ces malades souffrant de symptomatologies chroniques mal identifiées, tout n'est pas Lyme. Il existe de nombreuses borrélioses dues à des espèces variées de *Borrelia*. Il existe des co-infections possibles avec d'autres bactéries ou parasites (*Anaplasma*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, *Neoehrlichia*, *Babesia*, etc.). Il faudrait pouvoir utiliser des tests de diagnostic direct par isolement de la bactérie ou du parasite (amplification des acides nucléiques, séquençage à haut débit, etc.), mais ces tests ne sont pas disponibles en routine. De la recherche fondamentale s'avère donc indispensable. En pratique, devant un malade suspect de Lyme chronique et dont on n'a pas de confirmation diagnostique, il faut s'acharner à trouver des critères objectifs de maladie organique. Il faut éliminer un autre diagnostic par un examen clinique complet et une exploration appropriée. Si l'on n'a toujours pas d'orientation diagnostique précise, il faut proposer un traitement antibiotique d'épreuve. La réponse au traitement peut être difficile à évaluer rapidement, en raison de l'évolution cyclique des symptômes et de leur exacerbation très fréquente, déclenchée par les anti-infectieux. Plusieurs publications montrent des résultats contradictoires concernant le traitement anti-infectieux de la maladie de Lyme chronique. Pour montrer des résultats significatifs, les critères d'évaluation doivent être précis. La durée du traitement doit être suffisante. Des études cliniques sont nécessaires pour évaluer les meilleurs médicaments efficaces pour le traitement d'entretien en cas de symptomatologie persistante.*

* Département des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches.

Article reçu le 16 août 2016, accepté le 19 septembre 2016

SUMMARY

Classical forms of Lyme disease are usually easy to manage, but medical conditions presenting with nonspecific pleomorphic symptoms, mainly subjective, may be disturbing for physicians. Serious problems in the development of serological tests were analyzed in a report published in 2014 by the French High Council for Public Health (Haut Conseil de la Santé Publique, HCSP). A report from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) published in 2016, underlined that in serology-based studies, populations were poorly defined, leading to a difficult interpretation of quoted sensibilities and specificities, and that these results should be interpreted in the light of clinical data. In patients suffering from chronic poorly identified symptomatology, Lyme disease is not the only possible diagnosis. Numerous borreliosis are due to various species of Borrelia. Co-infections with other bacteria or parasites (Anaplasma, Bartonella, Ehrlichia, Neoehrlichia, Babesia, etc.) are possible. Tests providing a direct diagnosis through the isolation of the bacterium or the parasite (polymerase chain reaction, high throughput sequencing, etc.) should be developed. Today these tests are not available in routine practice. Thus, fundamental research needs to be developed. In clinical practice, when a patient is suspected to suffer from chronic Lyme disease without any confirmation of the diagnosis, a physician should actively search objective criteria for an organic disease. A full complete clinical examination and appropriate investigations should discard another diagnosis. In absence of a clear diagnostic orientation, an empiric antibiotic treatment should be started. The response may be difficult to assess rapidly, due to the cyclic evolution of symptoms and of their frequent exacerbation, consequence of the anti-infectious drugs action. Several publications studying the efficacy of anti-infectious treatment of chronic Lyme disease gave contradictory results. The evaluation criteria must be precise to provide significant results. The duration of treatment should be long enough. New clinical studies are necessary in order to evaluate the best drugs able to be efficient for the maintenance phase treatment, in case of persistent symptoms.

La maladie de Lyme, causée par *Borrelia burgdorferi* et transmise par les tiques, a d'abord été considérée comme un événement récent, rare et régional. Nous avons maintenant la preuve que des bactéries très similaires ont infecté les humains au cours de la période glaciaire. Bien que le traitement antibiotique pour la maladie de Lyme soit efficace chez certains patients, en particulier pendant la phase précoce de la maladie, de nombreux patients souffrent d'une symptomatologie chronique avec persistance et évolution des signes et symptômes. Il n'existe pas en routine de test pour vérifier la persistance des *Borreliae*. De plus, d'autres microorganismes persistants, le plus souvent non détectables avec les techniques biologiques actuelles utilisées en routine, peuvent jouer un rôle dans la persistance des symptômes. La physiopathologie des syndromes chroniques après la maladie de Lyme, traitée selon les recommandations actuelles, est encore débattue [1,2].

