

Revue critique des études essayant d'évaluer le traitement de la maladie de Lyme chronique

Christian Perronne

Bien que le traitement antibiotique pour la maladie de Lyme est efficace chez certains patients, en particulier pendant la phase précoce de la maladie, de nombreux patients souffrent de maladies chroniques avec persistance et évolution des signes et des symptômes. Le rôle des micro-organismes persistants dans la physiopathologie des syndromes chroniques après la maladie de Lyme, traitée selon les recommandations actuelles, est encore débattue [1-3]. Il n'existe pas de test pour vérifier la persistance de la *Borrelia*. Plusieurs publications montrent des résultats contradictoires concernant le traitement de la maladie de Lyme chronique.

Efficacité de prolongement de traitement antibiotique pour la maladie de Lyme chronique

L'efficacité du traitement antibiotique à long terme chez les patients atteints de la maladie de Lyme chronique ou syndromes chroniques suite à morsures de tiques reste controversée [2]. 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 une série prolongée de traitement antibiotique [4-6]. Pour améliorer leur état, les patients avec une longue histoire de la maladie requièrent des traitements antibiotiques plus longs. Plusieurs études aléatoires ont tenté d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique comparativement au placebo dans la maladie de Lyme chronique. Dans une étude, aucune différence ne fut démontrée. [7]

Dans les deux études suivantes, un important effet bénéfique de l'antibiothérapie, bien que limité, fut démontré.

Dans l'étude de Krupp et al., une cure de quatre semaines de traitement par la ceftriaxone a amélioré le syndrome de fatigue, réévalué à 6 mois, avec une amélioration significative de 64% dans le groupe de la ceftriaxone contre 18,5% dans le groupe placebo ($P < 0,001$) [8].

Dans l'étude de Fallon et al. qui comprenait les patients atteints de troubles de la mémoire persistants après une cure initiale de trois semaines de traitement par la ceftriaxone, un retraitement de dix semaines à la ceftriaxone fut efficace, par rapport au placebo, dans l'amélioration de leur fonctionnement cognitif ($P < 0,01$). Cependant, cet effet bénéfique fut transitoire et la différence entre les groupes retraités et les non-retraités disparu après 6 mois [9]. Cet effet transitoire des antibiotiques pourrait être due à la persistance bactérienne.

B. burgdorferi a une grande capacité d'adaptation et est capable de persister dans les tissus

B. burgdorferi a une structure génétique complexe. Il a de plus de 132 fonctions de gènes. En revanche, *Treponema pallidum*, un autre spirochète, a seulement 22 fonctions de gènes. *B. burgdorferi* a un chromosome linéaire et 21 plasmides. *Chlamydomphila* a seulement 7 plasmides. Cette complexité génétique suggère que *B. burgdorferi* est un organisme avec une grande capacité d'adaptation, capable d'échapper à la réponse immunitaire humaine. Il peut le faire à travers différents procédés tels que l'immunosuppression, la variation antigénique, la mutation et la recombinaison génétique. Il peut survivre à l'extérieur de la cellule comme à l'intérieur; il libère des facteurs pour l'adhérence des cellules et certaines études ont montré qu'il peut persister dans des formes atypiques, à l'état dormant, en formant des kystes. La conversion cyclique de formes kystiques en spirochètes libres fait apparaître une nouvelle *Borrelia* dans les tissus. Des modèles animaux, des souris, des chiens et des singes démontrent clairement que *B. burgdorferi* peut persister dans les tissus, même après plusieurs mois de traitement avec des antibiotiques qui sont efficaces *in vitro* [2,10]. La persistance de *B. burgdorferi* après un traitement antibiotique a également été signalé dans certaines études effectuées sur les humains [11-13]. Les cellules dormantes, persistantes, de la bactérie de genres différents peuvent échapper à l'effet bactéricide des antibiotiques et être responsable d'infections latentes [11-14]. Les persistantes sont des cellules bactériennes de repos qui sont capables de survivre aux antibiotiques ou aux contraintes et qui sont en mesure de reprendre leur croissance dans des conditions favorables [15]. Les cliniciens n'ont pas de tests de diagnostic pour vérifier la persistance vivante de la *Borrelia*. Les changements observés dans le profil sérologique ne sont pas contributifs. Le profil de sensibilité aux antibiotiques des formes croissantes de *B. burgdorferi* est différent de celui des formes persistantes de la bactérie [16]. Les formes kystiques de *B. burgdorferi* sont en mesure d'échapper à l'effet antibactéricide des antibiotiques. En outre, la persistance d'autres espèces de *Borrelia* n'a pas encore été bien étudiée.