Les pièges diagnostiques dans la pratique de routine

Les formes classiques de la maladie de Lyme sont généralement faciles à gérer, mais des situations médicales se présentant sous forme de symptômes polymorphes non spécifiques peuvent être déroutantes pour les médecins. Très souvent, les symptômes sont en grande majorité subjectifs. La maladie de Lyme chronique, ayant souvent comme fond commun fatigue intense et douleurs chroniques, peut mimer des maladies inflammatoires ou dégénératives chroniques, y compris une large gamme de maladies auto-immunes. Bien que les praticiens, même les plus chevronnés, de toutes les spécialités médicales ont vraisemblablement rencontré des cas de maladie de Lyme, ils ne l'ont souvent pas reconnue. Un obstacle majeur est que seulement 25% des patients rapportent une histoire de morsure de tique et seulement 50% présentent un érythème migrant primaire, la lésion initiale pathognomonique. Cette lésion peut passer inaperçue ou être prise pour une "piqûre d'insecte" ou une "éruption allergique". Les mini-érythèmes migrants ont peu de chance d'être diagnostiqués.

Les infections inapparentes et leur rôle dans la physiopathologie de certaines maladies d'étiologie incertaine

Charles Nicolle, travaillant à l'Institut Pasteur de Tunis et lauréat du prix Nobel en 1928, a montré un grand intérêt pour le concept d'infections inapparentes comme le typhus, la syphilis et les fièvres récurrentes à *Borrelia* sp. L'ulcère gastroduodéal est un autre exemple du lien caché entre une infection inapparente due à une autre bactérie spiralée, *Helicobacter pylori*, et une maladie chronique. *B.burgdorferi* peut persister dans les tissus, même après traitements antibiotiques, comme les modèles animaux l'ont prouvé et comme cela a été souvent démontré chez l'homme [3-10]. En effet les formes dormantes et persistantes de bactéries de plusieurs genres peuvent échapper à l'effet bactéricide des antibiotiques et être responsables d'infections latentes. *B. burgdorferi*, ayant une structure génétique complexe, est un micro-organisme hautement adaptable capable de se soustraire à la réponse immunitaire par des processus variés. Elle peut survivre en extracellulaire comme en intracellulaire. La complexité de la maladie de Lyme nécessiterait des méthodes diagnostiques de haute qualité, cependant la sérologie est toujours le seul outil de diagnostic disponible en pratique. Les données historiques, géographiques et microbiennes récentes montrent que des cas de syndromes chroniques post-piqûre de tique sont probablement dus à des agents pathogènes multiples et que ces infections inapparentes nécessitent une approche nouvelle.

Chez un malade en errance diagnostique chez qui l'on suspecte une maladie de Lyme chronique ou une maladie apparentée, il faut tout d'abord réaliser une sérologie de Lyme, malgré sa qualité insuffisante.

Pour les formes persistantes de la maladie correspondant aux phases secondaires et tertiaires, la sérologie reste le principal outil diagnostique [11-13]. La Société Américaine de Maladies Infectieuses (IDSA), relayée en Europe par l'Action concertée européenne sur la maladie de Lyme (EUCALB) a recommandé pendant longtemps un test à deux étapes, la première étape étant un test Elisa utilisant un sonicat brut de la souche B31 de *Borrelia burgdorferi*, dérivée de tiques et cultivée in vitro. Si l'Elisa est positif, une confirmation par une immuno-empreinte (Western blot) IgG et IgM est nécessaire. Selon leurs recommandations, l'immuno-empreinte ne doit pas être effectuée si l'Elisa est négatif. Cependant, en 2011, les CDC ont modifié leurs recommandations reconnaissant qu'une immuno-empreinte IgG positive, malgré un Elisa négatif, était un critère diagnostique pour la maladie de Lyme. Mais la plupart des praticiens utilisent encore le test à deux étapes, malgré la mauvaise sensibilité des tests Elisa, soulignée dans les publications scientifiques, allant de 34% à 70,5%. Ces recommandations de l'IDSA n'ont plus cours aux Etats-Unis depuis février 2016, remplacées par celles de l'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) [14,15]. L'étalonnage des tests est un sujet crucial.

Calibrage de la sérologie

Lorsque la sérologie de Lyme a été mise au point, aucune méthode fiable n'était disponible pour être utilisée comme étalon. Comme la plupart des signes et symptômes ne sont pas spécifiques, aucun score de diagnostic clinique fiable n'a pu être établi. Le faible rendement de la culture et la difficulté à utiliser cette technique étaient d'autres obstacles majeurs. Ainsi il est très difficile d'obtenir des populations de malades ou de témoins identifiés avec certitude, ce qui rend aléatoire les tentatives de mesure d'une sensibilité et d'une spécificité de la méthode sérologique utilisée. Une valeur seuil de positivité pour les tests sérologiques a dû être déterminée arbitrairement, de façon pragmatique, sur les donneurs de sang. Ainsi, comme cela a été rappelé par Marc Assous lors de la Conférence de consensus française de 2006, l'EUCALB a imposé en Europe que la sérologie de Lyme soit étalonnée par région sur 100 donneurs de sang en bonne santé en veillant à ce que la méthode ne dépiste jamais plus de 5% de sujets testés [16]. Cette valeur arbitraire ne correspond pas à une spécificité au sens scientifique du terme. À la fin des années soixante-dix, quand la maladie de Lyme a été découverte, elle était considérée comme un phénomène rare et régional. On peut donc comprendre qu'initialement un faible taux de prévalence ait été décidé arbitrairement, car les experts craignaient que les sérologies produisent trop de faux positifs. Le problème est que cette décision initiale n'a jamais été remise en cause malgré l'évolution des données de la science.

Par ailleurs, la sensibilité est difficilement mesurable, en l'absence de populations de malades définies. On se contente souvent d'une « validation » sur un échantillon de sérums connus pour être très positifs, ce qui représente un biais majeur et n'est absolument pas représentatif de la population générale des malades, avec la variété de leurs symptômes souvent non spécifiques et subjectifs. De plus, certains utilisent les résultats de publications de cohortes de patients atteints de formes articulaires ou dermatologiques, cohortes pour lesquelles il était obligatoire d'avoir une sérologie de Lyme positive pour être inclus. Le chiffre de 100% de séropositifs dans ces cohortes ne saurait en aucun cas être considéré comme une « sensibilité » du test, mais bel et bien comme un biais de recrutement. Le diagnostic des formes neurologiques ou neuroborrélioses de Lyme est souvent tout

particulièrement difficile à prouver. La sensibilité des index de sécrétion intrathécale d'anticorps (mesure des anticorps spécifiques dans le liquide cérébro-spinal) est comprise entre 55 et 80%. Dans une étude suédoise, les anticorps n'étaient présents dans le sérum que chez 23% des enfants présentant une neuroborréliose [13]. Dans deux essais cliniques majeurs sur la maladie de Lyme, de nombreux patients inclus étaient séronégatifs (40% dans la première étude) [17,18]. De nombreux cas de malades de Lyme chez qui on a isolé les *Borreliae* et chez qui la sérologie de Lyme était négative sont publiés [19,20].

Ces problèmes sérieux dans la mise au point des tests sérologiques ont été bien analysés dans le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique, publié en 2014 [21]. Ce rapport souligne que 20 tests Elisa sur 33 et 4 tests par immuno-empreinte sur 13 commercialisés en France n'étaient pas fiables. Un rapport de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), publié en avril 2016 fait un état des lieux des tests sérologiques disponibles en Europe et de leurs méthodes de validation [22]. Ce rapport souligne que dans toutes les études, les populations sont mal définies rendant difficile l'interprétation des sensibilités et spécificités alléguées. Il souligne que des études à fort risque de biais avaient été utilisées. Le rapport dit que, faute de mieux aujourd'hui, on peut utiliser ces sérologies mais en les confrontant aux données cliniques et qu'il est indispensable de lancer de nouvelles études avec des populations bien définies.

Les causes possibles de séronégativité

Plusieurs facteurs responsables de séronégativité ont été identifiés dans les cas confirmés de maladie de Lyme: (I) le niveau arbitraire du seuil des tests, (II) la séquestration des anticorps par des immuns complexes, (III) la grande variété d'espèces et sous-espèces de *Borrelia* qui co-existent dans les différentes parties du monde et (IV) les co-infections avec d'autres agents pathogènes qui peuvent être responsables de certains ou de l'ensemble des symptômes [23-24].