Plusieurs espèces de *Borrelia* sont pathogènes pour l'homme

Les *Borrelia* ont d'abord été rapporté par Charles Nicolle comme agents microbiens responsables de fièvre récurrente (*Borrelia recurrentis*). une fièvre récurrente due à une autre espèce de *Borrelia* (*B. durae croci*-) est endémique dans certaines parties de l'Afrique [17]. Bien que la maladie de Lyme est habituellement décrite comme une infection due à la *B. burgdorferi* sensu stricto, à *B. afzelii* et à *B. garinii*, des maladies semblables à Lyme peuvent être dues à d'autres espèces de *Borrelia*. Elles sont rarement considérées ou testées, et leur profil de sensibilité aux antibiotiques est peu étudié [3,14,18]. *Borrelia miyamotoi*, phylogénétiquement proche de la fièvre récurrente liée aux *Borrelia*, est maintenant reconnue comme une cause de maladie semblable à Lyme et à la fièvre récurrente, en Asie, en Europe et en Amérique du Nord [14,18]. Un autre nouvel isolât de *Borrelia* a été identifié par PCR dans un sérum post-traitement provenant d'un patient atteint de la maladie de Lyme avec affection neurologique, qui montre la capacité de cette nouvelle espèce à persister malgré un traitement antibiotique [14]. Peu d'études se sont penchées sur les médicaments capables de tuer la *Borrelia burgdorferi* persistante ou d'autres espèces de *Borrelia*.

Action des médicaments contre *Borrelia persistantes*

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 [19]. La tigécycline est efficace contre les propagules, à corps rond, de *B. burgdorferi* [20]. Certains médicaments, qui ne sont pas des antibiotiques, peuvent jouer un rôle contre les bactéries persistantes. Il a été suggéré dans une étude ouverte que la combinaison de l'hydroxychloroquine avec des antibiotiques améliore l'efficacité du traitement antibiotique contre la maladie de Lyme chronique [5]. L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont capables d'augmenter l'activité bactéricide des antibiotiques dans le phagolysosome qui enveloppe des leucocytes, comme représenté par *Mycobacterium tuberculosis* ou *Coxiella burnetii* [21,22]. la fièvre est un bon exemple de l'utilisation antibactérienne de l'hydroxychloroquine. Lorsque des combinaisons de trois antibiotiques de différentes classes ont été donnés quotidiennement pendant aussi longtemps que trois années, des formes vivantes de *Coxiella burnetii* pourraient encore être isolées des valves cardiaques de patients souffrant d'une forme chronique de la maladie. L'ajout systématique d'hydroxychloroquine au traitement antibiotique, constitué d'un seul antibiotique, la doxycycline, pendant au moins 18 mois, obtient des résultats dans le traitement de la majorité des cas de fièvre Q chroniques. En outre, il a été montré que l'hydroxychloroquine a un effet inhibiteur direct contre *B. burgdorferi* [23]. En plus de cet effet antibactérien, l'hydroxychloroquine et la chloroquine sont principalement connus comme médicaments anti-parasitaires et de leur efficacité clinique pourrait être due en partie à leur activité contre les parasites responsables de co-infections, comme *Babesia*. En fait, les traitements alternatifs aux antibiotiques ont rarement été étudiés [16,24,25]. Dans ces études, la melittine, l'extrait de pépins de pamplemousse, la clofazimine (déjà utilisé pour la lèpre ou des mycobactéries), le bismuth (actuellement utilisé pour *Helicobacter pylori*), l'amphotéricine B (un médicament antifongique), l'amodiaquine et la quinine bromhydrate (effective contre *Plasmodium* sp.) devraient être plus étudiés contre les formes persistantes de *B. burgdorferi*. L'étude des médicaments non antibiotiques efficaces devrait être incluse dans les programmes de recherche clinique. Ce pourrait être une réponse partielle à la peur de développer une résistance aux antibiotiques dans le traitement des cas de maladie de Lyme chronique.