Chez ces malades souffrant de symptomatologies chroniques mal identifiées, tout n'est pas Lyme :

- **Il existe de nombreuses borrélioses.** Le complexe *B. burgdorferi* sensu lato comprend : *B. burgdorferi* sensu stricto (avec sa diversité génétique), *B. afzelii*, *B. garinii* (plusieurs sérotypes) et d'autres espèces isolées dans différentes parties du monde. Certaines de ces espèces ont été isolées chez des patients symptomatiques. *B. spielmanii* a été isolée lors de lésions cutanées précoces. *B. bavariensis*, *B. bisettii*, *B. valaisiana*, *B. americana*, *B. andersonii*, *B. lonestari* et, plus récemment, *B. kurtenbachii* ont été isolées à partir de patients atteints de syndromes proches du Lyme [13]. Le rôle pathogène de *B. lusitaniae*, isolée dans un cas de vascularite, reste à être étayé. Malgré cette diversité de souches, la plupart des tests disponibles dans le commerce reposent toujours sur l'isolat princeps B31 de *B. burgdorferi* isolé en 1982 dans le nord-est des Etats-Unis. *Borrelia miyamotoi*, récemment découverte, phylogénétiquement proche des *Borreliae* responsables des fièvres récurrentes, est maintenant reconnue comme une cause de syndrome comparable à la maladie de Lyme ou de fièvre récurrente en Asie, Europe et Amérique du Nord. Habituellement, elle ne donne pas de réaction croisée avec les sérologies de *B. burgdorferi*. Une espèce nouvellement découverte, dont le nom proposé est *Borrelia mayonii*, a été isolée récemment aux Etats-Unis chez des malades atteints de maladie de Lyme [25]. Aucun outil diagnostique n'est disponible pour la détection en routine de *B. miyamotoi* ou *B. mayonii*.

Une illustration des limites de la sérologie est l'exemple écossais. En Grande Bretagne, la sérologie officielle détecte encore moins de malades que sur le continent. Cela n'est pas le constat des praticiens de terrain au contact des malades. Un chercheur écossais a nettement amélioré la sensibilité de l'immuno-empreinte en utilisant des souches locales écossaises de *Borrelia* pour réaliser ses sérologies [26,27].

- **Il faut aussi rechercher des co-infections avec d'autres bactéries ou parasites.** Les co-infections avec d'autres microbes ajoutent à la complexité de ces syndromes persistants. Parmi les patients atteints de maladie de Lyme précoce aux Etats-Unis, de 2% à 12% étaient également atteints d'anaplasmose granulocytaire humaine, et 2% à 40% d'une parasitose, la babésiose. On peut isoler de façon anecdotique chez des malades, quand cela est recherché dans un laboratoire disposant de techniques appropriées, divers micro-organismes. L'espèce *Bartonella henselae*, bien connue chez l'homme, a été isolée chez quelques malades, mais le plus surprenant est que l'on a isolé aussi des espèces animales jusqu'alors inconnues en pathologie humaine : *Bartonella doshiae*, *Bartonella schoenbuchensis* et *Bartonella tribocorum* [28]. On peut isoler aussi : *Ehrlichia* sp., *Rickettsia* sp., *Francisella tularensis* ou *Coxiella burnetii*. Une nouvelle bactérie pathogène liée aux morsures de tiques, *Neoehrlichia mikurensis*, a été découverte en Suisse puis retrouvée chez des malades en Suède atteints de lymphomes ou de maladies auto-immunes [13].

Il faudrait pouvoir utiliser des tests de diagnostic direct par isolement de la bactérie ou du parasite, mais ces tests ne sont pas disponibles en routine.

La culture de *B. burgdorferi* ou une détection de son génome par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN ou PCR) peut occasionnellement confirmer le diagnostic clinique chez les patients séronégatifs, mais ces techniques peu utilisées aujourd'hui, ne sont habituellement pas assez sensibles pour être considérées comme méthode diagnostique fiable, en particulier en routine. Cela pourrait changer, car certains travaux de recherche font espérer l'amélioration de la sensibilité des TAAN, dont certains sont utilisés en biologie vétérinaire. En conséquence, de nombreux patients souffrant de signes et symptômes compatibles avec la maladie de Lyme, mais dont le test est négatif, pourraient enfin bénéficier d'un diagnostic microbiologique.

En pratique, devant un malade suspect de Lyme chronique et dont on n'a pas de confirmation diagnostique, il faut s'acharner à trouver des critères objectifs de maladie organique.

On peut retrouver une lymphopénie, des anomalies discrètes du liquide cérébro-spinal, des tests neuro-cognitifs prouvant des troubles des fonctions supérieures, des anomalies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire ou à l'imagerie cérébrale par tomographie par émission de positons (PET-scan ou scan-TEP) ou par tomographie d'émission mono-photonique (SPECT-scan ou scan-TEMP) ou la mesure du débit sanguin cérébral [29-31]. Les potentiels évoqués représentent une technique assez sensible pour objectiver des perturbations neurologiques.

Il faut éliminer un autre diagnostic par un examen clinique complet et une exploration avec l'aide des examens complémentaires appropriés.

Si l'on n'a toujours pas d'orientation diagnostique précise, il faut proposer, comme le propose le Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique de 2014, un traitement antibiotique d'épreuve.

Cette démarche diagnostique par traitement d'épreuve, qui reste courante pour la tuberculose par exemple, est considérée comme pertinente pour les neuroborrélioses [32]. Les cliniciens, nombreux à refuser de traiter sans preuve, préfèrent le plus souvent se retrancher sur un diagnostic communément admis mais peu étayé (« viral », « idiopathique », « auto-immun », « dégénératif », « inflammatoire » ou « psychosomatique »).

La réponse au traitement d'épreuve peut être difficile à évaluer au début.

En effet, l'exacerbation des signes et symptômes est un événement fréquent lors du traitement antibiotique de la maladie de Lyme, rendant difficile l'évaluation rapide de l'efficacité du traitement. Les exacerbations aiguës au début du traitement, connus comme la réaction de Jarisch-Herxheimer, ont été bien décrites. Les exacerbations au cours du traitement antibiotique prolongé de la maladie de Lyme chronique s'observent dans au moins les trois-quarts des cas, peuvent être d'apparition rapide, mais peuvent aussi se produire plus tard dans le cours du traitement. Ces exacerbations peuvent avoir une évolution cyclique pendant des semaines ou des mois avant de disparaître progressivement. L'évaluation de l'efficacité des antibiotiques, par rapport au placebo, après plusieurs semaines de traitement peut ainsi être biaisée. En effet, certains patients traités, qui finiront par guérir, peuvent éprouver une exacerbation au moment de l'évaluation. Le second biais est lorsque l'outil utilisé pour l'évaluation est trop général, comme un score de qualité de vie, ce qui n'analyse pas les différentes catégories de signes et symptômes (généraux, articulaires, neurologiques, cardiaques, etc.). À un moment donné dans le temps, une certaine catégorie de signes ou symptômes peut avoir disparu et l'amélioration se maintiendra à long terme, tandis qu'une autre catégorie de signes et symptômes peut sembler s'aggraver transitoirement, conduisant à la conclusion erronée d'échec global.

Ainsi, plusieurs publications montrent des résultats contradictoires concernant le traitement de la maladie de Lyme chronique.

Plusieurs études ouvertes ont montré qu'une grande proportion de patients atteints de la maladie de Lyme chronique ont vu leur état s'améliorer après traitement antibiotique prolongé, avec un renforcement de l'effet en ajoutant de l'hydroxychloroquine [33-36]. Pour améliorer leur état, les patients avec une longue histoire de la maladie requièrent des traitements anti-infectieux plus longs. Plusieurs études randomisées ont tenté d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique comparativement à un placebo dans la maladie de Lyme chronique. Ces études ont montré une efficacité significative contre placebo si l'on mesure des signes précis et non un vague score de qualité de vie [37,38]. Dans l'étude de Krupp et coll., un traitement de quatre semaines par la ceftriaxone a amélioré le syndrome de fatigue, réévalué à 6 mois, avec une amélioration significative de 64% dans le groupe ceftriaxone contre 18,5% dans le groupe placebo ($P < 0,001$). Dans l'étude de Fallon et coll. qui incluait des patients atteints de troubles de la mémoire persistants après un traitement initial de trois semaines par la ceftriaxone, un retraitement de dix semaines par la ceftriaxone fut efficace, par rapport au placebo, dans l'amélioration de leurs fonctions cognitives ($P < 0,01$). Ces améliorations des troubles cognitifs ont été mesurées par des tests objectifs et corrélées à des modifications du débit sanguin cérébral mesuré par SPECT-scan [30]. Cependant, cet effet bénéfique fut transitoire et la différence entre les groupes retraités et les non-retraités disparut après 6 mois. Cet effet transitoire des antibiotiques pourrait être dû à la persistance

bactérienne. Ainsi, ces deux études randomisées, qui ont évalué des objectifs spécifiques précis, ont montré un effet bénéfique du traitement antibiotique.