Rôle des co-infections dans la persistance de signes et de symptômes

L'efficacité limitée des traitements antibiotiques observés chez certains patients pourrait aussi être due à des co-infections avec d'autres micro-organismes. Des syndromes aigus ou chroniques survenant après morsure de tique peuvent être dus, en partie ou en totalité, à des agents pathogènes autres que *Borrelia* sp., certains d'entre eux transmises par les tiques, d'autres transmises par des mécanismes différents [3]. D'autres infections transmises par les tiques connues sont l'anaplasmose humaine granulocytaire et la babésiose, une infection parasitaire fréquente des animaux. D'autres espèces bactériennes sont également capables de persister: *Chlamydia*,

Mycoplasma, Bartonella, Coxiella burnetii, et un nouveau pathogène bactérien transmis par les tiques, Candidatus Neoehrlichia mikurensis [26,27]. En plus des bactéries et des parasites, des virus tels que le HHV-6, ou des champignons tels que Leishmania, pourraient être impliqués. Certaines de ces infections peut avoir un impact sur l'état neuropsychiatrique des patients. Par exemple, Toxoplasma gondii peut augmenter le risque de comportement suicidaire [28,29]. Comme décrit ci-dessus, l'effet anti-parasitaire de l'hydroxychloroquine pourrait expliquer en partie son efficacité clinique chez certains patients par son activité contre Babesia. Le médicament anti-fongique, le fluconazole peut améliorer certains patients [30]. On ne sait pas si ce bénéfice clinique est dû à l'activité contre une co-infection fongique ou si elle est due à la présence de récepteurs de fluconazole sur les micro-organismes persistants.

Analyse critique des études tentant d'évaluer le traitement de la maladie de Lyme chronique

L'exacerbation des signes et symptômes est un événement fréquent lors du traitement antibiotique de la maladie de Lyme. Les exacerbations aiguës au début du traitement, connus comme la réaction de Jarish-Herxheimer, ont bien été décrites. Les exacerbations au cours du traitement antibiotique prolongé de la maladie de Lyme chronique peuvent se produire plus tard dans le cours du traitement et peuvent avoir un cours cyclique pendant des semaines ou des mois avant de disparaître progressivement (observation clinique personnelle). L'évaluation de l'efficacité des antibiotiques, par rapport au placebo, après plusieurs semaines de traitement peut être biaisée. La première cause de biaisement est la nature cyclique de la maladie, aggravée par les exacerbations intermittentes dues aux antibiotiques dans le groupe traité. Certains patients dans le groupe traité qui finiront par être guéris peuvent éprouver une exacerbation au moment de l'évaluation. Le second biaisement 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 de symptômes peut avoir disparu et l'amélioration peut être à long terme, tandis qu'une autre catégorie de signes et de symptômes peut sembler s'aggraver transitoirement, conduisant à la fausse conclusion d'échec global. Donc, en fait, les deux études randomisées, qui ont évalué les objectifs spécifiques à la fin, ont montré un effet bénéfique du traitement antibiotique, tandis que l'étude randomisée qui a utilisé un score général de qualité de vie n'en a montré aucun. La conception des futures études randomisées devrait tenir compte de ces pièges potentiels.

Conclusion

La recherche fondamentale et clinique doit aller de l'avant dans la gestion des patients souffrant de maladie de Lyme chronique ou de maladies associées. De nouvelles méthodes de PCR et de nouvelles techniques de micro génotypes, telles que le séquençage à haut débit, devraient être utilisés pour identifier les micro-organismes qui pourraient être impliqués dans un patient

particulier [14]. De nouvelles stratégies doivent être adoptées afin de déterminer les meilleurs traitements contre *Borrelia* sp. et les co-infections possibles. L'ajout d'un traitement d'entretien au traitement de la phase d'induction est probablement nécessaire chez certains patients. Ainsi que des médicaments qui sont bien connus pour être efficaces contre les bactéries dans leur phase de croissance, d'autres médicaments, qui peuvent être efficaces contre les bactéries persistantes, devraient être évalués pour leur efficacité au cours du traitement d'entretien.