A l'inverse, deux études randomisées qui ont partagé une méthodologie identique (l'une à deux bras antibiotique versus placebo, la deuxième à trois bras en incluant une association antibiotique-hydroxychloroquine), ont utilisé un score général de qualité de vie [17,18]. Elles n'ont donc rien pu montrer. De plus, ces deux études ont arrêté trop tôt les traitements à trois mois. Si l'on ne mesure pas de critère objectif précis, seule la prolongation du traitement au-delà de trois mois peut permettre de constater l'amélioration clinique ultérieure, puis la guérison dans les cas les plus favorables. La prolongation du traitement permet aussi de montrer que beaucoup de symptômes aggravés, mis sur le compte d'effets secondaires des anti-infectieux, ne sont en fait que des exacerbations plus ou moins prolongées qui finissent par disparaître avec la continuation du traitement. La conception des futures études randomisées devrait tenir compte de ces pièges potentiels, en prenant l'avis des médecins qui ont l'habitude de la prise en charge des malades atteints de Lyme chronique. Après l'amélioration clinique ou la guérison, obtenues par le traitement d'attaque, de nombreux patients rechutent, dans des délais très variables, d'où la nécessité de mettre au point des traitements d'entretien adéquates.

Des études cliniques sont nécessaires pour évaluer les meilleurs médicaments efficaces pour le traitement d'entretien de la maladie de Lyme chronique.

De nombreuses études ont montré les changements de formes de *B. burgdorferi* qui représentent des processus d'adaptation à l'environnement et aux agressions contre la bactérie [39,40]. Quelques études ont évalué in vitro quels médicaments sont capables de tuer les formes persistantes de *Borrelia* [41-46]. Le métronidazole et le tinidazole, qui ont une forte activité in vitro contre *B. burgdorferi*, sont également efficaces contre les formes kystiques de la bactérie [47]. La tigécycline est efficace contre les propagules, structures arrondies, de *B. burgdorferi*. Certains médicaments, qui ne sont pas des antibiotiques, notamment des antiparasitaires, des antifongiques et des antilépreux comme la clofazimine peuvent jouer un rôle contre les bactéries persistantes. Une petite étude clinique ouverte a été menée avec le fluconazole [48]. Un des médicaments les plus utilisés est l'hydroxychloroquine. L'hydroxychloroquine est capable d'augmenter l'activité bactéricide des antibiotiques dans le phagolysosome à l'intérieur des leucocytes, comme cela a été démontré pour *Mycobacterium tuberculosis* ou *Coxiella burnetii*. En outre, il a été montré que l'hydroxychloroquine a un effet inhibiteur direct contre *B. burgdorferi* et une action sur les formes kystiques [49]. En plus de cet effet antibactérien, l'hydroxychloroquine est principalement connue comme médicament anti-parasitaire et son efficacité clinique pourrait être due en partie à son activité contre les parasites responsables de co-infections, comme *Babesia*. L'étude des médicaments non antibiotiques efficaces devrait être incluse dans les programmes de recherche clinique. Ainsi la dapsons, antimycobactérien actif contre la lèpre, s'est révélée efficace dans une étude ouverte [50]. Cela pourrait être une réponse partielle à la crainte de développer une résistance aux antibiotiques dans le traitement des formes chroniques de la maladie de Lyme. Des études randomisées de qualité sont nécessaires.

Conclusion et perspectives

La grande complexité de la maladie de Lyme en fait une maladie extrêmement difficile à appréhender. Elle reste un défi diagnostique, même pour les cliniciens les plus avertis. L'absence d'un étalon pour le diagnostic rend la gestion des patients difficile et entrave sérieusement la capacité à produire des statistiques précises, d'autant plus que des syndromes similaires pourraient être dus à d'autres causes, dont des agents microbiens variés. Il est urgent de favoriser la recherche fondamentale et clinique qui serait le moyen le plus rentable de s'assurer que les patients soient correctement diagnostiqués et que les meilleures stratégies thérapeutiques soient mises au point. Le développement de nouvelles méthodes diagnostiques est une nécessité prioritaire. De nouvelles méthodes de TAAN et de nouvelles techniques génomiques, telles que le séquençage à haut débit,

pourraient s'avérer prometteuses. De nouvelles stratégies devraient être adoptées afin de déterminer les meilleurs traitements contre *Borrelia sp.* et les possibles co-infections. L'ajout d'un traitement d'entretien au traitement d'attaque est nécessaire chez certains patients. L'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements devrait non seulement porter sur les médicaments qui sont bien connus pour être efficaces contre les bactéries en croissance, mais aussi sur des médicaments qui peuvent être efficaces contre les bactéries persistantes, plus adaptés à la phase d'entretien du traitement.

RÉFÉRENCES

- [1] Perronne C. Lyme disease antiscience. Lancet Infect Dis. 2012; 12: 361-2. Doi: 10.1016/S1473-3099(12)70053-1
- [2] Borgermans L, Perronne C, Balicer R, Plasek O, Obsomer V. Lyme disease: time for a new approach? Br. Med J. 2015; 351. Doi:10.1136/bmj.h6520
- [3] Masters E, Lynxwiler P, Rawlings J. Spirochetemia after continuous high-dose oral amoxicillin therapy. Infect Dis Clin Pract. 1994; 3:207-8
- [4] Nanagara R, Duray PH, Schumacher HR Jr. Ultrastructural demonstration of spirochetal antigens in synovial fluid and synovial membrane in chronic Lyme disease: possible factors contributing to persistence in organisms. Hum Pathol. 1996; 27:1025-34
- [5] Phillips SE, Mattman LH, Hulinska D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. Infection. 1998; 26:364-7
- [6] Priem S, Burmester GR, Kamradt T, Wolbart K, Rittig MG, Krause A. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. Ann Rheum Dis. 1998. 57:118-21.
- [7] Straubinger RK. PCR-based quantification of *Borrelia burgdorferi* organisms in canine tissues over a 500-day postinfection period. J Clin Microbiol. 2000; 38:2191-9
- [8] Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:1728-36
- [9] Yrjänäinen H, Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. APMIS. 2010; 118:665-73
- [10] Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. PLoS ONE. 2012; 7: e29914. Erratum: PLoS ONE. 2012; 7. Doi: 10.1371
- [11] 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. 2011; 30:1027-32

- [12] Wojciechowska-Koszko I, Maczynska I, Szych Z, Giedrys-Kalemba S. Serodiagnosis of borreliosis: indirect immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. Arch Immunol Ther Exp. 2011; 59:69-77
- [13] Perronne C. Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. Front Cell Infect Microbiol. 2014. Doi: 10.3389/fcimb.2014.00074
- [14] Ferguson, J., Cure unwanted? Exploring the chronic Lyme disease controversy and why conflicts of interest in practice guidelines may be guidelines guiding us down the wrong path. Am J Law Med. 2012; 38:196-224
- [15] Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12:1103-35
- [16] Assous MV. Laboratory methods for the diagnosis of clinical forms of Lyme borreliosis. Med Mal Infect. 2007; 37:487-95
- [17] 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; 345:85-92
- [18] Berende A, Hofstede HJM ter, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. N Engl J Med. 2016; 374:1209-20.
- [19] Holl-Wieden A, Suerbaum S, Girschick HJ. Seronegative Lyme arthritis. Rheumatol Int. 2007; 27:1091-3
- [20] Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, Jones W, Shearer DM. Detection of *Borrelia* in archived sera from patients with clinically suspect Lyme disease. Int J Mol Sci. 2014; 15:4284-98
- [21] Haut Conseil de la Santé Publique. Borréliose de Lyme. Etat des connaissances. Avis & Rapport [En ligne]. 2014 Mars [consulté le 08/08/2016]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr> .
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). A systematic literature review on the diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis [En ligne]. 2016 April [consulté le 08/08/2016]. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/lyme-borreliosis-diagnostic-accuracy-serological-tests-systematic-review.pdf>
- [23] 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; 335:312-5
- [24] Brunner M. Report refuting value of immune complexes to diagnose Lyme disease is invalid. Clin Vaccine Immunol. 2006; 13:304-6
- [25] Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually

high spirochaetemia: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2016. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00464-8

- [26] Mavin S, Milner RM, Evans R, Chatterton JMW, Joss AWL, Ho-Yen DO. The use of local isolates in Western blots improves serological diagnosis of Lyme disease in Scotland. J Med Microbiol. 2007; 56:47-51
- [27] Mavin S, Evans R, Milner RM, Chatterton JMW, Ho-Yen DO. Local *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* strains in a single mixed antigen improves Western blot sensitivity. J. Clin. Pathol. 2009; 62:552-4
- [28] Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Féménia F, Raymond P, Croce O, La Scola B et al. Identification of novel zoonotic activity of *Bartonella* spp., France. Emerg Infect Dis. 2016; 22. Doi: 10.3201/eid2203.150269
- [29] Roche-Lanquetot MO, Ader F, Durand MC, Carlier R, Defferrière H, Dinh A, Herrmann JL, Guillemot D, Perronne C, Salomon J. Results of a prospective standardized study of 30 patients with chronic neurological and cognitive disorders after tick bites (in French). Med Mal Infect. 2008; 38:543-8. Doi:10.1016/j.medmal.2008.06.007
- [30] Fallon BA, Lipkin RB, Corbera KM, Yu S, Nobler MS, Keilp JG, Petkova E, Lisanby SH, Moeller JR, Slavov I, Van Heertum R, Mensh BD, Sackeim HA. Regional cerebral blood flow and metabolic rate in persistent Lyme encephalopathy. Arch Gen Psychiatry. 2009; 66:554-63
- [31] Donta ST, Noto RB, Vento JA. SPECT brain imaging in chronic Lyme disease. Clin. Nucl Med. 2012; 37:219-22
- [32] Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Sèze J, de Martino SJ, Rémy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology. 2007; 69:953-8
- [33] Donta ST. Tetracycline therapy for chronic Lyme disease. Clin Infect Dis. 1997; 25:S52-6
- [34] Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease. Med Sci Monit. 2003; 9:136-42
- [35] Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, Perronne C, Salomon J. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS). Med Mal Infect. 2009; 39:108-15
- [36] Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. Presse Med. 2015. Doi:10.1016/j.lpm.2015.06.002
- [37] Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post-Lyme disease (STOP-LD). A randomized double masked clinical trial. Neurology. 2003; 60:1923-30
- [38] Fallon BA, Keilp JG, Cordera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology. 2008; 70:992-1003

- [39] Meriläinen L, Herranen A, Schwarzbach A, Gilbert L. Morphological and biochemical features of *Borrelia burgdorferi* pleomorphic forms. Microbiology. 2015; 161:516-27. Doi: 10.1099/mic.0.000027
- [40] Sharma B, Brown AV, Matluck NE, Hu LT, Lewis K. *Borrelia burgdorferi*, the causative agent of Lyme disease, forms drug-tolerant persister cells. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59:4616-24. Doi:10.1128/AAC.00864-15
- [41] Feng J, Wang T, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter PG et al. Identification of novel activity against *Borrelia burgdorferi* persisters using an FDA approved drug library. Emerg Microbes Infect. 2014. Doi:10.1038/emi.2014.53
- [42] Feng J, Auwaerter PG, Zhang Y. Drug combinations against *Borrelia burgdorferi* persisters in vitro: Eradication achieved by using daptomycin, cefoperazone and doxycycline. PLoS ONE. 2015; 10: e0117207. Doi:10.1371/journal.pone.0117207
- [43] Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang, Y. Identification of new compounds with high activity against stationary phase *Borrelia burgdorferi* from the NCI compound collection. Emerging Microbes Infections. 2015; 4:e31. Doi:10.1038/emi.2015.31
- [44] Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Zhang Y. Identification of additional anti-persister activity against *Borrelia burgdorferi* from an FDA drug library. Antibiotics. 2015; 4:397-410
- [45] Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Persister mechanisms in *Borrelia burgdorferi*: implications for improved intervention. Emerg Microbes Infect. 2015; 4:e51. Doi:10.1038/emi.2015.51
- [46] Feng J, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter PG, Zhang Y. A drug combination screen identifies drugs active against amoxicillin-induced round bodies of in vitro *Borrelia burgdorferi* persisters from an FDA drug library. Front Microbiol. 2016. Doi:10.3389/fmicb.2016.00743
- [47] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. APMIS. 1999; 107:566-76
- [48] Schardt FW. Clinical effects of fluconazole in patients with neuroborreliosis. Eur J Med Res. 2004; 9:334-6
- [49] Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int Microbiol. 2002; 5:25-31
- [50] Horowitz R, Freeman P. The use of dapsone as a novel “persister” drug in the treatment of chronic Lyme disease / post treatment Lyme disease syndrome. Clin Experiment Dermatol Res. 2016; 7. Doi:10.4172/2155-9554.1000345